

## تحضير وتوصيف مشتق إيثري من الكلورفينيرامين ودراسة بعض خصائصه الفيزيائية والحيوية

فاطمة العاشق\*، د. محمد كيشي\*\*

### المُلخَص

تم في هذا البحث إجراء تفاعل الغليسول مع الكلورفينيرامين باعتباره مضاد الهيستامين لتحضير أحادي إيثر الغليسول باستخدام شروط مناسبة، حيث تم استخدام حفاز أساسي (ثالثي بوتوكسيد الصوديوم) بنسبة مولية للمواد المتفاعلة (غليسول: كلورفينيرامين) (1:10)، وذلك عند درجة حرارة  $100^{\circ}\text{C}$  وزمن تفاعل قدره تسع ساعات حيث تم الحصول على المنتج المطلوب بانتقائية عالية ومردود جيد (58%).

بعد ذلك تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية لنتاج التفاعل من خلال قياس كلاً من: (اللزوجة الكينماتيكية، درجة العكارة، الكثافة، وكذلك مقدار حرف الضوء المُستقطب) إضافة إلى الخصائص الحيوية.

تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (T.L.C) ثم فصل ناتج التفاعل وتمت تثقيته كروماتوغرافياً وحُددت بنيته الجزيئية باستخدام الطرائق الطيفية المناسبة FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$

**الكلمات المفتاحية:** الغليسول - مضادات الهيستامين - الكلورفينيرامين - إيثرات الغليسول.

(\* باحثة علمية في قسم الكيمياء (كيمياء عضوية) - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص - سوريا.

(\*\* مُدرّس دكتور في الكيمياء العضوية: قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص - سوريا.

# Preparation and Characterization of Ether Derivative of Chlorpheniramine and Study of some its Physical and Biological Properties

Fatima Alashek \*, Dr. Mohammad keshe \*\*

## Abstract

In this paper, the glycerol has reacted with chlorpheniramine as a nonsteroidal anti-inflammatory to prepare mono-ether glycerol using appropriate conditions, basic catalyst (tert- sodium butoxide) was used with a molar ratio (chlorpheniramine: glycerol) (1:10), a temperature of 100°C and reaction time is nine hours and the product was obtained with high selectivity and good yield (58%).

After that, some physical properties of the reaction product were determined by measuring: (the kinematic viscosity, turbidity, and density, and amount of deflection of the polarized light) In addition to the biological properties.

The reaction followed by using thin layer chromatography (T.L.C), then the product was separated and purified, the molecular structures have determinate by spectroscopy methods FT- IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR.

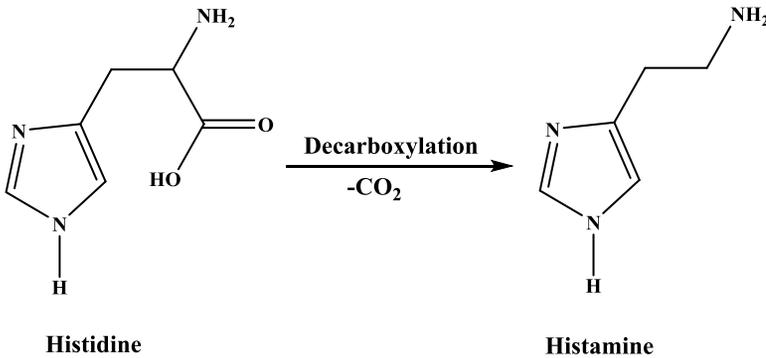
**Key words:** Glycerol - Antihistamines – Chlorpheniramine - Glycerol Ethers.

\*) Scientific Researcher: Department of chemistry (Organic Chemistry) - Faculty of science-Albaath university Homs - Syria

\*\*\*) Doctor of Organic Chemistry: Department of chemistry - Faculty of science- Albaath university Homs-Syria.

## 1- المقدمة:

تُعتبر مضادات الهيستامين (Antihistamines) إحدى المجموعات الدوائية التي تُوصف لمعالجة أعراض الحساسية الناتجة عن زيادة إفراز الهيستامين بالجسم، وذلك عن طريق الارتباط بمستقبلات الهيستامين الموجودة على سطح الخلايا في الجسم الحي وتمنع ارتباط الهيستامين بها، مما يحد من التأثيرات المُسببة للحساسية. يُعد الهيستامين مادة كيميائية تنتجها الخلايا الحية في جميع أنحاء الجسم كجزء من الاستجابة الالتهابية للجسم ضد الحساسية أو العدوى أو الإصابة، ويقوم بالتأثير على الخلايا من خلال ارتباطه بمستقبلاته الموجودة في الجسم، حيث يتم تصنيع الهيستامين حيويًا بتفاعل نزع الزمرة الكربوكسيلية (Decarboxylation) من الحمض الأميني الهيستادين (Histidine) بوجود أنزيم [1] وفق المخطط التالي:

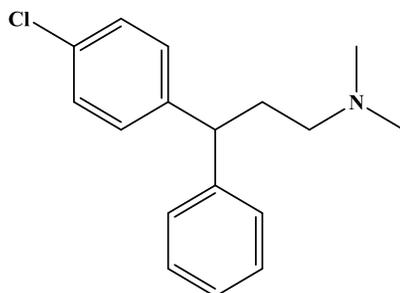


### المخطط (1): تشكل الهيستامين من الهيستادين.

تُقسم مضادات الهيستامين إلى مجموعتين رئيسيتين حسب نفوذها عبر الحاجز الدماغي الدموي [2]، مضادات الهيستامين من الجيل الأول "H1" التي تعمل على التصدي لتأثير الهيستامين في الجسم، و التي تم اكتشافها في عام 1937 [3] حيث توصل الباحثان بوفيه وستوب (Bovet and Staub) إلى أن بعض إسترات الفينول يمكن أن تثبط بعض أنشطة الهيستامين في الجسم، وفيما بعد تم استخدام العديد من

المواد كمواد مُثبّطة لتأثير الهيستامين نذكر منها: كلورفينيرامين (Chlorpheniramine)، برومفينيرامين (Brompheniramine)، بروميثازين (Promethazine)، وفي عام 1980 تم إدخال الجيل الثاني "H2" من مُضادات الهيستامين التي تُعتبر أكثر فعالية وأقل تخدير من الجيل الأول، لأنها لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي، حيث يعتمد مبدأ عمل هذه الفئة من الأدوية على منع تحرير الهيستامين في الجسم الذي يُعتبر المُسبب الرئيس لأعراض الحساسية، والتي تُستخدم على نطاق واسع [4]، ومن أمثلة عليها سيتريزين (Cetirizine)، لوراتادين (Loratadine)، فيكسوفينادين (Fexofenadine).

تُستخدم مُضادات الهيستامين على نطاق واسع لعلاج التهاب الأنف التحسسي والإقياء ولعلاج القلق، ومن أبرز هذه المركبات الكلورفينيرامين الذي يملك الصيغة الكيميائية وفق الشكل (1) [5]، حيث يقوم بعلاج التهاب الأنف التحسسي والطفح الجلدي والحكة، كما يدخل في تركيب أدوية نزلات البرد إلا أن له آثاراً جانبية مُتعددة مثل: الدوار، النعاس، جفاف الفم، التوتر، وفقدان الشهية. [6]



الشكل (1): الصيغة الكيميائية للكلورفينيرامين.

يتمتع الغليسرول بأهمية كبيرة في العديد من المجالات ذات التطبيقات المُتنوعة، إذ يدخل الغليسرول في تفاعلات عضوية مختلفة مُعطياً مركبات مُتنوعة تدخل في الصناعة [7]، لعل أبرزها تفاعل الأيثر [8] لإنتاج إيثرات الغليسرول ذات الاستخدامات المُتعددة.

حيث يُعد تفاعل أيثرة الغليسول مع المركبات الدوائية التي تنتمي إلى صنف مُضادات الهيستامين من التفاعلات المهمة، وذلك نظراً لقلة الدراسات المُستخدمة في تحضير إيثرات دوائية للغليسول وذلك بغية تحسين وتطوير البنية الكيميائية للأدوية.

## 2-هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى اصطناع إيثر أحادي الغليسول وذلك بمفاعلة الغليسول مع الكلورفينيرامين باستخدام حفاز أساسي (ثالثي بوتوكسيد الصوديوم) وتوصيفه باستخدام التقنيات المطيافية المناسبة، ثم دراسة بعض الخصائص الفيزيائية والحيوية للمنتج المُحضّر.

## 3- القسم العملي:

### 3-1- الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- مطياف الطنين النووي المغناطيسي نموذج 400MHz من شركة Bruker السويسرية الموجود في هيئة الطاقة الذرية.
- جهاز مطيافية الأشعة ما تحت الأحمر نموذج FT-IR-4100 من شركة Jasco اليابانية الموجود في قسم الكيمياء كلية العلوم جامعة البعث.
- جهاز مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية (UV-Vis) الموجود في قسم الهندسة الكيميائية كلية الهندسة الكيميائية والبترولية جامعة البعث.
- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) ذات الطور المعكوس من شركة (knauer) تحليلي مزود بمضخة وكاشف UV-Vis وعمود C<sub>18</sub> نوع ODS.
- صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطلية بالسليكا جل 60F<sub>254</sub> قياس 20 X 20 من شركة Merck الألمانية.

- صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة تحضيرية من الزجاج مطلية بالسيليكا جل 60F<sub>254</sub> قياس 20 X 20 من شركة Merck الألمانية.
- مقياس لزوجة كيناميكية نوع Fungilab Size: 200 .
- مقياس كثافة مارك Iso lab D 97877 Wertheim – Germany
- جهاز قياس عكارة Martini instruments Mi 415 .
- جهاز الاستقطاب الضوئي .
- حاضنة جرثومية نوع memert .
- أطباق بتري وأوساط زرع جرثومية .
- فرن تجفيف نوع memert .
- سخانة مزودة بمبرد عكوس .
- مجموعة من الأدوات الزجاجية المختلفة

### 3-2- المواد الكيميائية المستخدمة:

الجليسرول (99%)، الكلورفينيرامين (99%)، ثالثي بوتوكسيد الصوديوم، رباعي بوتيل هيدروكسيد الأمونيوم، ميثانول، خلاص الإيثيل، كبريتات الكالسيوم اللامائية من انتاج شركة Merk الألمانية.

### 3-3- طريقة العمل:

يُضاف إلى حوجلة كروية مصنفة مجهزة بمبرد عكوس و محرك مغناطيسي (0.3335g- 0.00363mol) من الجليسرول، ثم يُضاف (4% mol) من الحفاز الأساسي ثالثي بوتوكسيد الصوديوم وبعدها يُضاف (5% mol) من رباعي بوتيل هيدروكسيد الأمونيوم لتأمين الوسط الأساسي اللازم للتفاعل وثم يُضاف (-0.1g 0.000363mol) من الكلورفينيرامين، يُحرك مزيج التفاعل في حمام زيتي عند درجة حرارة 100°C مع مراقبة سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (T.L.C)

باستخدام جملة جرف مكونة من (ميتانول %100) ، وبعد زمن 9 ساعات يُترك مزيج التفاعل ليبرد، ثم يُضاف له ماء مقطر وذلك لحل الغليسول الفائض والمستخدم كمادة مُتفاعلة ومذيب، ثم يُرشح مزيج التفاعل، ويُستخلص باستخدام مذيب خلات الإيثيل ثلاث مرات متتالية وذلك بإضافة 10ml خلات الإيثيل في كل مرة، بعد ذلك يُفصل الطور العضوي ويُضاف له كبريتات الكالسيوم اللامائية ويُبخّر المذيب بعد الترشيح، لِيُنقى الناتج باستخدام كروماتوغرافيا الصفيحة الزجاجية، فيتم الحصول على مُنتج زيتي القوام أصفر اللون لزج بمردود(58%).

### 3-4- دراسة الخصائص والتطبيقات:

#### 3-4-1- قياس درجة العكارة Degree of Turbidity :

حيث يُوضع 5ml من المحلول في عبوة مخصصة وتوضع ضمن جهاز قياس العكارة، وتُقاس درجة العكارة للتركيز المُحضر.

#### 3-4-2- قياس اللزوجة Viscosity :

يُضاف إلى مقياس اللزوجة "مقياس أوستفالد" (size 200) 5ml من المحلول المُحضّر سابقاً، ويُوضع في حمام مائي مع التحريك على درجة حرارة 40°C، ثم يُقاس الزمن اللازم لمرور المحلول ضمن المقياس ثم يُضرب بثابت الجهاز ليتم الحصول على قيمة اللزوجة وفق العلاقة الآتية:

$$C=Q.T$$

Q: ثابت الجهاز ويساوي 0.094236 عند درجة الحرارة 40°C.

T: الزمن اللازم لمرور المحلول ضمن الانتفاخين.

#### 3-4-3 - قياس الكثافة Density :

يتم ذلك باستخدام مقياس الكثافة ومن ثم تطبق علاقة الكثافة:

$$d=m/v$$

m: وزن المحلول (gr)

v: حجم المحلول (ml)

### 3-4-4-4- قياس حرف الضوء المستقطب:

يتم القياس باستخدام جهاز حرف الضوء المستقطب وثم تطبيق العلاقة:

$$[\alpha]_{25}^D = \frac{100 \times \alpha}{L \times C}$$

$\alpha$ : زاوية الدوران

L: طول الأنبوب ويقدر ب: dm

C: تركيز المادة وتقدر ب: gr/100ml

### 3-4-4-5- دراسة الخصائص الحيوية للإثرات الناتجة:

يتم تحضير محلول للناتج المُحضر في هذا البحث بتركيز  $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

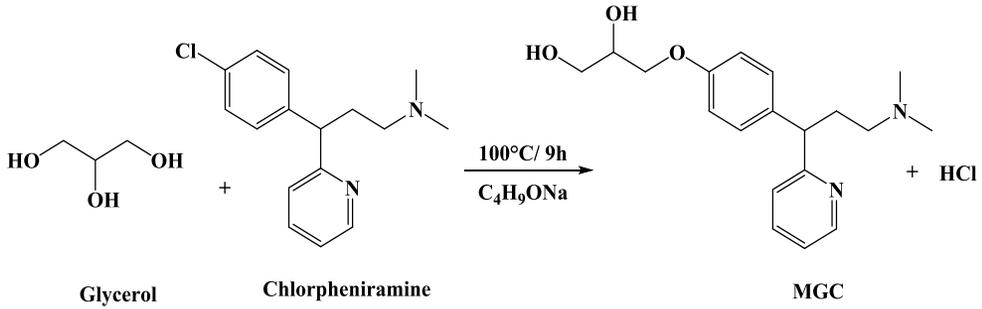
لتحديد الفعالية الحيوية ضد جرثومة (-) *Pseudomonas* وجرثومة  
*Staphylococcus aureus* (+).

بداية تم تحضير محلول من TSB (Tryptic soy broth) وذلك بحل (1.5) gr منه في (50 ml) ماء مقطر ومن ثم تسخينه حتى درجة الغليان وتركه حتى تصبح درجة حرارته (45-50 °C)، وبعد نمو الأحياء الدقيقة حُضر وسط الزرع باستخدام Nutrient Agar (NA) بإذابة (5.6gr) في (200 ml) ماء مُقَطَّر للحصول على تركيز 0.028 gr/ml وذلك بتسخين المحلول حتى الغليان، ومن ثم تركه حتى يبرد للدرجة (45-40 °C) ثم يُصب المحلول في أطباق بتري ويُترك حتى يتحول إلى جيلاتين ومن ثم إجراء زرع للبكتيريا، بعد ذلك يتم حقن محلول المركب بشكل منفصل في أطباق بتري ليتم قياس قطر الهالة المُتشكلة بعد الحضانة لمدة أربعة وعشرون ساعة وذلك على درجة حرارة 37 °C درجة مئوية.

#### 4 - النتائج والمناقشة:

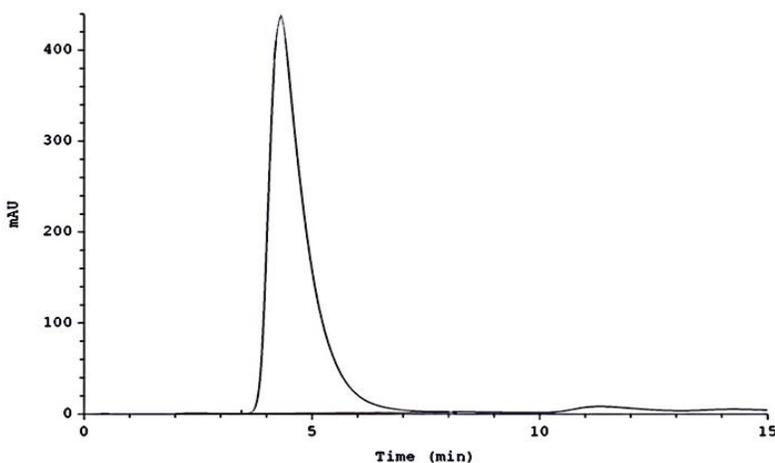
أولاً: تم تحضير أحادي غليسرول الكلورفينيرامين "MGC":

من خلال تفاعل الغليسرول مع الكلورفينيرامين بوجود حفاز أساسي مناسب وفق التفاعل التالي:

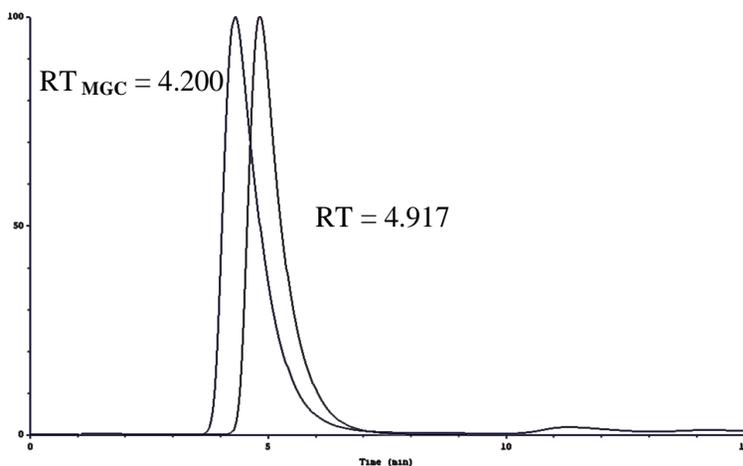


#### المخطط (2): تفاعل أيثرة الكلورفينيرامين مع الغليسرول.

تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C، و بعد التأكد من نهاية التفاعل تم استخلاصه وتنقيته كروماتوغرافياً، حيث تم التأكد من نقاوة المركب المحضّر (MGC) باستخدام جهاز كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)، تُوضح الأشكال (2-3) الكروماتوغرام للنتائج الذي تم الحصول عليه (وذلك استخدام طور ثابت C18 وطور متحرك من الأسيتونتريل) و التراكب للمادة الأولية معه، حيث يُلاحظ وجود قمة واحدة واضحة للمنتج بزمان احتفاظ (RT= 4.200) مختلفة عن زمن احتفاظ الكلورفينيرامين (RT= 4.917) وهذا دليل على تشكل المركب.



الشكل (2): كروماتوغرام الإيثر "MGC".



الشكل (3): التراكب لكل من الكلورفينيرامين والمنتج "MGC".

بعد ذلك تم تحديد بنية المركب الناتج "MGC" بالطرائق الطيفية المناسبة:

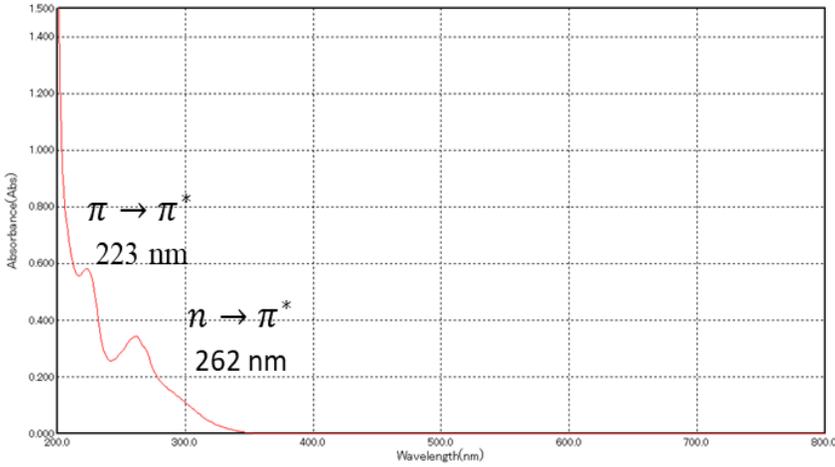
( $^{13}\text{C-NMR}$ ,  $^1\text{H-NMR}$ , FT-IR, UV-VIS)

A- طيف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية (UV-VIS):

تم تسجيل طيف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية للمركب MGC الشكل (4)

حيث يُلاحظ من الشكل ظهور عصابة امتصاص الكترونية عند 223nm عائدة إلى

الانتقال  $\pi \rightarrow \pi^*$  (للحلقات العطرية بالمركب الحاوية على أزواج إلكترونات رابطة) والثانية عند طول موجة 262 nm عائدة للانتقال  $n \rightarrow \pi^*$  (للزمر الأوكسوكرومية

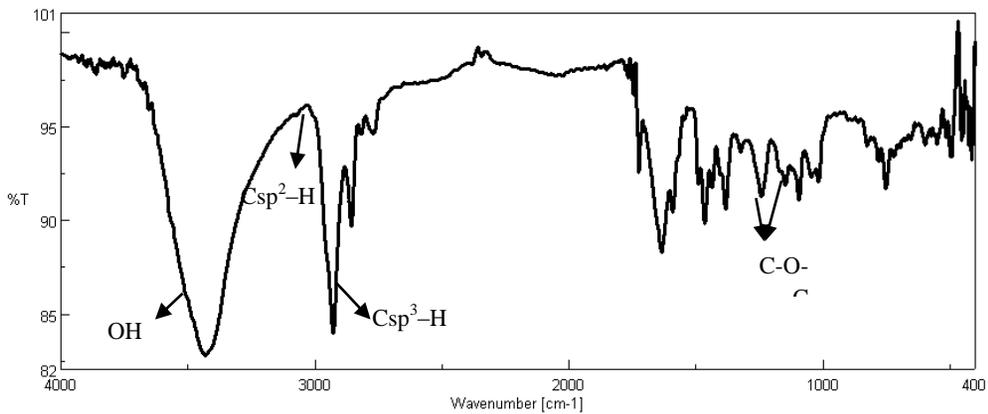


بالمركب الحاوية على أزواج إلكترونات لرابطة)

الشكل (4): طيف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية للمنتج "MGC".

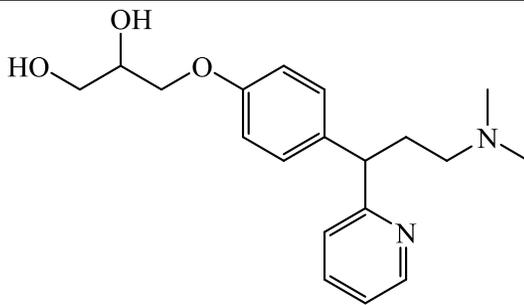
#### B- طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR):

تم تسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب MGC الشكل (5) حيث أظهر الطيف وجود امتصاصات مميزة عائدة إلى زمرة الهيدروكسيلية (OH) عند  $3430.74\text{cm}^{-1}$  إضافة إلى الامتصاصين المميزين للزمرة الإثيرية (C-O-C) عند  $1240.97 - 1147.44\text{cm}^{-1}$ ، يوضح الجدول (1) قيم الأعداد الموجية الموافقة لامتصاصات طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب المُحضّر.



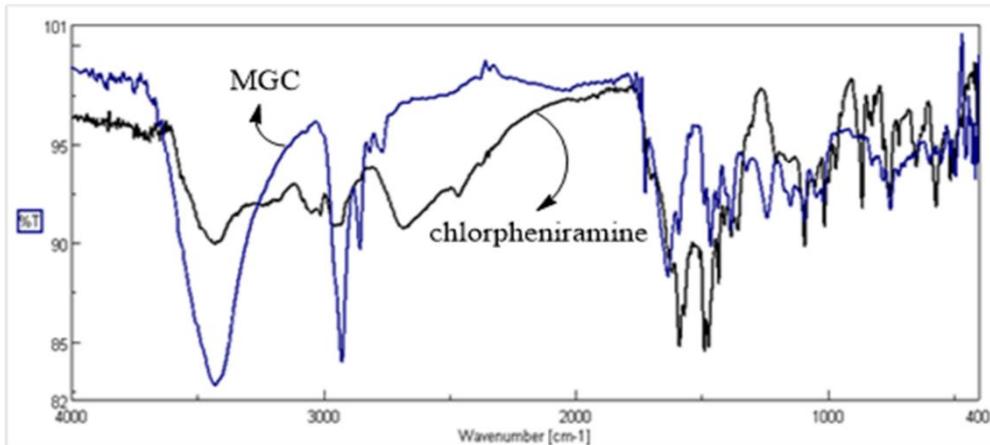
الشكل (5): طيف الأشعة تحت الحمراء لـ "MGC" في KBr.

الجدول (1): تفسير طيف الأشعة تحت الحمراء لـ "MGC".



C-N	C-O-C	CH <sub>2</sub> Bent	Csp <sup>3</sup> -H	Csp <sup>2</sup> -H	OH	المجموعة الوظيفية
1093.67	1147.44 1240.97	1464.67	2927.41	3072.05	3430.74	العدد الموجي cm <sup>-1</sup>

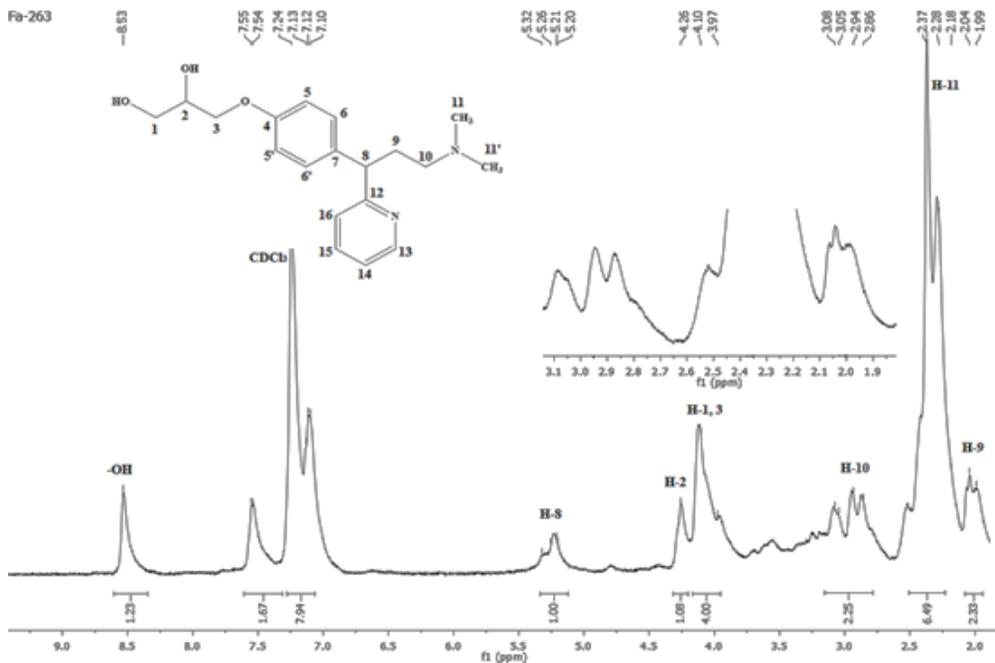
حيث يُلاحظ من مقارنة طيفي كلٍ من الكلورفينيرامين والإيثر الناتج، ظهور عصابات امتصاص عائدتين للزمرة الإيثرية عند 1147.44 - 1240.97 cm<sup>-1</sup> لم تكن موجودة بالكلورفينيرامين.



الشكل (6): طيف التراكب لكل من الكلورفينيرامين والمنتج "MGC"

### C- طيف الرنين النووي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ :

تم سحب طيف الطنين النووي البروتوني  $^1\text{H-NMR}$  لـ: "MGC" باستخدام مذيب الكلوروفورم المُدَيتر.



الشكل (7): طيف  $^1\text{H-NMR}$  للنتائج "MGC" ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm)

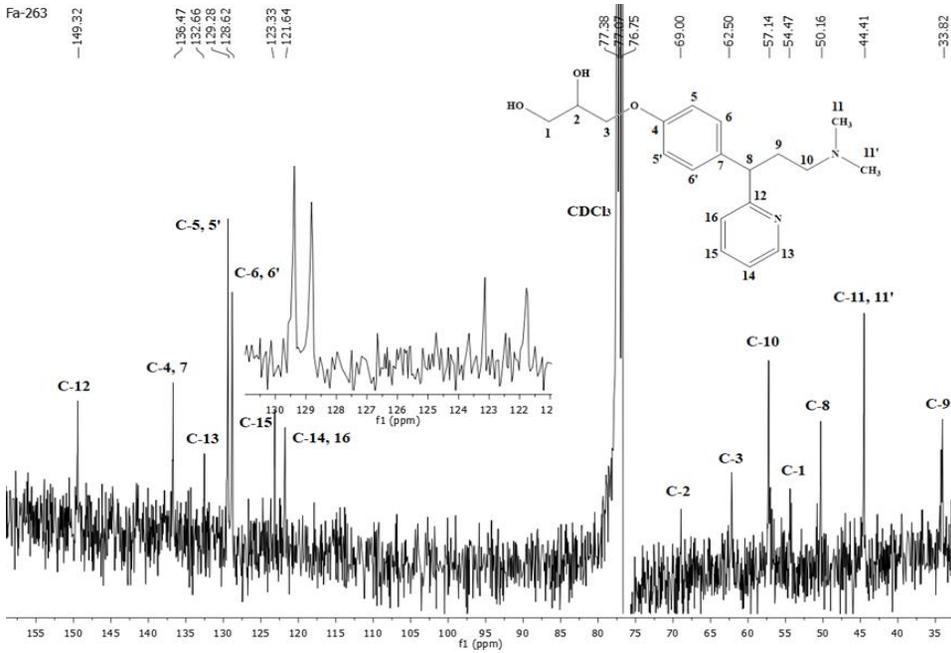
ويُظهر الجدول التالي تفسير طيف النووي المغناطيسي البروتوني لـ "MGC":

الجدول (2): تفسير طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني لـ "MGC":

نوع ذرة الهيدروجين	$^1\text{H-NMR}$ [ $\delta$ , Ppm]	No.
أليفاتية	3.97 (d t, 4H, J=4Hz)	1-3
أليفاتية	4.26 (m, 1H)	2
أليفاتية	5.21-5.20 (t, 1H, J=4Hz)	8
أليفاتية	2.04-1.99 (q, 2H, J=8Hz)	9
أليفاتية	3.18-2.86 (t, 2H, J=8Hz)	10
أليفاتية	2.28-2.18 (S, 6H)	11
عظمية	7.10-7.13 (m, 4H) 7.54-7.55 (m, 4H)	H-Ph
غولية	8.53 (S, 1H)	-OH

## D- طيف الطنين النووي الكربوني $^{13}\text{C-NMR}$ :

كما تم سحب طيف الطنين النووي الكربوني  $^{13}\text{C-NMR}$  لـ "MGC" باستخدام مذيب الكلوروفورم المُدَيَّر، حيث يُوضَّح الطيف التالي وجود 14 إشارة كربونية عائدة إلى 19 ذرة كربون في المركب المُحضَّر مع مراعاة التناظر.



الشكل (8): طيف  $^{13}\text{C-NMR}$  للناتج "MGC" ( $125\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm)

ويُوضَّح الجدول التالي انزياح ذرات الكربون في الطيف للمركب:

الجدول (3): تفسير طيف الطنين النووي المغناطيسي الكربوني لـ "MGC":

رقم ذرة الكربون	الانزياح الكيميائي ppm	رقم ذرة الكربون	الانزياح الكيميائي ppm
9	33.82	7	54.47
10	57.14	2	69.00
11', 11	44.41	3	62.50
12	149.32	4, 7	136.47
13	132.66	5', 5	129.28
14-16	121.64	6', 6	128.62
15	123.33	8	50.16

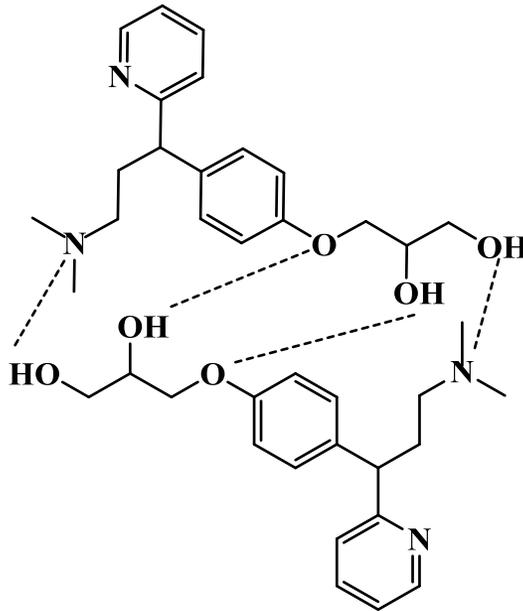
ثانياً: دراسة الخصائص والتطبيقات:

تم تحضير محلول كلوروفورمي للنواتج المُحضّر "MGC" بتركيز 0.05 gr/10ml، وبعدها تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية حيث تم قياس درجة اللزوجة الكينماتيكية باستخدام مقياس أوستفالد والذي يعتمد على تأثير الجاذبية الأرضية في سير طبقات المحلول، وبتطبيق العلاقة (\*) نحصل على اللزوجة الكينماتيكية، كما تمّ قياس درجة الكثافة من خلال تحديد وزن حجم مُحدّد بدقة من المحلول السابق وذلك باستخدام مقياس بكنومتر، إضافة إلى تحديد درجة العكارة باستخدام جهاز قياس العكارة، حيث يُوضح الجدول (4) قيم بعض الخصائص الفيزيائية التي تمّ تحديدها.

الجدول (4): يُظهر نتائج دراسة الخصائص الفيزيائية للمركب الناتج والكلورفينيرامين.

العينة	اللزوجة "St"	الكثافة gr/mL	درجة العاكرة (FNU)	حرف الضوء المستقطب $[\alpha]_{25}^D$
"MGC"	0.942	0.875	520	-80
الكلورفينيرامين	0.848	0.620	0	0

يُلاحظ من قيم الجدول السابق إلى أنّ المحلول الكلوروفورمي للعينة المُحضرة يعطي محلول لزج ويُعلّل ذلك بسبب تشكل الروابط الهيدروجينية بين جزيئات الإيثر المُحضر "MGC" ممّا يعيق تغلغل جزيئات المذيب القطبية وإحاطتها للجزيئية، حيث يُوضح الشكل التالي الروابط الهيدروجينية المُتشكّلة بين جزيئات الإيثر المُحضر "MGC".



الشكل (9): الروابط الهيدروجينية المُتشكّلة بين جزيئات الإيثر المُحضر "MGC".

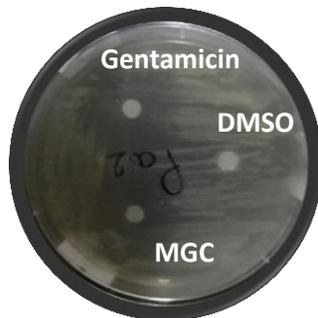
ثالثاً: دراسة الخصائص الحيوية للإثيرات الناتجة:

تم في هذا البحث دراسة فعالية المركبات المُحضرة تجاه نوعين من الجراثيم (سلبية الغرام *Pseudomonas aeruginosa* [9] وإيجابية الغرام *Staphylococcus aureus* [10])

حيث يُقاس طول قطر الهالة المُتشكلة بعد الحضان، إذ يُبين الشكل (10) نتائج الزرع الجرثومي للمركبات المدروسة وكيفية تشكل قطر التنشيط.



*Staphylococcus aureus* (+)



*Pseudomonas aeruginosa* (-)

الشكل (10): نتائج الاختبارات الحيوية للنتائج بالمقارنة مع المادة المرجعية.

يُوضح الجدول (5) قيم قطر التثبيط للمركب المُحضّر ومقارنته مع المركب المرجعي (الجنتاميسين)، حيث يُلاحظ من الجدول أنه أظهر فعالية جيدة ضد الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام التي تم العمل عليها، وذلك عند التراكيز المُحضرة. الجدول (5): قيم أقطار التثبيط للنتائج بالمقارنة مع المادة المرجعية الجنتاميسين.

رمز المركب	pseudomonas aeruginosa الزائفة الزنجارية (-)		Staphylococcus aureus المكورات العنقودية الذهبية (+)	
	Gyn	MGC	Gyn	MGC
قطر التثبيط (mm)	26	22	27	21

#### 5-الاستنتاجات:

- تم اصطناع أحادي الإيثر المختلط انطلاقاً من الكلورفينيرامين كمركب دوائي مع الغليسرول الذي يُعد متوافر ورخيص الثمن، كما حُدّدت بنى الناتج بالطرائق الطيفية الحديثة.
- تم استخدام فائض مُحدد من الغليسرول "عشرة أضعاف" كمذيب مناسب لوسط التفاعل إضافة بوصفه مادة مُتفاعلة، إذ يعتبر الغليسرول مذيب صديق للبيئة قابل للتحلل الحيوي ويسهل فصله من وسط التفاعل
- تم التوصل إلى أن استخدام حفاز ثالثي بوتوكسيد الصوديوم بوسط أساسي من رباعي بوتيل هيدروكسيد الأمونيوم قد أعطى النتائج المطلوبة من انتقائية عالية ومردود جيد.
- تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية "للزوجة الكينماتيكية، درجة العكارة، الكثافة" للمحاليل المائية للإيثر الناتج.

## 6- المراجع:

- [1]-Huang H, Li Y, Liang J, Finkelman FD. Molecular regulation of histamine synthesis. *Frontiers in immunology*. 2018 Jun 20;9:1392.
- [2]-Muether PS, Gwaltney Jr JM. Variant effect of first-and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold. *Clinical Infectious Diseases*. 2001 Nov 1;33(9):1483-8.
- [3]-Bovet D. Action protectrice des ethers phenoliques au cours de intoxication histaminiques. *CR Soc Biol*. 1937:547-9.
- [4]-Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. *Clinical & Experimental Allergy*. 1999 Jul;29:1-1.
- [5]-Hall, E.J. and Hall, G.J., 2014. Chlorpheniramine.
- [6]-A Report From CEN. A Large-Scale, Office-Based Study Evaluates The Use Of A New Class Of Nonsedating Antihistamines. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 1990 Oct;3(4):241-52.
- [7] - Nanda MR. Catalytic Conversion of Glycerol to Value-Added Chemical Products
- [8]-Chiosso ME, Casella ML, Merlo AB. Synthesis and catalytic evaluation of acidic carbons in the etherification of glycerol obtained from biodiesel production. *Catalysis Today*. 2021 Jul 15;372:107-14.
- [9]-Wu W, Jin Y, Bai F, Jin S. *Pseudomonas aeruginosa*. In *Molecular medical microbiology* 2015 Jan 1 (pp. 753-767). Academic Press
- [10]-Taylor TA, Unakal CG. *Staphylococcus aureus*. *StatPearls [Internet]*. 2021 Jul 21.