

اصطناع مشتقان جديان للتيمول بتفاعل التيمول

مع بعض المركبات الأمينية

طالبة دكتوراه : عبير السوس *

كلية العلوم - جامعة البعث

إشراف الدكتور: عبد الإله الشيخ حمود + د. علي يوسف

ملخص البحث

حضر في هذا البحث مركبين جديدين من مشتقات التيمول:

المركب A: 6- ايزوبروبيل-3- ميتيل-2- (نفثالين-2-أمينو) ميتيل) فينول.

المركب B: 1- (4,2-ثنائي نثرو فينيل) -2- (3-ايزوبروبيل -6,2-ثنائي ميتيل بنزول

(هيدرازين ، انطلاقاً من تفاعل التيمول مع كل من نفتيل أمين و ثنائي نثرو فينيل

هيدرازين والفورم ألدهيد بوسط حمضي، بالتسخين لدرجة الحرارة 80 م°، بعد ذلك تمت

تنقية المركبين بإعادة البلورة بالإيثانول و كان المردود 85% للمركب A و 70% للمركب

B.

تم تحديد بنية المركبات باستخدام أطياف الأشعة تحت الحمراء وطيف الطنين النووي

المغناطيسي $^{13}\text{C-NMR}$ ، $^1\text{H-NMR}$.

كما تم دراسة الفعالية الحيوية لهذين المركبين على كل من جرثيم سالبة الغرام وإيجابية

الغرام وذلك باستخدام طريقة ورق الترشيح المشرب بالمادة، إذ بينت النتائج بأن المركب

A لم يبدي فعالية تجاه جرثيم ايجابية الغرام وسلبية الغرام، بينما المركب B أبدى فعالية

تجاه الجرثيم ايجابية الغرام وسلبية الغرام.

كلمات مفتاحية: التيمول ، نفتيل أمين ، 4,2-ثنائي نثرو فينيل هيدرازين ، جرثيم إيجابية

الغرام .

(* طالبة دكتوراه - قسم الكيمياء - كيمياء عضوية - كلية العلوم - جامعة البعث

Synthesis of two new Thymol derivatives via Reaction of Thymol with some amino compounds

Abeer Alsous *) Abdulilah Alsheikh Hammoud, Ali Youssef

Abstract

In this research two new derivatives of thymol have been synthesized:

A: 6-isopropyl-3-methyl-2-((naphthalen-2-ylamino)methyl)phenol and B: 1-(2,4-dinitrophenyl)-2-(3-isopropyl-2,6-dimethylbenzyl)hydrazine by the reaction of thymol with 2-Naphthylamine, 2,4-Dinitrophenyl Hydrazine and formaldehyde in presence of hydrochloric acid as catalyst at 80 °C. The products were obtained in high yields: 85% for the compound(A) and 70% for (B). The purified products were characterized by spectral methods such as IR, ¹HNMR and ¹³CNMR spectroscopy. The biological activity of compounds were studied on both Gram-negative and Gram-positive bacteria by impregnated filter paper method. The results showed that the compound A wasn't effective against both Gram-positive and Gram-negative bacteria, while B was effective against both Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Key words: thymol, 2-Naphthylamine, 2,4-Dinitrophenyl Hydrazine, Gram-positive bacteria.

*) student D.Ph- organic chemistry- Department of chemistry- Faculty of science-albaath university, SYRIA

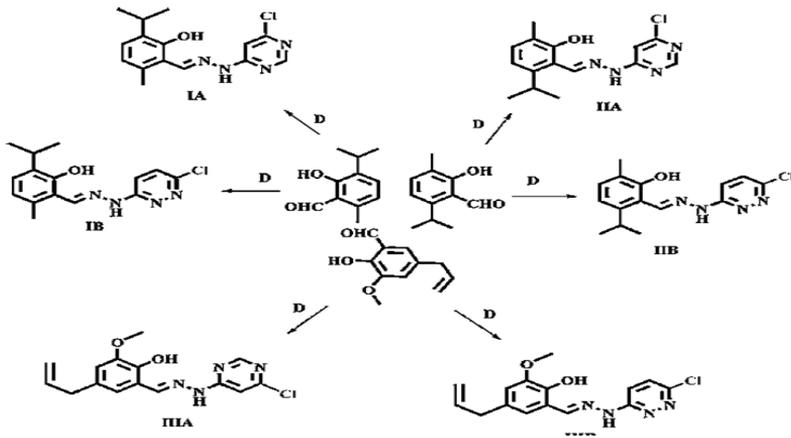
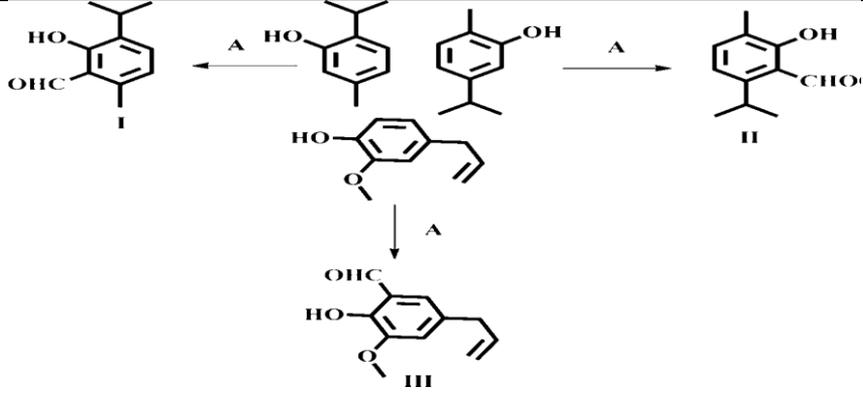
1- مقدمة:

تملك مشتقات التيمول فعالية حيوية ودوائية واسعة، الأمر الذي يكسبها أهمية كبيرة في الكيمياء والزراعة و الأصبغة والصناعات الدوائية ، وتعتبر المركبات الأكثر إنتاجاً، كما تملك هذه المركبات فعالية حيوية و دوائية تجاه العديد من الميكروبات والفيروسات والفطريات وسرطان الجلد وتعمل كمضادات حيوية في حالات عديدة، وتستخدم الكثير من مشتقات التيمول في معالجة السل والملاريا ومكافحة الليشمانيا وكبح نشاط العصيات والمكورات العنقودية والجراثيم موجبة وسالبة الغرام . كما لها تطبيقات مضادة للأكسدة[1]، و لها نشاط طارد للديدان ومعقم للجروح ومنقٍ للأعضاء من البلغم[2]،ولها أهمية دوائية صيدلانية كمواد مضادة للتشنج ومهدئات ومسكنات للألم[3]، وأيضاً لها فعالية منشطة للجهاز الهضمي حيث تزيد من نشاط الأنزيمات الهاضمة[4]، ولها دور في مكافحة تكوين حصى الكلى[5]، تخفيض ضغط الدم وخفض مستويات الكولسترول[6].

في عام 2017 قام العلماء Jamatsing D. Rajput¹• Suresh D. وغيرهم باصطناع مشتقات للتيمول ذات أهمية بيولوجية هامة حيث تبين لها نشاطات مضادة للسرطان (سرطان البنكرياس وسرطان القولون) ومضادة للاكسدة. تم تصنيع هذه المركبات كأدوية من قبل العديد من الباحثين من أجل مكافحة الأمراض مع الحد الأدنى من السمية ذات الآثار القسوى.

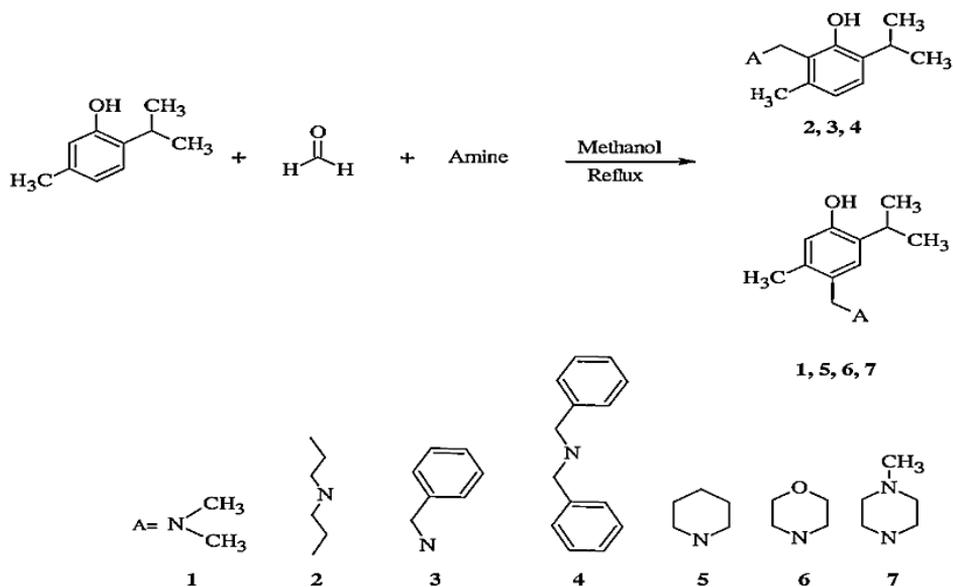
قام الكيميائيون الطبيون بعمل بحث واسع النطاق على مشتقات التيمول وفق المخطط (1) ، وقد تم تطوير منهجيات اصطناع مشتقات التيمول، حيث وجد أنها نشطة ضد أهداف دوائية متنوعة كمضادات للميكروبات وللسرطان و للالتهابات و للملاريا[8].

اصطناع مشتقات جديدة للثيمول بتفاعل الثيمول مع بعض المركبات الأمينية



المخطط (1): اصطناع مشتقات دوائية للثيمول

كما تم اصطناع سبعة مشتقات للثيمول من قبل العلماء Halise Inci Gul, Cem Yamali, Asiye Tugce Yasa, Elif Unluer وآخرون في عام 2016 وذلك عن طريق تفاعل الثيمول مع الفورمالين وأمينات متنوعة في الميثانول وتسخين الخليط لمدة زمنية تتراوح بين 20 و 26 ساعة وفق تفاعل مانيش وذلك في الموقع اورتو وبارا وتم تقييم تلك المركبات كمضادة للورم وهي من المركبات الأكثر أنتقائية ضد hcAI و hcAII ولها أنشطة مضادة للخلايا السامة (OSCC) وخلايا الفم الطبيعية [9].

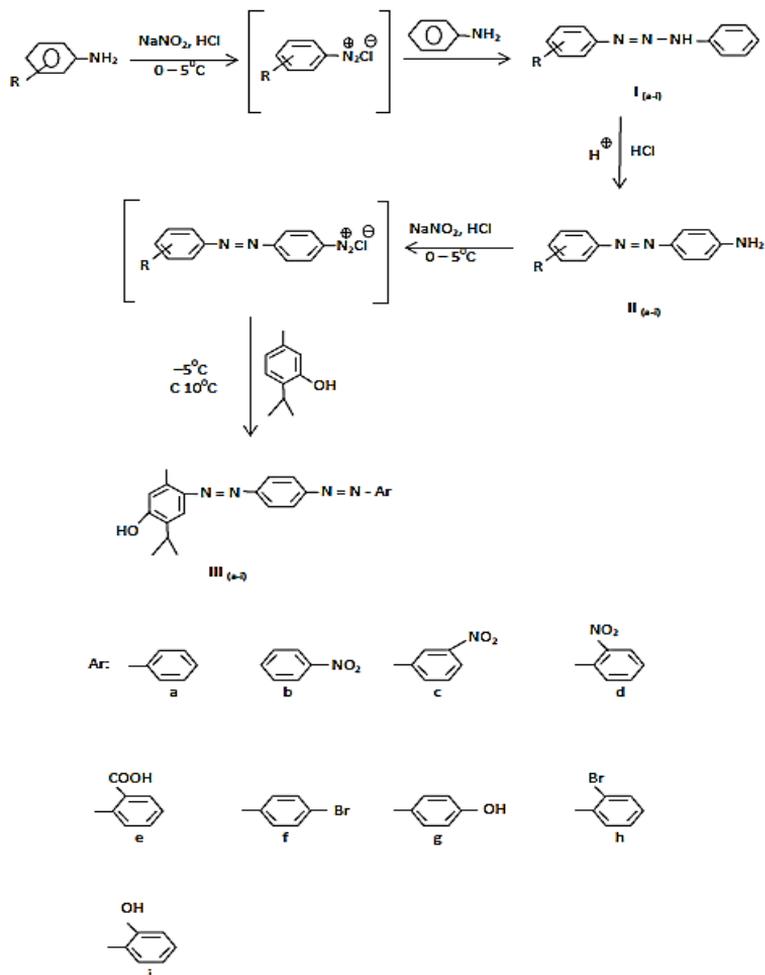


المخطط (2): اصطناع مشتقات للتيمول وفق تفاعل مانيش.

وفي عام 2012 قام العلماء MRS. PRAVINA B. PISTE وآخرون باصطناع مشتقات أمينية للتيمول انطلاقاً من تفاعل التيمول وبارا أمينو آزو بنزن حيث أظهرت هذه المركبات نشاطاً مضاداً للميكروبات والبيكتيريا ضد العصيات الرقيقة ايجابية الغرام والمكورات العنقودية الذهبية وأنواع البكتيريا القولونية السالبة الغرام [10]. وفق المخطط

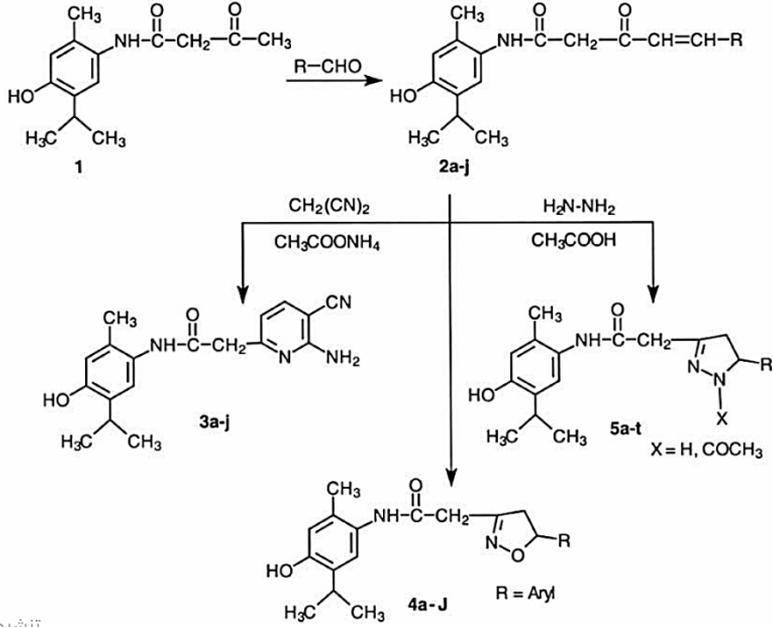
(3):

اصطناع مشتقات جديدة للتيمول بتفاعل التيمول مع بعض المركبات الأمينية



المخطط (3): اصطناع مشتقات أزو بنزن تيمول

في عام 2003 قام العالم J.M desai ورفاقه باصطناع سلسلة من المشتقات الأمينية للتيمول ، لها أهمية بيولوجية كمضاد للفطريات والميكروبات والجراثيم ، حيث تم الاصطناع انطلاقا من 4-اسيتواسست أميد و التيمول مع بارا ميتوكسي بنزالدهيد، ثم مفاعلة قسم من الناتج مع الهيدرازين بوجود حمض الخل والقسم الثاني تمت مفاعله مع مالونونتريل بوجود خلات الأمونيوم [11] وفق المخطط (4) :



المخطط (4): اصطناع مشتقات أمينية للتيمول

2- هدف البحث:

للتيمول أهمية كبيرة في الكيمياء العضوية وفي الكيمياء الحيوية، إذ يستخدم على نطاق واسع للحد من الطفيليات الداخلية وللقضاء عليها [11]، و منع التخمر ونمو العفن في خلايا النحل [12]، كما تمتلك مشتقاته نشاطاً مضاداً للميكروبات، لذا يهدف هذا البحث إلى:

- اصطناع مشتقان جديان للتيمول من خلال تفاعله مع المركبات الأمينية وفصل النواتج وتنقيتها .
- التأكد من هوية النواتج من خلال تحديد بنيتها الجزيئية باستخدام أطياف الـ NMR (البروتوني والكربوني) و طيف الأشعة تحت الحمراء (IR).
- دراسة الفعالية البيولوجية للنواتج تجاه الجراثيم.

3- القسم التجريبي:

3-1- الأجهزة والمواد الكيميائية المستخدمة:

- جهاز طيف الطنين النووي المغناطيسي بروتوني و كربوني نموذج 400MHz من شركة Bruker السويسرية.
- جهاز درجة الانصهار Electrothermal Melting Point Apparatus
- ميزان حساس نوع artorius BL-210S
- سخان مزود بمحرك مغناطيسي Agimatic P-Selecta 243
- مبخر دوار نموذج 4.91 من شركة Normschiff الألمانية
- مصباح UV مزود بلمبتين 254 nm و 366 nm من شركة DESAGA الألمانية.

3-2- المواد الكيميائية المستخدمة :

- تيمول- ثنائي كلور الإيتان- ميتانول- نفتيل أمين، 2،4- ثنائي نترو فينيل هيدرازين، إيتانول، فورم ألدهيد.
- ألواح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC تحليلية وتحضيرية من الألمنيوم مطلية بالسيليكا جل 60F₂₅₄ بقياس 20X20 من شركة MERK الألمانية.
- جميع هذه المواد المخبرية عالية النقاوة من شركات BDH, Merck, Fluka .

3-3 - تحضير المركب (A):

- يُوضع في حوالة مصنفرة ثنائية الفتحة سعة (100 mL) مجهزة بسخان ومحرك مغناطيسي ومبرد عكوس (1.5gr, 0.01mol) تيمول، و (1.43gr, 0.01mol) نفتيل أمين، ومذيب 20ml من الإيتانول ويحرك المزيج لمدة ساعة، ثم يُضاف بالتدريج (37%(w/v), 1ml) من محلول الفورم ألدهيد، يكثف مزيج التفاعل لمدة 5 ساعات عند درجة غليان المذيب (78 °C). تم مراقبة سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C باستخدام جملة جرف (ثنائي كلورو الإيتان - ميتانول)، فتشكل راسب بني فاتح، فصل بالترشيح وتمت تنقيته بإعادة البلورة بالإيتانول، حيث تم الحصول على ناتج بمردود 85%، و درجة انصهار (m.p=310 °C).

3-4 - تحضير المركب (B):

يُوضع في حوجلة مصنفرة ثنائية الفتحة سعة (100 mL) مجهزة بسخان ومحرك مغناطيسي ومبرد عكوس (1.5gr, 0.01mol) تيمول، و (1.98gr, 0.01mol)، 4,2- ثنائي نثرو فينيل هيدرازين، تذاب في 20ml من الإيثانول ويحرك المزيج مدة ساعة، ثم يُضاف بالتدقيق (1ml, 37%(w/v)) من محلول الفورم ألدهيد، يكثف مزيج التفاعل لمدة 4 ساعات عند درجة غليان المذيب (78 °C). تم مراقبة سير التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C باستخدام جملة جرف (ثنائي كلورو الإيثان - ميثانول)، فتشكل راسب برتقالي، تم فصله وتمت تنقيته بإعادة البلورة بالإيثانول، حيث تم الحصول على ناتج بمردود 70%، و درجة انصهار (m.p=165°C).
و نورد في الجدول (1): الصيغ العامة - شروط التفاعل - مذيب إعادة البلورة - درجة الانصهار و المردود للمركبين (A) و (B):

الجدول (1): الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة.

Product	Molecular Formula	Reflux Time [h]	Yield [%]	m.p [°C]	Crystallization Solvent
A	C ₂₁ H ₂₃ N ₁ O ₁	5	85	310	EtOH
B	C ₁₇ H ₁₇ N ₄ O ₅	4	70	165	EtOH

3-5 - دراسة الفعالية البيولوجية للمركبات المصنعة.

تمت دراسة الفعالية الحيوية للمركبين A,B على كل من جرثيم سالبة الغرام وإيجابية الغرام وذلك باستخدام طريقة ورق الترشيح المشرب بالمادة.

المواد وطريقة العمل :

1-العزلات الجرثومية المستخدمة: تم اجراء الفعالية الحيوية على كل من الجرثيم الآتية: Pseudomonas aeruginosa و E.coli و staphylococcus aureus المعزولة

اصطناع مشتقان جديان للتيمول بتفاعل التيمول مع بعض المركبات الأمينية

من عينات إدرار لدى مصابين بانتانات المسالك البولية وتم تأكيد تشخيص كل منهما
باجراء بعض الاختبارات البيوكيميائية المميزة لكل منهما.

2- تحضير سلسلة التمديدات: تم تحضير سلسلة التمديدات الآتية:

و (50,25,12,5mg/ml) وتم حل المركبات بالمذيب العضوي DMSO للمركب A و
DMF للمركب B بعد أن تم التأكد من عدم تأثيره على أي من العزولات قيد الدراسة
وظهر كل من المركبين بلون أصفر غامق للمركب A وأصفر برتقالي للمركب B.

3-تنشيط العزلات: نقلت مستعمرة واحدة بعمر 18 ساعة من وسط الآغار المغذي إلى
أنبوب حاوي 5ml على وسط سائل مغذي(خلاصة القلب والدماغ) حضنت لمدة ساعتين
في الحاضنة على درجة حرارة 37 درجة مئوية للحصول على عكارة 0.5 ماكفرلاند
،تم قياس العكارة بجهاز المطياف الضوئي عند طول موجة 600 إذ أعطى امتصاصية
مقدارها 0.09nm للمركب A و 0.08nm للمركب B.

4- تحضير وسط مولر هنتون: تم وزن 9.5gr من بودرة مولر هنتون وحلت
ب250gr ماء مقطر في أرلينماير سعة 500ml .عقم بجهاز الصاد الموصل لمدة ساعة
عند درجة حرارة 120م° وتركت بعدها لتبرد ثم صببت في أطباق بتري قطر 9mm بمقدار
20ml لكل طبق تركت بعدها لتتصلب مع تعريضها للأشعة فوق بنفسجية (uv) لمدة
ساعة.

5- تحضير ورق التشرب: تم تقطيع ورق ترشيح واتمان 0.1 بشكل دوائر قطرها 6mm
بواسطة ثاقب ورقي ،

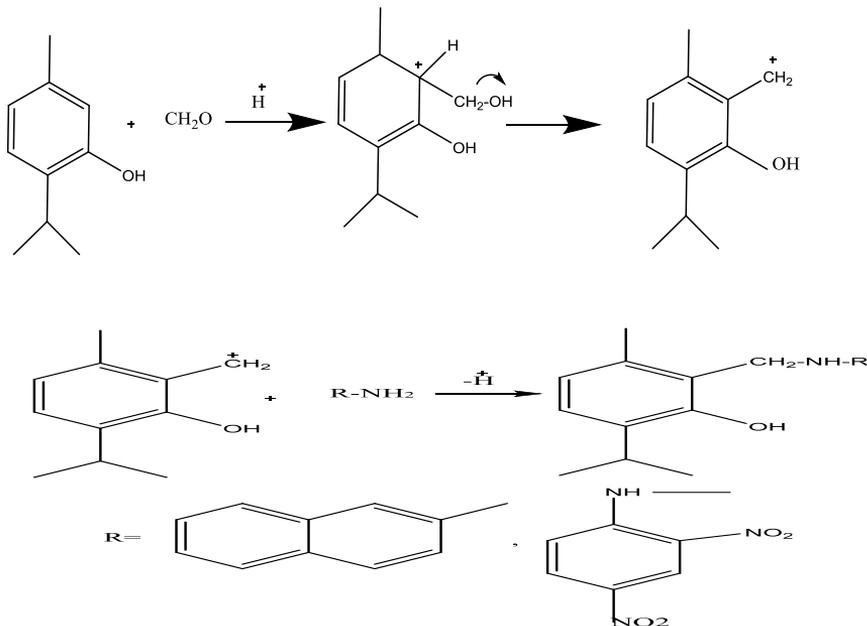
عقمت بالفرن لمدة ساعتين على درجة حرارة 180 .

6-الزرع الجرثومي ودراسة الفعالية البيولوجية: تم أخذ 100 مايكروليتر من كل معلق
جرثومي وفرش على سطح آغار مولر هنتون وتركت حوالي ربع ساعة في البراد حتى يتم
التشرب ،

تم وضع عدة أوراق ترشيح فوق بعضها وشربت بكمية 50 ميكروليتر من محلول
المركب ومن ثم وضعت في البراد لمدة نصف ساعة حتى تمام التشرب في الوسط.
بعدها تم التحضين على درجة حرارة 37c° لمدة 24 ساعة .

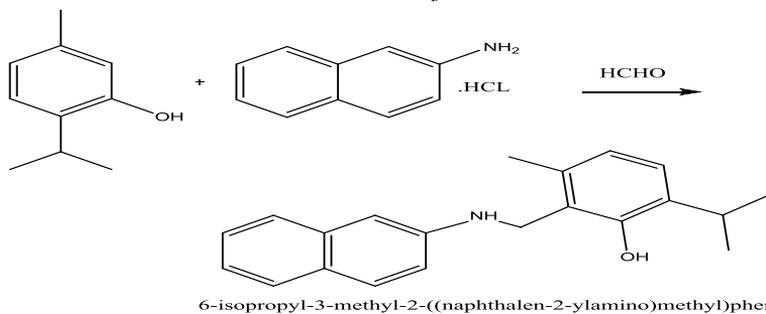
4- النتائج والمناقشة:

آلية تفاعل التيمول مع المركبات الأمينية :



4-1- دراسة تفاعل التيمول مع نفتيل أمين والفورم ألدهيد (المركب A) :

تم تحضير المركب A وفق التفاعل التالي:



تم تحديد بنيته الجزيئية باستخدام أطياف الأشعة تحت الحمراء والطنين المغناطيسي النووي البروتوني والكربوني.

يبين في طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) الشكل (1) للمركب الناتج عصابة امتصاص عند المجال 3400cm^{-1} تعود لامتطاط الرابطة O-H وعصابة امتصاص عند المجال

اصطناع مشتقان جديان للتيمول بتفاعل التيمول مع بعض المركبات الأمينية

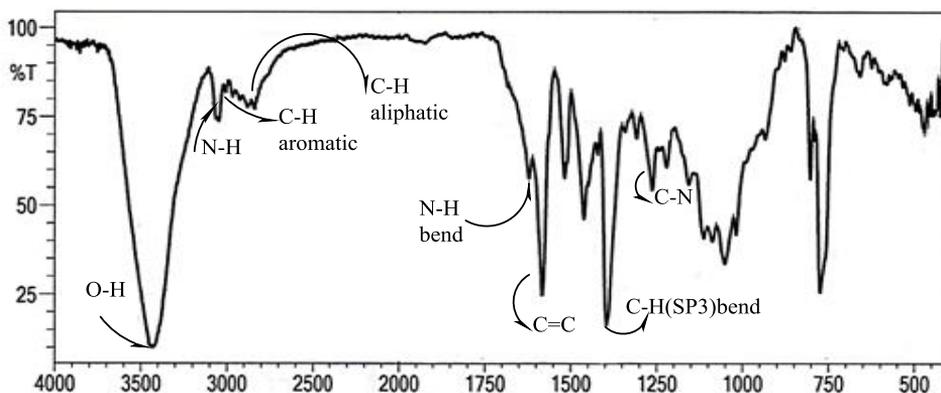
1600cm^{-1} تعود لامتطاط الرابطة $\text{C}=\text{C}$ العطرية ، وعصابة امتصاص ثنائية عند

المجال $2980 \text{ \& } 2989 \text{ cm}^{-1}$ تعود لامتطاط ذرات الكربون

C-H (SP³stretch) الاليفاتية وتعود العصابة عند المجال 3100 cm^{-1} لامتطاط

ذرات الكربون العطرية كما هو مبين في الجدول (2).

(C-H)sp ² (Aromatic)	(C-H)sp ³ (Aliphatic)	(C-N)	(C=C) (Aromatic)	(O-H)	(N-H) (Stretch)	الزمرة الوظيفية
3100	2980 & 2989	1250	1600	3400	3250	العدد الموجي cm^{-1}



الشكل (1): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (A)

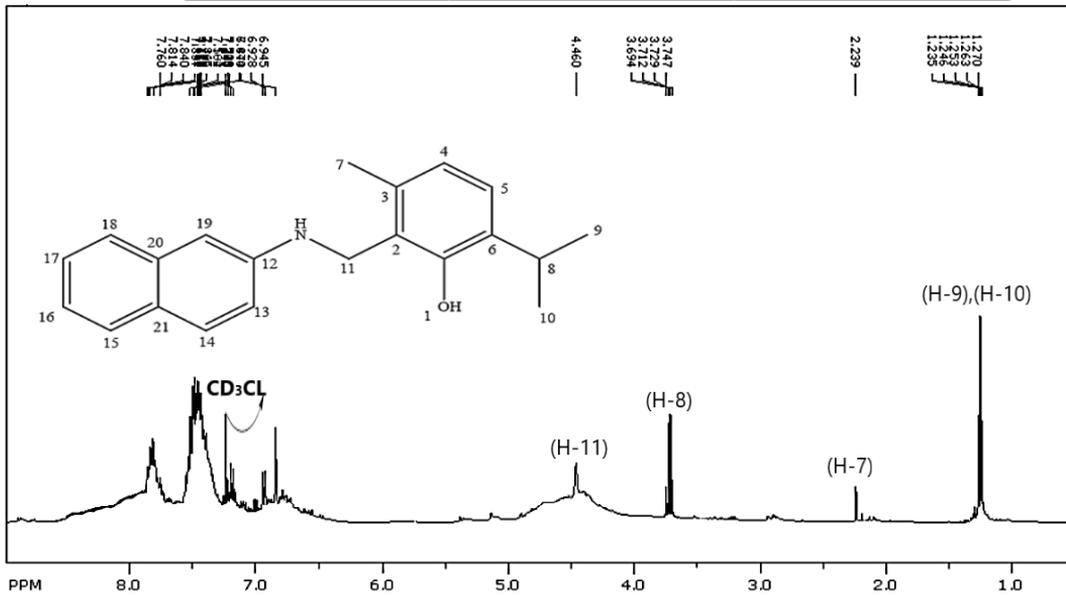
كما تم تسجيل طيف الطنين المغناطيسي البروتوني، باستخدام الكلوروفورم المديتر كمذيب الشكل (2)، حيث يلاحظ ظهور اشارة أحادية عند 4.460 ppm تعود إلى بروتون مجموعة زمرة الميثيلين (CH_2) المتصلة بالحلقة العطرية، و اشارة أحادية عند 7.240 ppm وهي تعود إلى بروتون مجموعة الأمين الثانوي ($-\text{NH}-$) ، يبين الجدول (2) الانزياحات الكيميائية.

جدول (3) قيم الانزياحات الكيميائية δ_H للمركب (A) في طيف ^1H-NMR :

الانزياح الكيميائي PPM	عدد البروتونات	رقم البروتون
1.235-1.246	(d ,6H,J=6,8HZ)	(H-9),(H-10)
2.239	(s ,3H)	(H-7)
3.694	(m, 1H)	(H-8)
4.460	(S, 2H)	(H-11)
6.844	(S ,1H)	فينولية (O-H)
7.240	(S ,1H)	(N-H)
6.928	(d ,1H,J=6.8HZ)	(H-4)
7.184	(d ,1H, J=7.6HZ)	(H-5)
7.204	(S ,1H)	(H-19)
7.438	(d ,1H,J=8.8HZ)	(H-16)
7.446	(d ,1H,J=8 HZ)	(H-14)
7.454	(m ,1H)	(H-17)

اصطناع مشتقان جديان للتيمول بتفاعل التيمول مع بعض المركبات الامينية

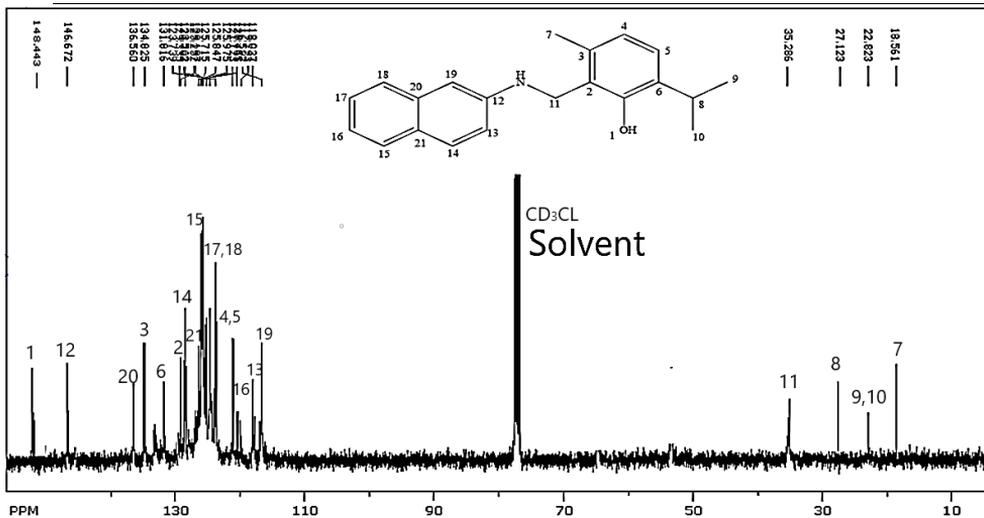
7.523	(d ,1H,J=8.4HZ)	(H-13)
7.814	(d ,1H,J=2.4HZ)	(H-18)
7.857	(d ,1H,J=4.8HZ)	(H-15)



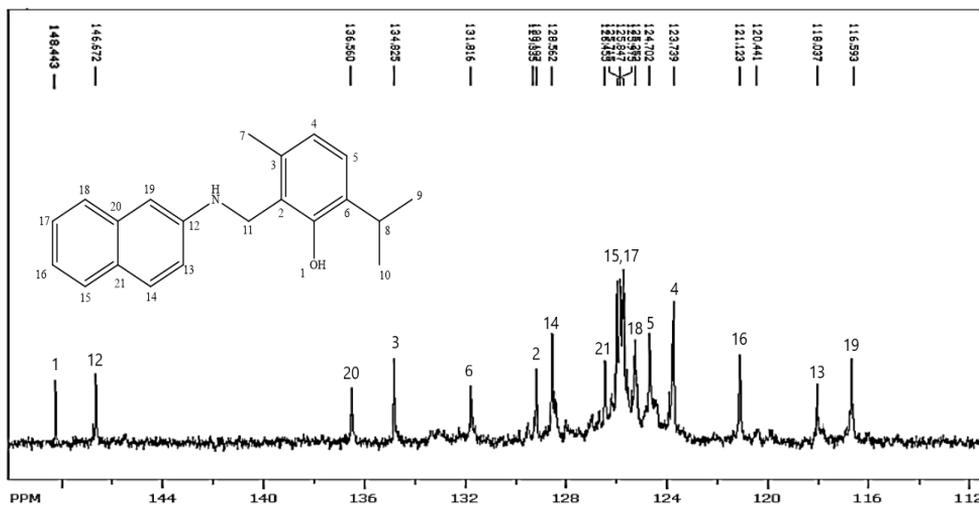
الشكل (2): طيف الـ ¹H-NMR للمركب (A)

جدول (4) قيم الانزياحات الكيميائية δ_A للمركب (A) في طيف $^{13}\text{C-NMR}$:

الانزياح الكيميائي ppm	رقم ذرة الكربون	الانزياح الكيميائي ppm	رقم ذرة الكربون
126.555	C-15	18.561	C-7
128.562	C-21	22.823	C-9,C-10
129.197	C-14	27.123	C-8
129.385	C-2	35.286	C-11
131.816	C-6	116.593	C-19
134.825	C-3	118.037	C-13
136.560	C-20	121.123	C-16
146.672	C-12	123.739	C-4
148.443	C-1	124.702	C-5
-	-	125.252	C-18
-	-	125.847	C-17



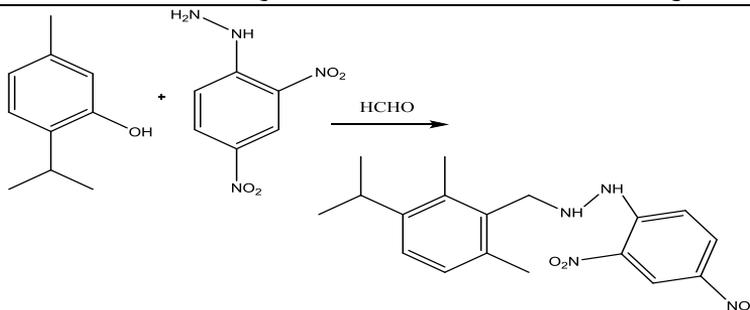
الشكل (5): طيف الـ¹³C-NMR للمركب (A)



الشكل (6): طيف الـ¹³C-NMR للمركب (A) بشكل موسع

4-2- دراسة تفاعل التيمول مع 4,2- ثنائي نيترو فينيل هيدرازين والفورم ألدهيد (المركب B) تم تحضير المركب B وفق التفاعل التالي:

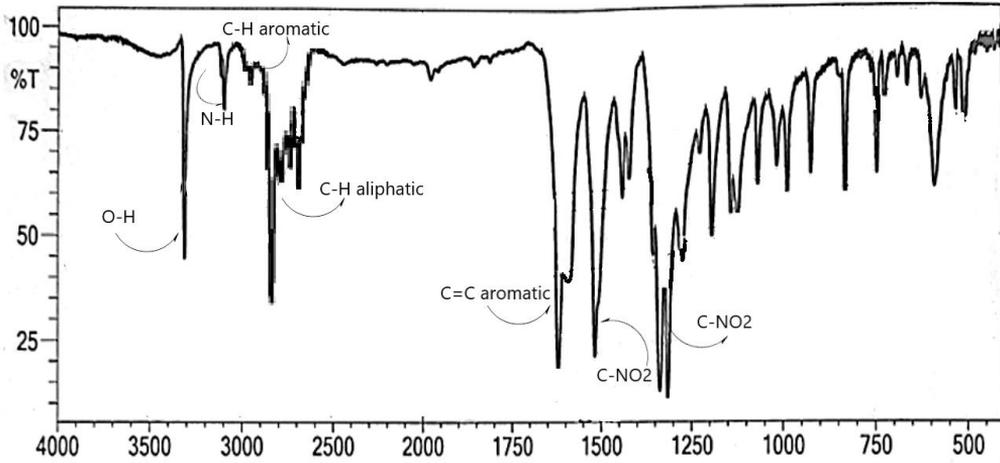
اصطناع مشتقان جديان للتيمول بتفاعل التيمول مع بعض المركبات الأمينية



و حددت بنيته الجزيئية باستخدام أطياف الأشعة تحت الحمراء والطنين المغناطيسي النووي للبروتون فقط .

يلاحظ في طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) الشكل (7) للمركب الناتج ظهور عصابة امتصاص عند المجال 3350cm^{-1} تعود لامتطاط الرابطة (O-H) وعصابة امتصاص عند المجال 1650cm^{-1} تعود لامتطاط الرابطة C=C العطرية ، وعصابة امتصاص ثنائية عند المجال $2985 \& 2990 \text{cm}^{-1}$ تعود لامتطاط ذرات الكربون الاليفاتية وعند المجال 3100cm^{-1} تعود لامتطاط ذرات الكربون العطرية، حيث يبين الجدول (5) التالي الزمر الوظيفية للمركب مع الأعداد الموجبة المقابلة لها.

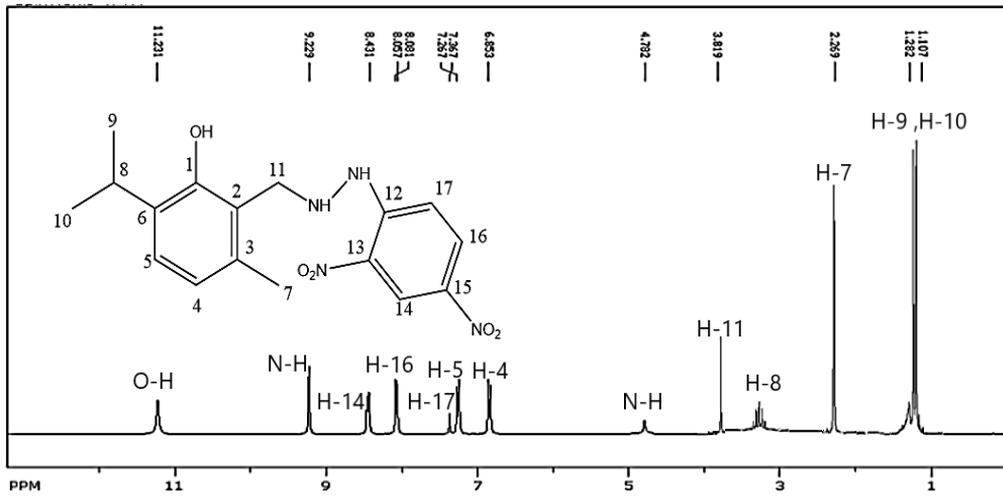
(C-H)sp2 (Aromatic)	(C-H)sp3 (Aliphatic)	(C-NO ₂)	(C=C) (Aromatic)	(O-H)	(N-H) (Stretch)	الزمرة الوظيفية
3100	2985 & 2990	(1250) & (1515)	1650	3350	3230	العدد الموجي cm^{-1}



الشكل (7): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (B)

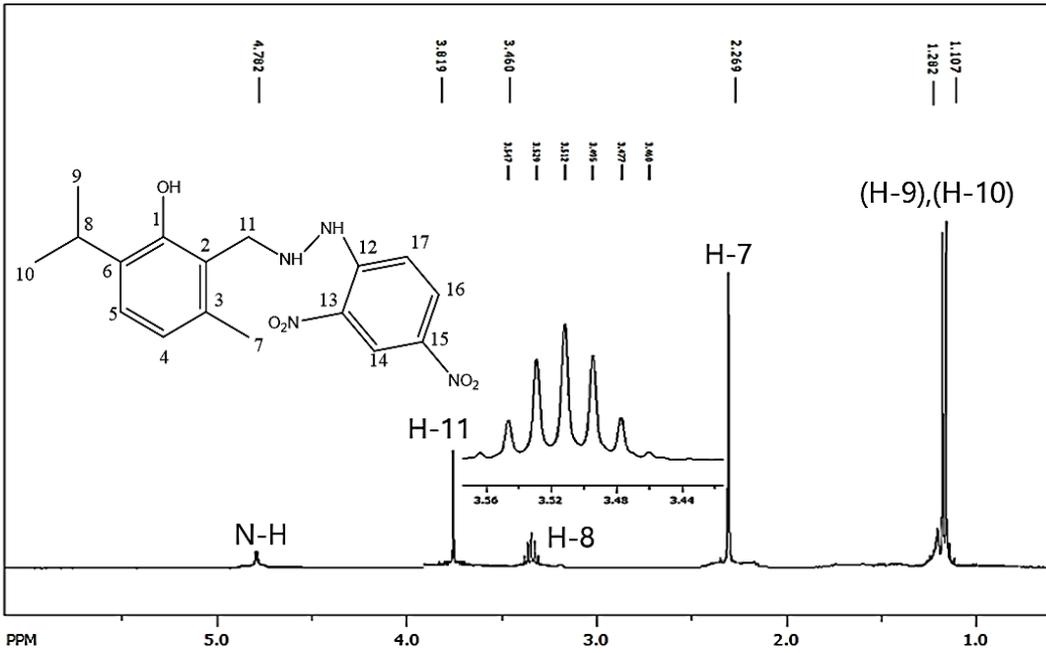
تم تسجيل طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب (B)

باستخدام الكلوروفورم المذيب كالمبين في الشكل (8).

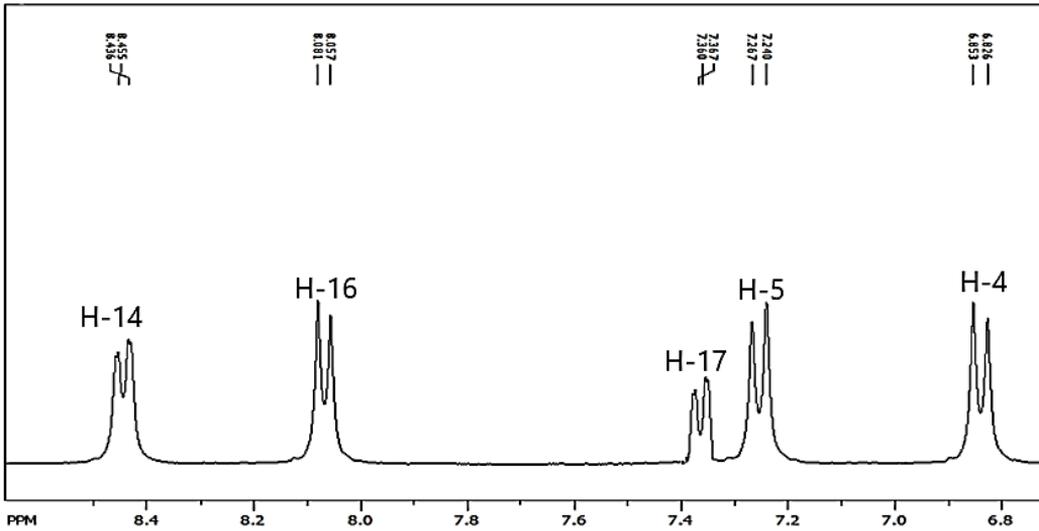


الشكل (8): طيف الـ $^1\text{H-NMR}$ للمركب (B)

اصطناع مشتقان جديان للتيمول بتفاعل التيمول مع بعض المركبات الامينية



الشكل (9): طيف الـ $^1\text{H-NMR}$ للمركب (B) بشكل موسع



الشكل (10): طيف الـ $^1\text{H-NMR}$ للمركب (B) بشكل موسع.

حيث نلاحظ ظهور إشارة أحادية عند 3.819 ppm وهي تعود إلى بروتون مجموعة زمرة الميثيلين (CH_2) المتصلة بالحلقة العطرية، وإشارة أحادية عند 4.782 ppm وهي تعود إلى بروتون مجموعة الأمين الثانوي ($-\text{NH}-$) ، وإشارة أحادية عند 9.229 ppm وهي تعود إلى بروتون مجموعة الأمين الثانوي ($-\text{NH}-$) المتصل بالحلقة العطرية ، يبين الجدول (4) الانزياحات الكيميائية في طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب (B).

جدول (6) قيم الانزياحات الكيميائية δ_A للمركب (B) في طيف $^1\text{H-NMR}$:

الإنزياح الكيميائي PPM	عدد البروتونات	رقم البروتون
1.107-1.282	(d ,6H,J=7.2 HZ)	(H-9),(H-10)
2.269	(S, 3H)	(H-7)
2.957	(m ,1H)	(H-8)
3.819	(S ,2H)	(H-11)
4.782	(S ,1H)	(N-H)
6.853	(d ,1H,J=10.8 HZ)	(H-4)
7.267	(d ,1H,J=10.8 HZ)	(H-5)
7.367	(d ,1H,J=10.2 HZ)	(H-17)
8.081	(d ,1H,J=9.6 HZ)	(H-16)
8.431	(d ,1H,J=8.6 HZ)	(H-14)
9.229	(S ,1H)	(N-H) متصلة بالحلقة العطرية
11.231	(S ,1H)	(O-H)

4-3- دراسة الفعالية الحيوية للمركبين A,B:

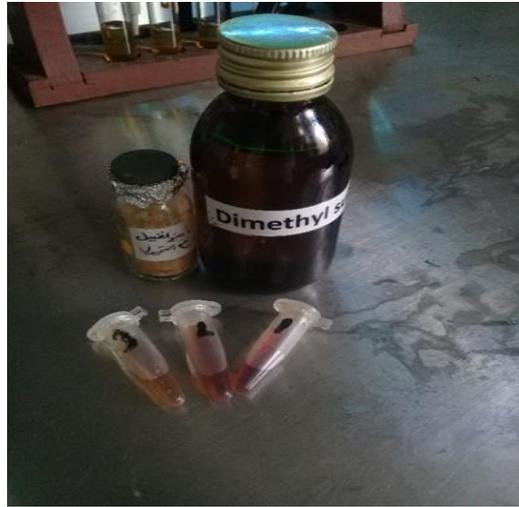
و تم تسجيل نتائج الفعالية بقياس أقطار منع النمو الجرثومي حول ورق الترشيح المشرب بالمادة. نلاحظ من الجدول (7): بأن المركب A لم يبدي فعالية تجاه الجراثيم ايجابية

اصطناع مشتقان جديان للتيمول بتفاعل التيمول مع بعض المركبات الأمينية

الغرام وسلبية الغرام في حين ابدأ المركب B فعالية تجاه هذه الجراثيم كما موضح في الجدول (8).

الجدول (7): نتائج الفعالية الحيوية للمركب A

تركيز المركب (A) مقدر ب mg/ml			نوع السلالة الجرثومية
12,5	25	50	
-	-	-	E.coli
0	0	0	قطر هالة تثبيط النمو الجرثومي مقدر بال (مم)
-	-	-	Staphylococcus aureus
0	0	0	قطر هالة تثبيط النمو الجرثومي
-	-	-	Pseudomonas aeruginosa
0	0	0	قطر هالة التثبيط مقدر بال (مم)

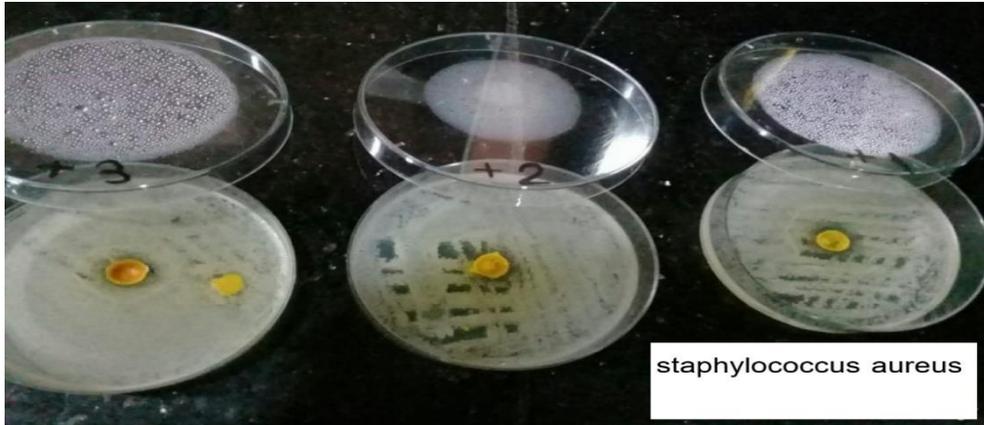


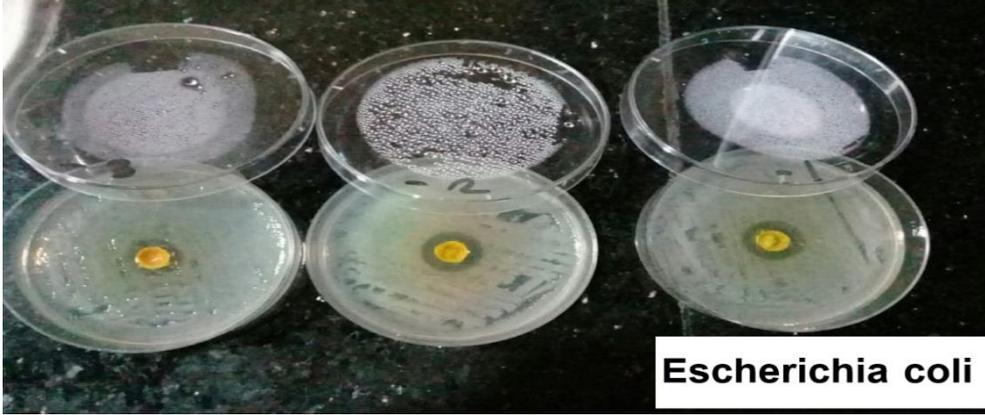
الشكل (11): الفعالية الحيوية للمركبين A:

الجدول (8): نتائج الفعالية الحيوية للمركب B

تركيز المركب (B) مقدر ب mg/ml			نوع السلالة الجرثومية
12,5	25	50	

+	+	+	Escherichia coli
13	14	15	قطر هالة تثبيط النمو الجرثومي
+	+	+	Staphylococcus aureus
10	12	13	قطر هالة تثبيط النمو الجرثومي (mm)





الشكل (12): الفعالية الحيوية للمركب B

5- الخلاصة والاستنتاجات:

1. صنع مركبان (A) و (B) جديان ولأول مرة لمشتقات التيمول باستخدام بعض المركبات الأمينية.
2. حددت بنية المركبان المحضران بالاعتماد على الطرق المطيافية الحديثة واقترحت آلية مناسبة لشرح اصطناعها.
3. كما تم دراسة الفعالية الحيوية للمركبان A و B على كل من جرثيم سالبة الغرام وإيجابية الغرام وذلك باستخدام طريقة ورق الترشيح المشرب بالمادة، حيث أعطى المركب B فعالية بينما لم يبدي المركب A أية فعالية تجاه هذه الجرثيم.
4. نقترح دراسة البنية الكيميائية للمركبين المصنعين باستخدام تقنيات الرنين المغناطيسي النووي المتطورة (2D-NMR) لتحديد البنية بشكل أدق.
5. نقترح دراسة تطبيقات هذه المركبات على أنواع أخرى من الجرثيم والفطريات لتقصي الفوائد المحتملة من هذه المركبات.

6-المراجع:

1. Matela. G, and Aman. R, "**TIN- AND ORGANOTIN (IV) COMPLEXES OF THYMOL DERIVATIVE DERIVED FROM ALANINE: SYNTHESIS AND CHARACTERISTIC SPECTRAL STUDIES**". Chem, (2011), Vol.4, No.3, 594-598 ,ISSN: 0974-1496.
2. MATELA. G, AMAN. R, SHARMA². C, and CHAUDHARY³. S, "**Reactions of tin and triorganotin(IV) isopropoxides with thymol derivative: synthesis, characterization and *in vitro* antimicrobial screening**", *J. Serb. Chem. Soc.* (2013), V.78, N. 9, P.1323-1333.
3. Yamada. S, Hongo. C, Yoshioka. Ryuzo, and Chibata. Ichiro, "**Method for the Racemization of Optically Active Amino Acids**", *J. Org. Chem.* (1983), Vol. 48, No. 6, P.845.
4. Mohammad. A, Siddiq. A, Moheman. A, and El-Desoky. G, "**Aqueous Urea Solution Promoted Resolution of Five-Component Mixture of Amino Acids on Silica TLC Plates, Journal of Planar Chromatography**" , (2013), V.26, P.1.
5. Diwakarrao Kukade. S, Ramdas Naik. R, and Vitthalrao Bawankar. S, "**Green Synthesis and Characterization of Thymol-guanidine-formaldehyde Terpolymer Resin**", (2014), Vol. 6 , No. 4 , P.6428.
- 6- Walczak. M, Michalska-Sionkowska. M, "**Surface and antibacterial properties of thin films based on collagen and thymol**", 2020, V. 22, P.100949.
7. NURUL. H, CHE ABDUL, R. ASNUZILAWATI, A. NORAZNAWATI, I., FAUZIAH, A., HASNAH, O. and SORAYA SH.

MOHAMAD, T. ***Synthesis and Antibacterial Study of Thymol Derivatives***, *Asian Journal of Chemistry*; (2018), V. 30, No.1 P.126–128.

8. Jamatsing. D, Rajput1• Suresh. D,Bagul1• Ratnamala,S, "**Synthesis, biological activities and molecular docking simulation of hydrazone scaffolds of carvacrol, thymol and eugenol**", (2017) ,ISSN 0922–6168, Res Chem Intermed ,DOI 10.1007/s11164–017–3007–3.

9. Halise. G, Cem. Y, Asiye.T, Elif. U,"**Carbonic anhydrase inhibition and cytotoxicity studies of Mannich base derivatives of thymol**",(2016), J Enzyme Inhib Med Chem,31(6):P.1375–1380.

10. MRS. PRAVINA, B. PISTE1*, DIPALI P .INDALKAR1, **SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED p-AMINO AZOBENZENE WITH THYMOL MOIETY– A GREEN PROTOCOL**", 2012,V. 3, Issue 2, P.0976–5689.

11. J M. desai,V H .shah,"**synthesis and biological activity of cyanobryridine, isoxazois and pyrazoline derivatives having thymol moiety**",2003,vol.42B, P.382–385.

12. P. S. Nagle*, Y. A. Pawar, A. E. Sonawane, A. P. Nikum, U. D. Patil and D. H. More, **THYMOL: SYNTHESIS, REACTIONS & ITS SPECTRUM OF PHARMACOLOGICAL AND CHEMICAL APPLICATIONS**, Indo American Journal of Pharmaceutical Research, (2013), V.3, Issue 9, ISSN NO: 2231–6876.

