اصطناع وتوصيف استر سينامات تريمازول انطلاقاً من حمض السينامیک والمركب الدوائي كلوتريمازول، ودراسة الفعالية الحيوية

د. محمد معتز شلار *

ملخص البحث

تم في هذا البحث اصطناع المشتق الاستيري سينامات تريمازول انطلاقاً من حمض السينامیك وكلوتريمازول وفق ثلاث مراحل، في المرحلة الأولى تمت كلورة حمض السينامیك باستخدام كلوريد الثيونيل، وفي المرحلة الثانية تم تحويل كلوتريمازول إلى هيدروكسي تريمازول باستخدام هيدروكسيد الصوديوم تحت ضغط مرتفع، أما في المرحلة الثالثة تم اصطناع المشتق الجديد سينامات تريمازول من تفاعل المركبين الناتجين عن الخطوتين الأولى والثانية.

أعطى المركب الهدف نشاطًا حيوياً جيدًا تجاه البكتيريا موجبة الغرام (Staphylococcus Aureus) والبكتيريا سالبة الغرام (Pseudomonas Aeruginosa)، بالمقارنة مع الجنتاميسين كمركب مرجعي نشط تجاه أنواع عديدة من البكتيريا، كما دُرست الفعالية الحيوية تجاه فطر الكانديدا بالمقارنة مع كلوتريمازول كمركب مرجعي نشط تجاه أنواع عديدة من الفطريات.

تم فصل المركب الناتج بالطرائق الكروماتوغرافية، وأُثبتت بنيته الجزيئية باستخدام الطرائق المطيافية المتاحة: FT-IR،^{1}H-NMR

الكلمات المفتاحية: حمض السينامیك، أستره، كلوتريمازول، هيدروكسي كلوتريمازول، فعالية حيوية

---

* دكتوراه في الكيمياء العضوية –كلية الطب البشري– جامعة الحواش الخاصة – الحواش

Synthesis and characterization of the ester derivative (trimazole cinnamate) from cinnamic acid and the pharmaceutical compound clotrimazole, and study of its bioavailability.

Dr.Mohammad moatz shollar *

Abstract

In this research, the resulting derivative, trimazole cinnamate, was synthesized from cinnamic acid and clotrimazole in three stages. In the first stage, cinnamic acid was chlorinated using thionyl chloride. In the second stage, clotrimazole was converted to hydroxytrimazole using sodium hydroxide under high pressure. In the third stage, the new derivative, trimazole cinnamate, was synthesized from the reaction of the two compounds produced in the first two stages.

The target compound exhibited good biological activity against Gram-positive bacteria (Staphylococcus aureus) and Gram-negative bacteria (Pseudomonas aeruginosa), compared to gentamicin, a reference compound active against several types of bacteria. Biological activity against Candida fungi was also studied, compared to clotrimazole, a reference compound active against several types of fungi.

The resulting compound was separated by chromatographic methods, its molecular structure was demonstrated using ^{1}H-NMR ، FT-IR

Keywords: cinnamic acid, ester, clotrimazole, hydroxy clotrimazole

* PhD in Organic Chemistry – Faculty of Human Medicine – Al-Hawash Private University – Al-Hawash

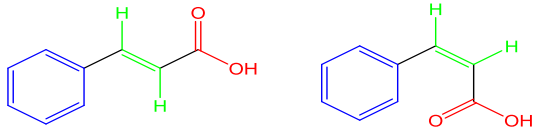
1- المقدمة:

يحظى مجال تشكيل المشتقات الصيدلانية باهتمام بالغ في الأوساط البحثية، نظراً لدوره الجوهري في تطوير مركبات كيميائية ذات فاعلية حيوية وتأثيرات علاجية متقدمة، مع الحد من الآثار الجانبية المصاحبة لها. ويهدف هذا التوجه العلمي إلى مجابهة الأوبئة والأمراض المستعصية من جهة، وتحقيق عوائد وجدوى اقتصادية مستدامة في قطاع الصناعات الدوائية من جهة أخرى. [1]

تتمحور الاستراتيجيات المنهجية لتحضير هذه المشتقات حول مسارين رئيسيين، يرتكز الأول على التشكيل الكلي انطلاقاً من ركائز كيميائية أولية بسيطة ومتاحة تجارياً، عبر إخضاعها لسلسلة من التفاعلات الكيميائية متعددة المراحل. في حين يعتمد المسار الثاني على التعديل البنيوي لمركبات صيدلانية أو جزيئات حيوية قائمة، مما يتيح استهداف مشتقات جديدة ذات خصائص فيزيائية وكيميائية ومؤشرات علاجية واعدة، فضلاً عن تميز هذا المسار باختزال الخطوات التصنيعية ورفع كفاءة المردود الإنتاجي [2].

يُعتبر تشكيل المشتقات الجديدة تحدياً بحد ذاته فلا يوجد طرق موحدة لاصطناعها جميعاً، حيث تعتمد على تقييم الفعالية الحيوية والخصائص الفيزيائية للمركبات المراد الانطلاق منها، وبعد تحديد وتحليل المعطيات والخصائص للمركبات المصنعة يتم التوجه لمرحلة الفحوص الحيوية لها، وبالنظر لأهمية ذلك فقد تم اختيار اصطناع مشتقات أستيرية جديدة انطلاقاً من حمض السينامك[4-3].

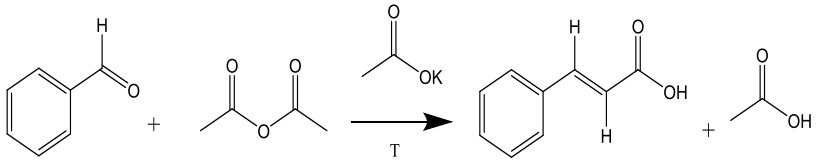
حمض السينامك (Cinnamic Acid) هو مركب عطري كربوكسيلي يحوي في بنيته على رابطة غير مشبعة له تشكيلين فراغيين كما في الشكل (1)، حيث يُعتبر من المركبات الطبيعية لوجوده في العديد من النباتات أهمها القرفة ونبتة الجنسينج وغيرها، يعد التشكيل المفروق (trans) هو الشكل الأكثر ثباتاً واستقراراً لحمض السينامك من الناحية الكيميائية مقارنة بالتشكيل المقرون (cis)، ويوجد مزيج من المتماكبين (سيس وترانس) معاً في الطبيعة وتحديداً داخل الأنسجة النباتية [5].



Trans Cis

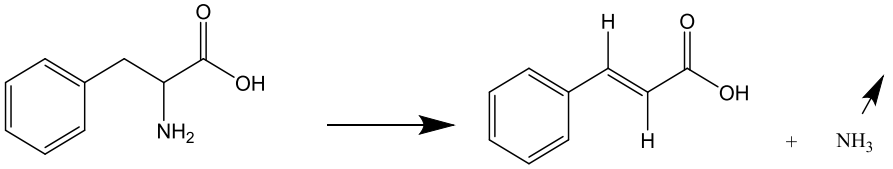
الشكل (1): التشكيلات الفراغية لحمض السينناميك

نظراً لأهميته وازدياد طلبه تجارياً كان لابد من اصطناعه بدلاً من استخلاصه بكميات قليلة، حيث كان النصيب الأكبر لتكاثف البنزألدهيد مع عدة مركبات وفق تفاعل بيركن (Perkin Reaction) [6]، من هذه المركبات (كلوريد حمض الخل – بلاماء حمض الخل – حمض المالونيك) حسب التفاعل التالي:



تفاعل (1): تحضير حمض السينناميك وفق تفاعل بيركن

كما يمكن اصطناعه من خلال نزع زمرة الأمين من مركب فينيل آلانين [7] وفق التفاعل التالي:

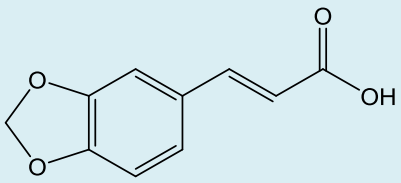
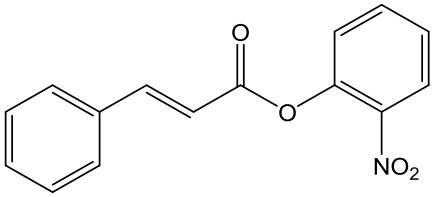
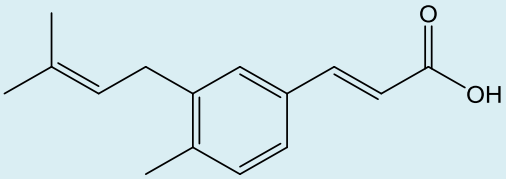


تفاعل (2): تحضير حمض السينناميك انطلاقاً من فينيل آلانين

حمض السينناميك حاله كحال معظم المركبات التي تملك خصائص طبية مضادة اتجاه المكروبات والفطريات والالتهابات ومرض السكري، ولكن ما يميزه عن تلك الأشكال الصيدلانية هي بنيته المؤلفة من ثلاث مراكز فعّالة (زمرة الكربوكسيل والرابطة المضاعفة والحلقة البنزينية العطرية) التي تُعطيه أهمية واسعة وكبيرة لاصطناع مشتقات ذات فعالية أقوى اتجاه الآفات والأمراض المستدامة كالأمراض المرافقة للأعصاب

ومراحل تقدم مرض السكري والأورام الخبيثة [8]، علاوةً على أنه يُستخدم في تركيب مستحضرات تجميلية بشتّى أنواعها [9]. فيما يلي نذكر بعض مشتقات حمض السينامك وأهميتها[10] وفق الجدول (1)

جدول (1): بعض مشتقات حمض السينامك

المشتق	صيغته	أهميته
3,4-methylenedioxy cinnamic acid		مضاد فطري
2-nitrophenyl cinnamate		مضاد جرثومي
Drupanin		مضاد أورام

2- هدف البحث:

يهدف البحث إلى اصطناع مشتق استيري جديد انطلاقا من حمض السينامك وكلوتريمازول وتوصيفه، ثم دراسة فعاليته الحيوية تجاه جرثومة (Staphylococcus Aureeus) موجبة الغرام وجرثومة (Pseudomonas Aeruginosa) سالبة الغرام، وكذلك فطر الكانديدا.

3- طرائق ومواد البحث:

3-1-الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- جهاز الطنين النووي المغناطيسي البروتوني نموذج 400MHz من شركة Bruker السويسرية.
- مطياف ما تحت الأحمر نموذج FT-IR-4100 من شركة SHIMADZU اليابانية .
- مبخر الدوار نموذج 4.91 من شركة Normschiff الألمانية.
- صفائح كرماتوغرافيا الطبقة التحضيرية من الألمنيوم مطلية بالسيليكاجل 60F254 قياس20 X 20 من شركة Merck الألمانية.

3-2-المواد الكيميائية المستخدمة:

حمض السينامیك، 4-هيدروكسي حمض البنزويك، ثنائي كلوروالميثان، كلور الثيونيل من إنتاج شركة: BDH, MERCK & SIGMA ALDRICH,CHEMLAB,Riedel-deHaen.

3-3-القسم العملي:

يتطلب تحضير المشتق المطلوب ثلاث مراحل وذلك للحصول على مردود جيد:

- المرحلة الأولى: تحضير سيناموبل كلورايد انطلاقاً من حمض السينامیك وكلوريد الثيونيل
- المرحلة الثانية: تحضير هيدروكسي تريمازول انطلاقاً من المركب كلوتريمازول باسخدام هيدروكسيد الصوديوم تحت ضغط مرتفع
- المرحلة الثالثة: تحضير استر سينامات تريمازول انطلاقاً من المركبين الناتجين عن المرحلتين الأولى والثانية

3-3-1-المرحلة الأولى: تحضير (سيناموييل كلورايد)

يُضاف إلى حوجلة زجاجية مصنفرة (10ml) من مذيب ثنائي كلور الميثان، ويُضاف (1gr) من حمض السيناميك مع التحريك المستمر لمزيج التفاعل بواسطة محرك مغناطيسي بدرجة حرارة المخبر حتى الانحلال.

تُوضع الحوجلة داخل حمام ثلجي ويُضاف لها (5ml) من مادة كلور الثيونيل ($SOCl_2$) بالتنقيط خلال (30 دقيقة) مع التحريك المستمر لمزيج التفاعل ثم تُرفع الحوجلة عن الحمام الثلجي ويُتابع التحريك حتى وصول مزيج التفاعل إلى درجة حرارة المخبر.

بعد نصف ساعة من التفاعل تُعاد الحوجلة إلى حمام ثلجي ثم يُضاف مرة ثانية (3ml) من مادة كلور الثيونيل ($SOCl_2$) بالتنقيط خلال (15 دقيقة) ثم تُرفع الحوجلة عن الحمام الثلجي ويُتابع التحريك حتى وصول مزيج التفاعل إلى درجة حرارة المخبر.

بعد ذلك تُرفع درجة الحرارة حتى (50^0C) حيث يُلاحظ انطلاق غازات ($HCl + SO_2$) يتم إمرارها إلى وعاء حاوي على محلول قلوي من هيدروكسيد الصوديوم ويُلاحظ في حوجلة التفاعل تحوّل اللون إلى الأصفر مائل للبرتقالي دليل تشكل الناتج.

حيث تمت مراقبة التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بواسطة جملة جرف مكونة من (ميثانول 75% – ايثر ايثيلي 25%) و كانت قيم معامل الاعاقة لكل مادة:

$$(RF_{\text{cinnamic chloride}} = 0.69) \quad (RF_{\text{cinnamic acid}} = 0.81)$$

يتم التخلص من مادة كلور الثيونيل ($SOCl_2$) الفائضة ومذيب التفاعل باستخدام جهاز المبخر الدوار، نحصل على راسب إبري من سينامييك كلورايد درجة انصهاره (35.3^0C) ودرجة غليانه (255^0C) وكثافته عند الدرجة 40^0C هي (1.143 gr/cm3)

3-3-2- المرحلة الثانية : تحضير هيدروكسي تريمازول (H-TZ)

تم إضافة (10 ml) من مذيب التفاعل (N-ميثيل بيروليدون) إلى حوجلة تفاعل، وأُضيف (0.34 gr = 1 mmol) من مادة (كلوتريمازول) إلى الحوجلة زجاجية مصنفرة مع التحريك المستمر لمزيج التفاعل بواسطة محرك مغناطيسي، يُذاب (2 gr) من هيدروكسيد الصوديوم باستخدام (5ml) ماء مقطر وتم وضعها داخل مزيج التفاعل باستمرار التحريك والوصول إلى درجة حرارة (80 °C)، وضِعَت الحوجلة داخل أوتوغلاف (فرن قابل للانضغاط) وعُرِّضت لدرجة حرارة (121 °C) وضغط (1 بار) لمدة 4 ساعات.

تمت مراقبة التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بواسطة جملة جرف مكونة من (كلوروفورم 60% – البنزن 20% ميثانول 20%) حيث كانت قيم معامل الاعاقة لكل مادة:

$$(RF_{\text{Clotrimazole}} \approx 0.63)\ (RF_{\text{H-TZ}} \approx 0.45)$$

تم معالجة الناتج ب (60 ml) من الماء المقطر محمّض ب حمض كلور الماء من أجل فصل المركب الناتج عن مذيب التفاعل وتعديل حموضة المزيج حيث يُلاحظ تشكل طبقتين: طبقة مائية حاوية على الملح المتشكل (كلوريد الصوديوم) وطبقة عضوية وهو المركب الناتج (H-TZ) مع كلوتريمازول غير المتحول، تم فصل الطبقة العضوية عن الطبقة المائية عن طريق قمع الفصل، حيث تكون الطبقة العضوية أسفل المزيج، نُقي المركب باستخدام كروماتوغرافيا العمود وفي النهاية تم الحصول على طبقة سائلة عضوية شفافة عائدة للمركب الهدف حيث كانت درجة غليانه أكبر من (300 °C) وكثافته (1.122 gr/ml) بمردود 91%.

3-3-3- المرحلة الثالثة: تحضير استر سينامات تريمازول (C-TZ)

تمت إضافة (10 ml) من مذيب التفاعل (التولوين الجاف) إلى حوجلة مصنفرة الفتحة مزودة بقمع تنقيط وموضوعة داخل حمام ثلجي، أُضيف (0.32gr = 1mmol) من مادة (هيدروكسي تريمازول المحضر مسبقاً) إلى الحوجلة مع التحريك المستمر لمزيج التفاعل بواسطة محرك مغناطيسي، وضِع (5ml)

من مذيب ثنائي كلورو الميثان الجاف داخل قمع التنقيط تم حل فيه (0.2 gr = 1.2mmol) من سيناميل كلوريد المحضر مسبقاً وتتم الإضافة كاملةً إلى المزيج خلال (30) دقيقة.

باستمرار التحريك لوصول التفاعل حتى درجة حرارة الغرفة، بعدها تمت إزالة قمع التنقيط وتركيب مبرد عكوس من أجل رفع الحرارة حتى الدرجة (110 °C).

تم تحريك المزيج بعد الغليان لمدة (10) دقائق وإضافة (0.05 ml) من مادة البريدين باستخدام ماصة ميكروية ويُلاحظ ظهور عكارة بالمزيج وتُضاف كمية أخرى من البريدين (0.05 ml) بعد ساعة من الدفعة الأولى.

تمت مراقبة التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بواسطة مذيب الجرف المكون من (ميثانول 65% – كلوروفورم 35%) حيث كانت قيم معامل الاعاقة لكل مادة:

$(RF_{\text{Cinnamoyl chloride}} \approx 0.6)$ $(RF_{H-TZ} \approx 0.25)$ $(RF_{C-TZ} \approx 0.16)$

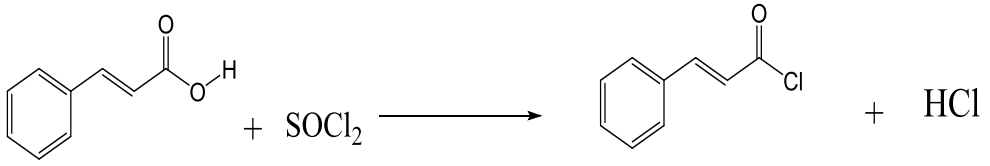
تمت معالجة الناتج ب (10 ml) ماء مقطر مقلون بهيدروكسيد الصوديوم حيث يتشكل لدينا طبقتين: طبقة مائية حاوية على الأملاح المتشكلة (كلوريد الصوديوم + سينامات الصوديوم) وطبقة عضوية ناتجة حاوية على المركب الهدف (C–TZ) والمركب الأولي غير المتفاعل (H–TZ).

تم فصل الطبقة المائية باستخدام قمع الخاص، وعن طريق جهاز التبخير تم التخلص من الطبقة العضوية، نُقي المركب باستخدام كروماتوغرافيا العمود وفي النهاية تم الحصول على راسب أبيض وهو المركب الهدف، حيث تكون درجة انصهاره (°C 111–113) وبمردود 69%.

4- النتائج والمناقشة :

4-1- المرحلة الأولى: تحضير (سيناموييل كلورايد)

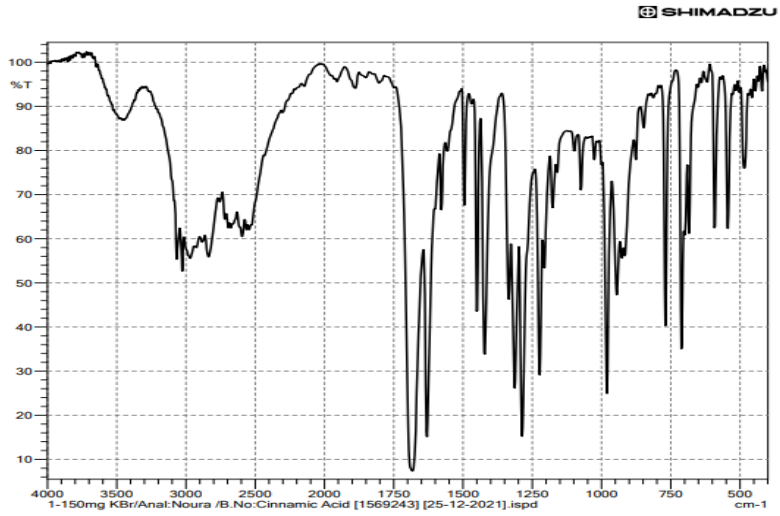
تتضمن هذه الخطوة تشكيل كلوريد حمض السيناميك، من خلال تفاعل حمض السيناميك مع كلوريد الثيونيل كما في المعادلة التالية:



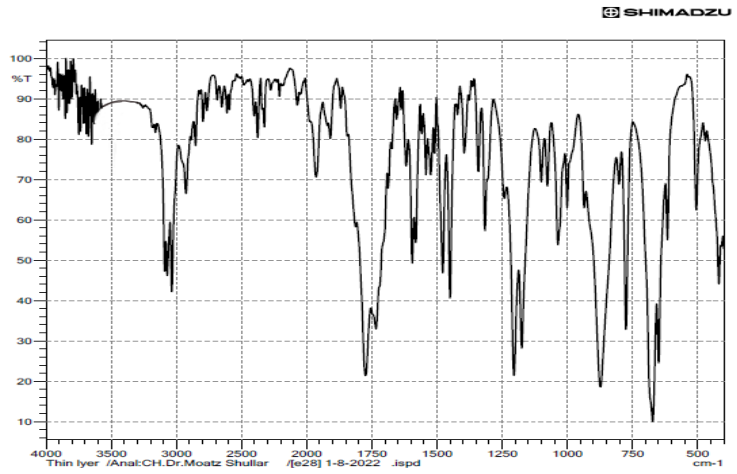
تفاعل (3): تحضير سيناموييل كلورايد

- حُددت شروط التفاعل المثلى من أجل أفضل مردود فكانت:
  1- مادة التفاعل هي كلوريد الثيونيل ($SOCl_2$)
  2- درجة حرارة التفاعل أقل من 5°C حتى درجة حرارة المخبر باستخدام حمام ثلجي
  3- زمن التفاعل 2-3 ساعات

حيث تمت مراقبة التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بواسطة جملة جرف مكونة من (ميثانول 75% - ايثر ايثيلي 25%).
تم التأكد من نجاح كلورة حمض السيناميك بتسجيل طيف ما تحت الأحمر له وعند مقارنة الطيف للمركب الناتج الشكل (3) مع طيف حمض السيناميك الشكل (2) وجد تغيير لإشارة الامتصاص العريضة التابعة لزمرة الحمض الكربوكسيلي المميزة ضمن المجال cm^{-1} (3400-2600)، ونلاحظ انزياح إشارة الامتصاص التابعة لزمرة الكربونيل من (cm^{-1} 1735) إلى (cm^{-1} 1680).



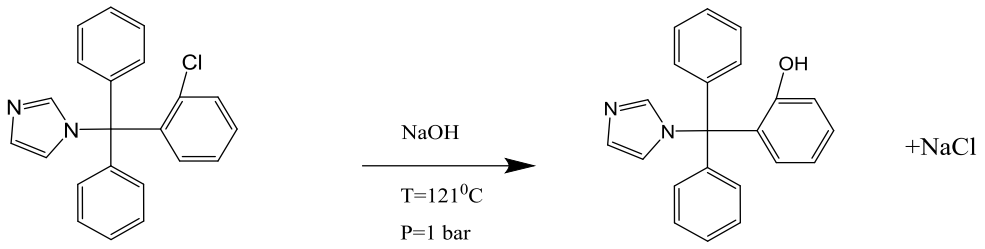
الشكل (2): طيف الأشعة تحت الحمراء لـ(حمض السيناميك)



الشكل (3): طيف الأشعة تحت الحمراء لـ(سيناموبل كلورايد)

4-2- المرحلة الثانية: تحضير هيدروكسي تريمازول (H-TZ)

تتضمن هذه الخطوة تشكيل هيدروكسي تريمازول، من خلال تفاعل كلوتريمازول مع هيدروكسيد الصوديوم تحت ضغط مرتفع كما في المعادلة التالية:



تفاعل (4): تحضير المركب (هيدروكسي تريمازول)

دُرست شروط التفاعل المثلى (حفّاز، درجة حرارة، زمن تفاعل، الضغط المطبق) للحصول على أفضل مردود فتم اختيار الشروط التالية:

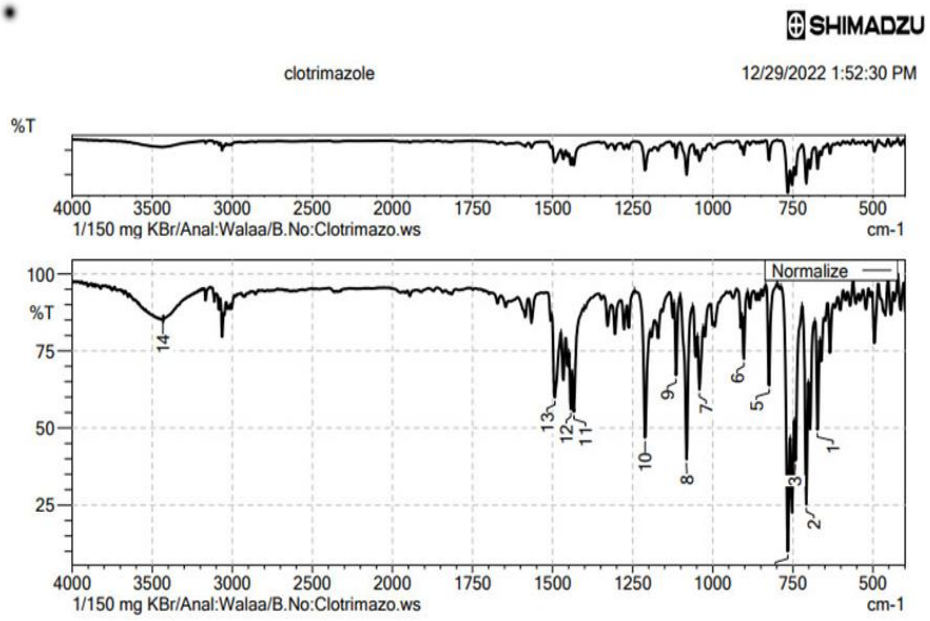
- الحفاز هو هيدروكسيد الصوديوم (NaOH).
- درجة حرارة التفاعل أقل من 121° C.
- زمن التفاعل 4 ساعات.
- الضغط 1 بار.

حيث تمت مراقبة التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بواسطة جملة جرف مكونة من (كلوروفورم 60% – البنزن 20% ميثانول 20%) حيث كانت قيم معامل الإعاقة لكل مادة:

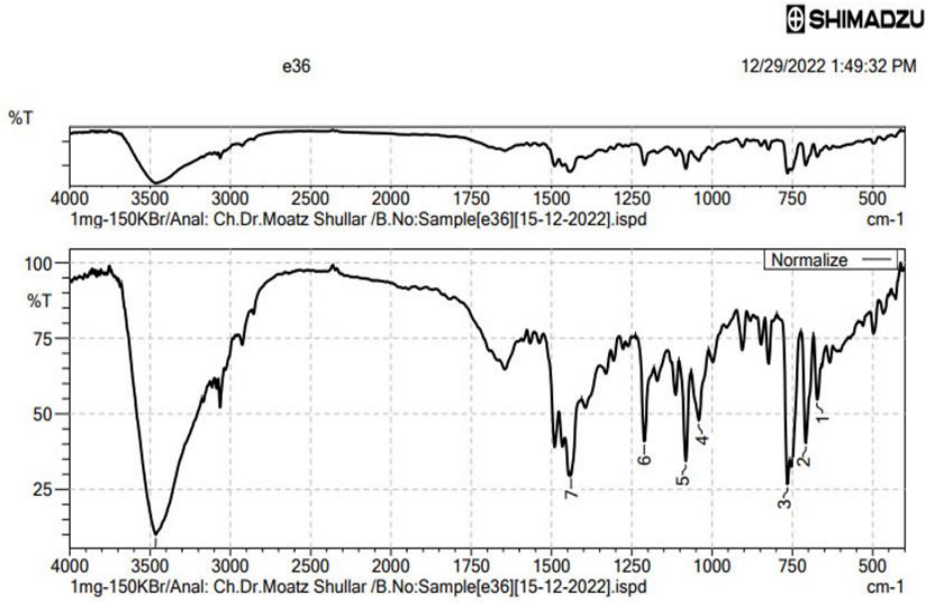
$$(RF_{\text{Clotrimazole}} \approx 0.63)\ (RF_{\text{H-TZ}} \approx 0.45)$$

تم التأكد من نجاح التفاعل بتسجيل طيف ما تحت الأحمر للمركب الناتج (H-TZ) وعند مقارنة الطيف (هيدروكسي تريمازول) الشكل (5) مع طيف كلوتريمازول الشكل (4) وجد اختفاء لإشارة امتصاص التابعة

للرابطة (C–Cl) المميزة ضمن المجال cm^{-1} (760–700)، وظهور بشكل واضح إشارة لزمرة الهيدروكسيل عند ($3450\ cm^{-1}$)



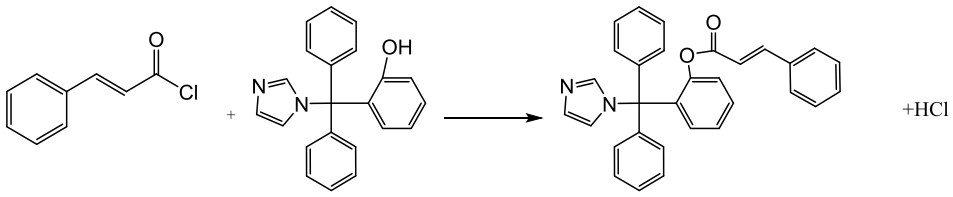
الشكل (4): طيف الأشعة تحت الحمراء لـ(كلوتريمازول)



الشكل (5): طيف الأشعة تحت الحمراء لـ(هيدروكسي تريمازول)

4-3- المرحلة الثالثة: تحضير استر سينامات تريمازول (C-TZ)

تتضمن هذه الخطوة تشكيل استر سينامات تريمازول ، من خلال تفاعل هيدروكسي تريمازول مع سيناميل كلورايد كما في المعادلة التالية:



تفاعل (5): تحضير المركب (سينمات تريمازول)

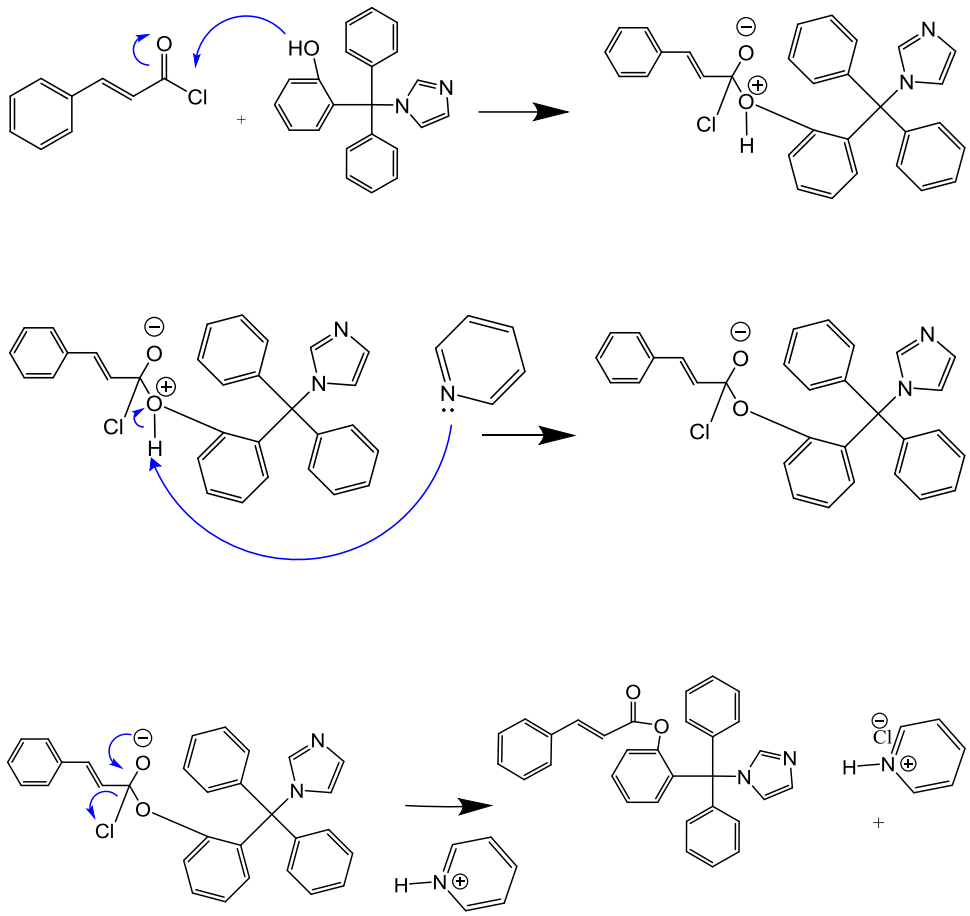
- حُددت شروط التفاعل المثلى من أجل أفضل مردود فكانت:

1- الوسيط هو البيريدين

2- درجة حرارة التفاعل بالتدريج من 5 حتى 110 درجة مئوية

3- زمن التفاعل بحدود 2 ساعة

تم اقتراح آلية للتفاعل وفق ما يلي:

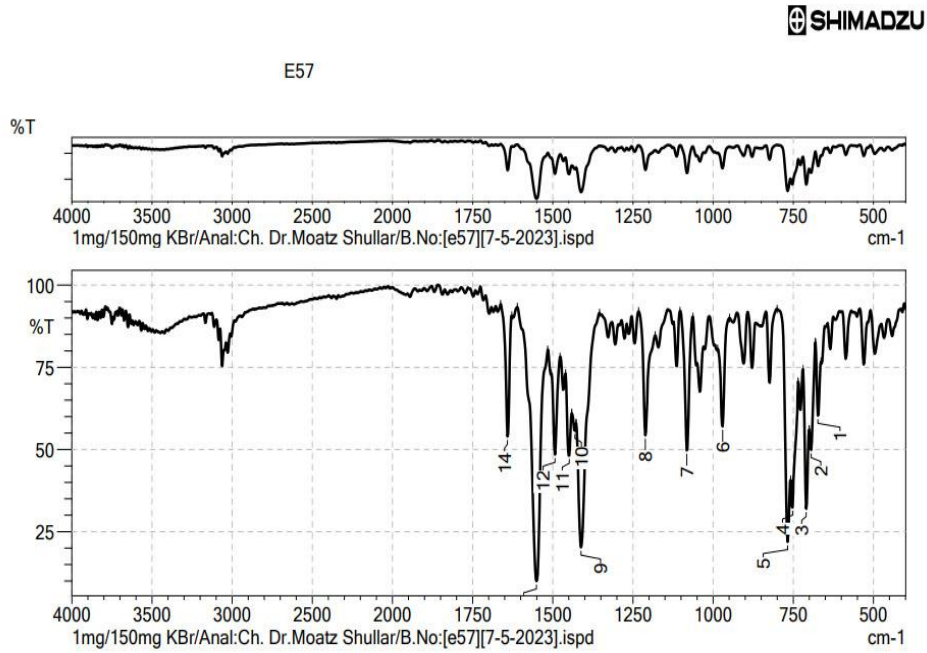


الشكل (6): توضيح آلية التفاعل الحاصلة

حيث تمت مراقبة التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) بواسطة جملة جرف مكونة من (ميثانول 65% – كلوروفورم 35%)

تم تعيين البنية الجزيئية للمركب الناتج استر سينامات تريمازول **(C–TZ)** باستخدام المطيافيات :–^{1}H .NMR , FT–IR

تم تسجيل طيف ما تحت الأحمر للمركب الناتج (C–TZ) الشكل (7) وبعد مطابقة الطيف مع الأشكال (3 و5) نلاحظ وجود الامتصاصات التابعة للزمر المميزة للمركب الهدف وفق الجدول (2)

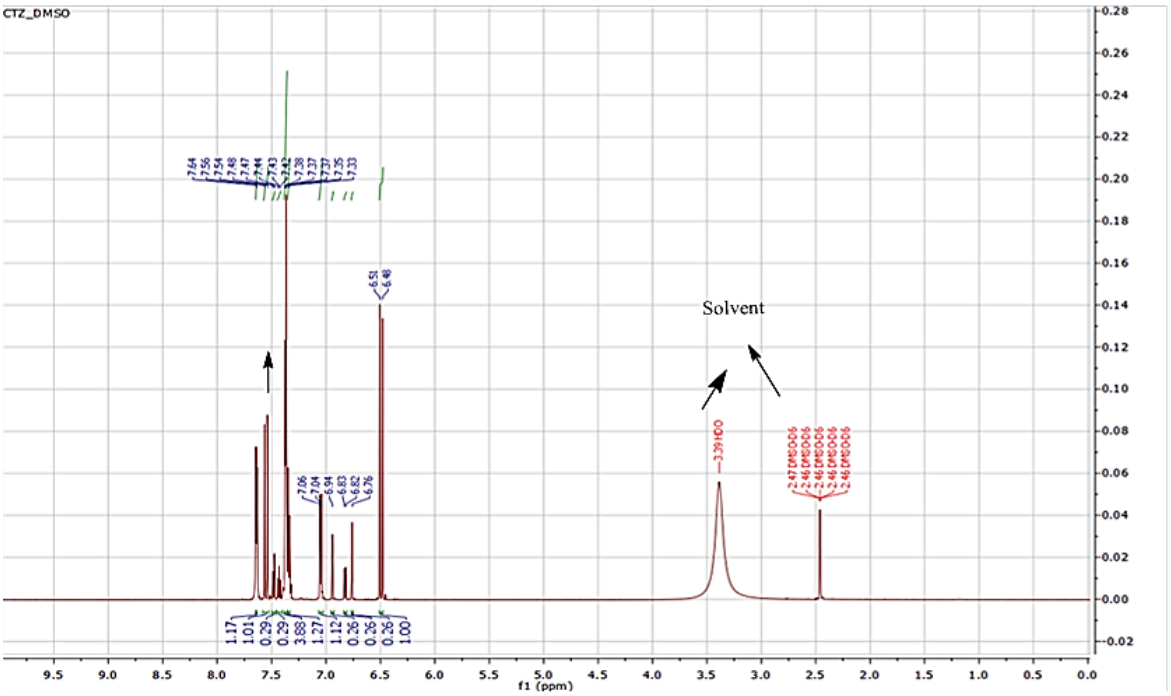


الشكل (7): طيف الأشعة تحت الحمراء لـ(C–TZ)

جدول (2): قيم الامتصاص للزمر التابعة للمركب (C–TZ)

الزمرة الوظيفية بتردد $\bar{\upsilon}(Cm^{-1})$						
C=C ألكن	C_{SP}^{2}–H	C–N	C –O	C=O	–OH (Ar–OH)	
–1440 1480	3080–3000	+ 1075 1200	1550	1650	-----	**C–TZ**
------	3080–3000	+ 1075 1200	----	-----	3450	**H–TZ**

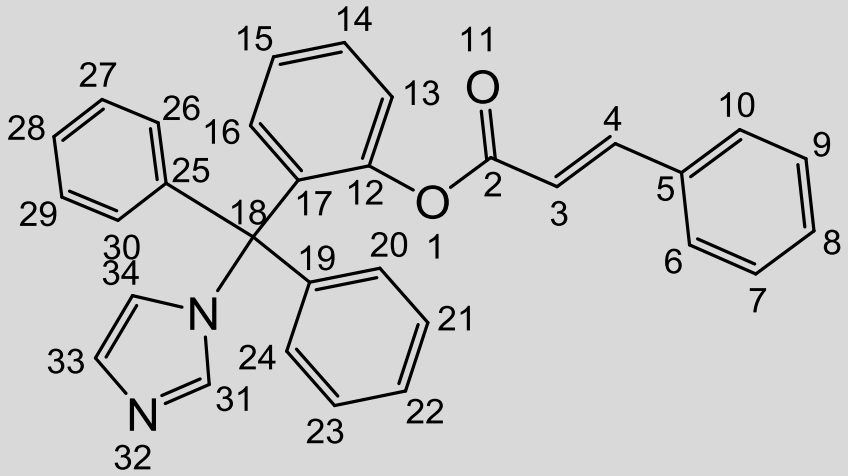
كما سجل طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني ^{1}H–NMR الشكل (8) باستخدام مذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد المدوتر (DMSO–d6).



الشكل (8): طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني لـ(C–TZ)

ويوضح الجدول (3) قيم الانزياح وثوابت التزاوج التي حسبت وفقاً لتردد الجهاز وهو 400MHz.

جدول (3): قيم الانزياح وثوابت التزاوج العائدة لبروتونات المركب (C–TZ)

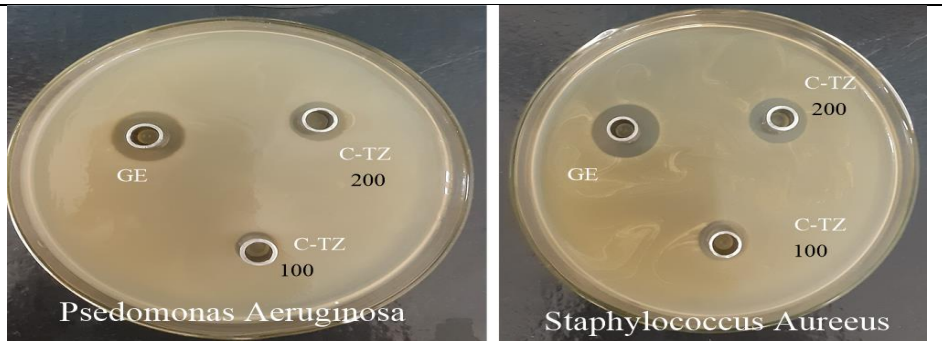


رقم ذرة الهيدروجين	الانزياح الكيميائي δ,ppm	التعددية	عدد ذرات الهدروجين (من خط التكامل)	ثابتة التزاوج J(HZ)
3	6.49	ثنائية d	1	J=15.9
6	6.76	ثلاثية t	1	J=1.5
33	6.82	ثنائية d	1	J=10.02
10	6.94	ثلاثية t	1	J=1.4
13،15 20،24 26،30	7.07–7.03	متعددة m	6	------

21،22،23 27،28،29 7،8،9 ،14	7.41−7.3	متعددة m	10	------
16	7.43	ثنائية الثلاثية d t	1	J_1=7.62 J_2=1.5
34	7.48	ثنائية d	1	J=10.12
4	7.55	ثنائية d	1	J=15.9
31	7.64	متعددة m	1	-----

5- دراسة الفعالية الحيوية للمركب استر سينامات تريمازول **(C−TZ)**

من أجل الفعالية الجرثومية حُضرت عينتان من المركب الناتج (C− TZ) بتركيزين (100 − 200 ميكروغرام / مل) وعينة من المادة المرجعية (جنتاميسين) (GE) بتركيز (100 ميكروغرام / مل) باستخدام المذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ووضعت العينات داخل الأطباق بواسطة أسطوانات من الستانلس ستيل قطرها حوالي (8mm)، تحوي جرثومة إيجابية الغرام (Staphylococcus Aureus) وجرثومة سلبية الغرام (Pseudomonas Aeruginosa) وتم الحضن لمدة 36 ساعة عند درجة حرارة الوسط الخلوي (^oC 37−36.5):



الشكل (9): أطباق الزرع للمركب (**C–TZ**) من أجل الجراثيم

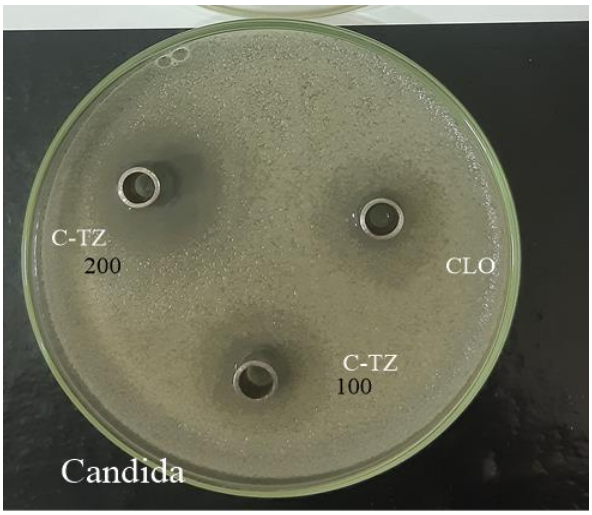
نلاحظ من الشكل من أجل الجرثومتين إيجابية الغرام (Staphylococcus Aureus) و سلبية الغرام (Pseudomonas Aeruginosa) وجود مناطق تثبيط (هالة عدم نمو) للمركب الناتج (C– TZ) مقارنةً مع منطقة التثبيط للمادة المرجعية (جنتامايسين) ومن خلال قياس أقطار مناطق التثبيط للعينات ، نستنتج أن المركب (C– TZ) يمتلك فعالية و قادر على إيقاف نمو الجرثومتين حسب التراكيز المستخدمة، كما هو موضح بالجدول (4).

جدول (4): أقطار مناطق التثبيط للمركب (C–TZ) من أجل الجراثيم

Germs (Bacteria)	C–TZ		References Gentamicin	SOLVENT
	(100µgr/ml)	(200µgr/ml)	(100µgr / ml)	DMSO
Staphylococcus Aureeus (S.T) Gram positive	13	16	18	-
Psedomonas Aeruginosa (P.S) Gram negative	9	13	16	-
Diameter of the inhibition zone (mm)				

6- دراسة الفعالية الفطرية للمركب استر سينامات تريمازول **(C-TZ)**

حُضرت عينتين من المركب الناتج (C- TZ) بتركيز (200-100 ميكروغرام / مل) وعينة من المادة المرجعية (كلوتريمازول) (CLO) بتركيز (100 ميكروغرام / مل) باستخدام المذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، ووضعت العينات داخل طبق بواسطة أسطوانات من الستانلس ستيل قطرها حوالي (8mm)، تحوي فطر الكانديدا (Candida) وتم الحضن لمدة 72 ساعة عند درجة حرارة الوسط الخلوي (37- 36.5 °C):



الشكل (10): أطباق الزرع للمركب **(C-TZ)** من أجل فطر الكانديدا

نلاحظ من الشكل السابق من أجل فطر الكانديدا (Candida) وجود مناطق تثبيط (هالة نمو) للمركب الناتج **(C-TZ)** مقارنةً مع منطقة التثبيط للمادة المرجعية (كلوتريمازول) ومن خلال قياس قطر مناطق التثبيط للعينات كما هو موضح بالجدول (5)، نستنتج أن المركب **(C-TZ)** يمتلك فعالية لإيقاف نمو فطر الكانديدا حسب التراكيز المستخدمة

جدول (5): أقطار مناطق التثبيط للمركب (C-TZ) من أجل فطر الكانديدا

fungus	C-TZ		References CLOTRIMAZOLE	SOLVENT
	(100µgr/ml)	(200µgr/ml)	(100µgr / ml)	DMSO
Candida	24	28	25	-
Diameter of the inhibition zone (mm)				

7 – الاستنتاجات:

- تم اصطناع مشتق استيري جديد انطلاقاً من حمض السينامیك وكلوتريمازول وفق ثلاث خطوات.
- طُبّقت شروط التفاعلات الكيميائية الحاصلة المناسبة من أجل الحصول على أفضل مردود.
- حددت بنية المركبات الوسطية والناتج النهائي بالاعتماد على مطيافية ما تحت الأحمر (IR) و مطيافية الطنين النووي المغناطيسي البروتوني (^{1}H-NMR) و اقترحت آلية مناسبة لشرح اصطناعها.
- دُرست فعالية المركب الناتج ضد البكتيريا موجبة الغرام (Staphylococcus Aureeus) والبكتيريا سالبة الغرام (Pseudomonas Aeruginosa) ، بالمقارنة مع الجنتاميسين كمركب مرجعي نشط
- دُرست الفعالية ضد فطر الكانديدا بالمقارنة مع كلوتريمازول كمركب مرجعي نشط ضد أنواع عديدة من الفطريات.

8- التوصيات:

- نظراً لفعالية حمض السينامیك الدوائية نقترح دراسة الفعالية الحيوية والفطرية للمركب الناتج على أنواع أخرى من الفطريات والجراثيم.
- نقترح اصطناع مشتقات استرية أخرى انطلاقاً من حمض السينامیك ومركبات أخرى.

9- المراجع:

[1] Smith, J. R., & Johnson, A. B., Synthetic Derivatives in Pharmaceutical Chemistry, Journal of Medicinal Chemistry:45(6)(2020)P1341-1350

[2] Brown, M. S., & Williams, C. L., Advances in the Synthesis and Evaluation of Biologically Active Pharmaceutical Derivatives, Current Pharmaceutical Design:27(20)(2021)P2265-2282

[3] Ley, S. V., et al.,Chemical Process Research: The Art of Practical Organic Synthesis, Journal of Science:305(5687)(2004)P623-626

[4] Smith, A. B., & Johnson, C. D., Synthesis and Characterization of New Ester Derivatives from Cinnamic Acid, Journal of Organic Chemistry:115(20) (2018)P7382-7392

[5] Brown, M. J., & Williams, E. L., Biological Evaluation of Novel Cinnamic Acid Esters as Anticancer Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters:28(3) (2018)P371-377

[6] Yan, M., et al., Perkin Reaction Catalyzed by 4-(Dimethylamino) pyridine: The Synthesis of Cinnamic Acids from Benzaldehydes and Acetic Anhydride, Journal of Organic Chemistry:74(3) (2009)P1215

[7] Vora, H. U., et al., Synthesis of Cinnamic Acids by Decarboxylative Deamination of α-Amino Acids under Transition-Metal-Free Conditions, European Journal of Organic Chemistry:4 (2013)P722-726

[8] Adegoke, O. A., et al., Cinnamic Acid and Its Derivatives: A Potential Source of Anticancer Agents, Mini Reviews in Medicinal Chemistry:16(10) (2016)P809-829

[9] Sajid, M., et al., Cinnamic Acid and Its Derivatives: Mechanisms for Antioxidant Activity,Mini Reviews in Medicinal Chemistry:21(11) (2021)P1396-1408

[10] Litina,H., Natural Cinnamic Acids, Synthetic Derivatives and Hybrids with Antimicrobial Activity , Molecules:19(2014) P19293-19349