

تحضير مشتقات جديدة للفينوثايزين و قياس فعاليتها البايولوجية

تاريخ القبول: 2015/6/28

تاريخ الاستلام: 2015/4/21

مقداد ارحيم كاظم

قسم الكيمياء كلية العلوم جامعة القادسية

[Drmukdad@gmail.com](mailto:Drmukdad@gmail.com) [commagdad2005@yahoo.com](mailto:commagdad2005@yahoo.com)

الخلاصة

الدراسة تضمنت تخليق و تشخيص و تقييم لعدد من مشتقات الفينوثايزين ذات الاهمية في مجال الكيمياء الطبية و تضمنت الدراسة اربعة اقسام رئيسة وهي اولاً-تحضير المشتقات 4-5 عن طريق مفاعلة الجالكون 3 الناتج من ( تفاعل الالدول بين 10-اثل-3- فينوئايزيل الديهايد مع 4- ن-ثنائي مثيل امين بنزوفينون ) مع الهيدرازين او الفنيل هيدرازين ثانياً- تحضير المشتقات 6-7 عن طريق مفاعلة الجالكون 3 مع الهيدرازين و ( حامض الخليك او حامض البروبانويك ) ثالثاً- تحضير المشتق 8 من تفاعل الجالكون 3 مع الثاوسيميكاربازيد رابعاً- تحضير المشتق 9 من مفاعلة الجالكون 3 مع الهيدروكسيل امين . تم تشخيص المركبات المحضرة بالطرائق الطيفية المتمثلة بطيف الاشعة تحت الحمراء و مطيافية الرنين النووي المغناطيسي(البروتوني) و التحليل الدقيق للعناصر , وقد تبين من خلال التحليل الطيفي صحة التراكيب الكيميائية المتوقعة للمركبات المحضرة في هذه الدراسة . تم دراسة الفعالية المايكروبايولوجية للمركبات المحضرة تجاه نوعين من البكتريا القياسية و ضد اربع انواع من الفطريات و تم مقارنة الفعالية مع نوعين من الادوية المعروفة كمضادات للبكتريا و الفطريات وقد اظهرت المشتقات فعاليات مختلفة تم توضيحها من خلال طريقة الانتشار في الحفر .

الكلمات المفتاحية : تفاعل الالدول , الفينوثايزين , الجالكون , مضادات الفطريات و البكتريا

Chemistry Classification QD 241-441

### 1- جهاز قياس درجة الإنصهار

تم تعيين درجات إنصهار المركبات بواسطة جهاز  
(Gallenkamp Melting Apparatus)

### 2- جهاز مطياف الأشعة تحت الحمراء

أجريت فحوصات المركبات المحضرة باستخدام جهاز  
Shimadzu FTIR 8400 (Spectrum range  
400-4600 cm<sup>-1</sup>)

بعد أن هيئت النماذج بشكل أقراص مع بروميد  
البوتاسيوم ( KBr disk )

### 3- جهاز مطياف الرنين النووي المغناطيسي Nuclear

#### Magnetic Resonance (NMR)

سُجِّلت أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (  $^1\text{H-NMR}$  )  
للمشتقات المحضرة والمذابة في (  $\text{CDCl}_3$  وباستعمال TetraMethyl Silane )  
( TMS ) كمرجع وباستخدام جهاز ( Brüker AC  
300MHz Spectrometer ) .

### 4- جهاز التحليل الدقيق للعناصر CHN

تم تعيين درجات إنصهار المركبات بواسطة جهاز  
Elemental Analyzer EA-300 Euro  
vector

قام العالم بيرنثسن Berntsen بتحضير  
الفيونثايازين لأول مرة في عام 1883 من خلال تفاعل  
ثنائي فنيل امين مع الكبريت<sup>(1,2)</sup> عند 270 م . و لفترة  
طويلة تم الاعتراف باهمية مشتقات الفيونثايازين كادوية  
مضادة للديدان<sup>(3)</sup> و كمبيدات من قبل شركة دو بونت  
منذ عام 1935<sup>(4)</sup> وقد نسبت العديد من الاسباب للفعالية  
الى المزدوج الالكتروني على نتروجين الحلقة لتكوينه  
معقدات انتقال الشحنة<sup>(5)</sup> . وهناك العديد من المركبات  
الدوائية للفيونثايازين التي تحتوي على مجاميع N-الكيل  
الجانبية كالبروميثازين (المضاد للهستامين)<sup>(6)</sup>،  
إيثوبروبازين (المضاد لمرض باركينسون)<sup>(7)</sup>، وثنائي  
الميثوكسانات (مضاد للسعال)<sup>(8)</sup> . ويستمد أكثر من 400  
مركب يحتوي على الهيكل الكربوني للفيونثايازين  
الأساسي تم تصنيعها واختبارها كدواء في العقود  
الأربعة الماضية<sup>(9)</sup> .

من أهم استخدامات الفيونثايازين هو في السيطرة  
على البعوض<sup>(10)</sup> . و كما يستخدم الفيونثايازين بشكل  
واسع في علاج الحالات النفسية والعاطفية المعتدلة  
والشديدة لمرض الذهان و انفصام الشخصية<sup>(11)</sup> ، كما  
ان العديد من مشتقاته تستخدم كمطهر و كمضادات  
للتقيؤ<sup>(10)</sup> ، الاستخدام الناجح الاخر للفيونثايازين و  
مشتقاته كمواد مضادة للاكسدة في التطبيقات  
المختلفة<sup>(11)</sup> . وإضافة إلى أنشطة الفيونثايازين ومشتقاته  
البيولوجية فان له العديد من التطبيقات في المجالات  
الأخرى كالصناعية ، مثل الاصباغ كصبغة الميثيلين  
الزرقاء المعروفة<sup>(12)</sup> منذ عام 1876 وتستخدم نتيجة  
لذلك كصبغة على البقع الجرثومية كعلمات<sup>(13)</sup> ، أو  
كمؤشرات الأكسدة، كما حضرت اصباغ الازو الحاوية  
على نواة الفيونثايازين مبتدأً بمشتقات الامينو  
بنزوثيازول مع البيتا نفثول<sup>(14)</sup> . و في السنوات الاخيرة  
تم الاهتمام بمشتقات الفيونثايازين لاستعمالها في صناعة  
اقطاب الكرافيت<sup>(15)</sup> لكونها تمتلك فعاليات كهرو  
كيميائية<sup>(16)</sup> . كما ان مشتقات الفيونثايازين المتعددة  
السن تكون معقدات مع العناصر الانتقالية وتعمل  
كليكندات واهبة للالكترونات<sup>(17,18)</sup> وهناك العديد من  
البحوث عن تحضير مشتقات الفيونثايازين على الحلقة  
الاروماتية سواء على ذرة النتروجين او الحلقة  
الاروماتية<sup>(19-27)</sup> .

المواد و الاجهزة المستعملة تم استعمال المواد  
الكيميائية و المذيبات من مختلف المنشأ و من شركات  
Fluke و BDH و Merck , Sigma-Alderich .

طريقة العمل

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  = 1.87 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.78 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.66-8.65 (m, 11H, Ar-H), 8.93 (s, D<sub>2</sub>O-exchangeable, 1H, pyrazoline NH), Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S: C, 72.46; H, 6.28; N, 13.53. Found: C, 74.42; H, 6.67; N, 13.38.

تحضير المشتق 5

**3-(4,5-dihydro-3-(4-N,N-dimethylamino phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)- 10-ethyl-phenothiazine 5**

يُمزج ( 4 غم ) غم من الجالكون 3 ( 100 ملي مول ) مع 50 مل ايثانول و 5 مل من حامض الخليك و يضاف الى مزيج التفاعل 1.1 غم من الفينيل هيدرازين ( 10 ملي مول ) و يصعد المزيج لمدة 8 ساعات , و يترك لمدة 12 ساعة, يتم فصل الكتلة الصلبة و ترشح و تغسل مع الايثانول و يتم بلورة الناتج باستخدام الايثانول لتعطي المشتق رقم 5 ( 3.08 غم ) و بنسبة منتج 62.85% , درجة الانصهار 159-161 م.

**derivative 5** as brown crystals in 62.85 % yield , mp 159-161°C; IR (KBr): 3225 (NH) 3030 (CH), 1635 (C=N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.10 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.37 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.87-7.01 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.25-7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 4H, Ar-H ) ,7.45-7.55 (m, 2H, Ar-H ) , 8.35 (s, 1H, Ar-H) Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S: C, 75.92 ; H,6.12 ; N, 11.43. Found: C, 78.48; H, 5.51; N, 11.43 .

تحضير المركبات 6 و 7

يتم تحضير المركبات بطريقة مشابهة لتحضير المركب 4 و باستخدام حامض الخليك بدلا من الايثانول في التحضير للمشتق 6 و حامض البروبانويك في التحضير للمشتق 7 و كما يلي :

تحضير المشتق 6

**1-(4,5-dihydro-5-(10-ethyl-phenothiazin-3-yl)-3-(4-N,N-dimethylamino phenyl)pyrazol-1-yl)ethanone 6**

تحضير الجالكون 3

**3-(10-ethyl-phenothiazin-3-yl)-1-(4-N,N-dimethylamino phenyl)prop-2-en-1-one (3)**

يُمزج ( 24 غم ) من 10-اثيل-3-كاربالديهيد فينوثلانيزين ( 100 ملي مول ) مع ( 14.5 غم ) 4-ن-ن-ثنائي مثيل امينو اسيتو فينون ( 100 ملي مول ) في وعاء مجهز بمحرك مغناطيسي و يضاف الى المزيج 200 مل ايثانول مطلق عند درجة حرارة الغرفة ثم تضاف قطرات وبشكل تدريجي من محلول 40% هيدروكسيد الصوديوم بعد ان يستمر التحريك لمدة 4 ساعات. يتم غسل الراسب الناتج مع محلول 3% حامض الهيدروكلوريك , و تم بلورته مع الميثانول ليعطي الجالكون 3 ( 27.76 غم ) و بنسبة منتج 72% , درجة الانصهار 132-134 م .

**chalcone 3** in 72% yield, mp 132-134°C. IR (KBr): 3050 (CH), 1635 (C=O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.86 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.12-7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.25-7.29 (m, 4H, Ar-H), 7.51-7.55 (m, 2H, Ar-H ) , 7.57 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, (C=O)(CH=C)), 7.99 (d, 1H , *J* = 12.8 Hz (C=O)(C=CH)), 8.13-8.35 (m, 1H, Ar-H ) , 12.3. Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO : C, 75.0; H, 6.0; N, 7.0. Found: C, 77.79; H, 5.82; N, 7.21.

تحضير المشتق 4

**3-(4,5-dihydro-3-(4-N,N-dimethylamino phenyl)- 1H-pyrazol-5-yl)- 10-ethyl-phenothiazine 4**

يُمزج ( 4 غم ) من الجالكون 3 ( 100 ملي مول ) مع 50 مل ايثانول , ثم يضاف 1 مل من الهيدرازين المميء (80%) الى مزيج التفاعل و الذي يتم تصعيده لمدة 4 ساعات , يبرد الى درجة 5- و يترك لمدة 12 ساعة, يتم فصل الكتلة الصلبة و ترشح و تغسل مع الايثانول المبرد و يتم بلورة الناتج باستخدام الايثانول لتعطي المشتق رقم 4 ( 2.627 غم ) و بنسبة منتج 63.45% , درجة الانصهار 155-157 م .

**derivative 4** as yellow crystals in 63.45% yield, mp 155-157 °C ; IR (KBr): 3175 (NH), 1622 (C=N) cm<sup>-1</sup>;

الصوديوم ( 25 ملي مول ) و 1.2 غم من الثايرسيمي كاربازايد ( 12 ملي مول) المضاف الى مزيج التفاعل و الذي يتم تصعيده لمدة 6 ساعات , و يترك لمدة 12 ساعة, يتم فصل الكتلة الصلبة و ترشح و تجفف و تغسل مع الايثانول المبرد و يتم بلورة الناتج باستخدام الايثانول لتعطي المشتق رقم 8 ( 2.87 غم ) و بنسبة منتوج 60.68% , درجة الانصهار (131-132 م)

**derivative 8** as yellow crystals in 60.68 % yield, mp 131-132 °C; IR (KBr): 3224 (NH<sub>2</sub>), 1616 (C=N), 1255 (C=S) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.24 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.81 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.18-7.21 (m, 2H, Ar-H), 7.23-7.44 (m, 4H, Ar-H), 7.83-8.18 (m, 2H, Ar-H), 8.24-8.31 (m, 1H, Ar-H), 11.22 (s, D<sub>2</sub>O-exchangeable, 2H, NH<sub>2</sub>), Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 65.96; H, 5.70; N, 14.78; S, 6.80. Found: C, 68.08; H, 6.16; N, 15.12.

#### تحضير المشتق 9

**3-(4,5-dihydro-3-(4-N,N-dimethylamino phenyl)isoxazol-5-yl)- 10-ethyl-phenothiazine 9**

يمزج ( 4 غم ) من الجالكون 3 ( 100 ملي مول ) مع 50 مل ايثانول , 1.4 غم من كاربونات البوتاسيوم ( 10 ملي مول ) و 0.7 غم من الهيدروكسيل امين هيدروكلورايد ( 10 ملي مول) المضاف الى مزيج التفاعل و الذي يتم تصعيده لمدة 8 ساعات , و يترك لمدة 12 ساعة, يتم فصل الكتلة الصلبة و ترشح و تجفف و تغسل مع الايثانول المبرد و يتم بلورة الناتج باستخدام الايثانول لتعطي المشتق رقم 9 ( 2.673 غم ) و بنسبة منتوج 64.41% , درجة الانصهار 152-154 م .

**isoxazole derivative 9** in 64.41 % yield as yellow crystals, mp 152-154 °C; IR (KBr): 3036 (CH), 1645 (C=N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.12 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.42 (m, 1H) 3.77 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.18-7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.51 (m, 2H, Ar-H), 8.24-8.37 (m, 1H, Ar-H), Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>SO: C, 72.29; H, 6.24; N, 10.12. Found: C, 76.01; H, 5.88; N, 10.94.

يحضر بنفس طريقة تحضير المركب 4 و باستخدام حامض الخليك بدلا من الايثانول , لتعطي المشتق رقم 6 ( 2.91 غم ) و بنسبة منتوج 63.82% , درجة الانصهار 144-146 م.

**derivative 6** as a yellow crystals, mp 144-146°C, yield 63.82 %; IR (KBr): 3025 (CH), 1688 (C=O), 1621 (C=N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.97 (m, 1H), 2.26 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.42 (m, 1H), 3.38 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.86 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.23-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.91-7.98 (m, 1H, Ar-H), 8.17-8.33 (m, 2H, Ar-H), Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>SO: C, 71.05; H, 6.14; N, 12.28. Found: C, 74.87; H, 7.06; N, 12.92.

#### تحضير المشتق 7

**1-(4,5-dihydro-5-(10-ethyl-phenothiazin-3-yl)-3-(4-N,N-dimethylamino phenyl)pyrazol-1-yl)propan-1-one 7**

يحضر بنفس طريقة تحضير المركب 4 و باستخدام حامض البروبانويك بدلا من الايثانول لتعطي المشتق رقم 7, الناتج ( 3.22 غم ) و بنسبة منتوج 68.51% , درجة الانصهار 133-135 م

**derivative 7** as yellow crystals , mp 133-135°C, yield 68.51 %; IR (KBr): 3017 (CH), 1678 (C=O), 1631 (C=N) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.7-2.3 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.11 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.62-2.77 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.46 (m, 1H), 3.75 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.83-6.89 (m, 1H Ar-H), 6.91-6.95 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.42-7.51 (m, 2H, Ar-H) Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>SO: C, 71.04; H, 6.38; N, 11.91. Found: C, 74.41; H, 6.72; N, 12.67.

#### تحضير المشتق 8

**4,5-dihydro-5-(10-ethyl-phenothiazin-3-yl)-3-(4-N,N-dimethylamino phenyl)pyrazole-1-carbothioamide 8**

يمزج ( 4 غم ) من الجالكون 3 ( 100 ملي مول ) مع 50 مل ايثانول , 1 غم من هيدروكسيد

هيدروكسيد الصوديوم في الايثانول . التركيب تم اثباته بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء

### النتائج و المناقشة

حيث ظهرت حزمة امتصاص عند  $(3224 \text{ cm}^{-1})$  و التي تعود الى مجموعة  $\text{NH}_2$  , فيما طيف اظهر الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H-NMR}$  اشارة في

الموقع عند  $\delta 11.22 \text{ ppm}$ , D2O-exchangable , والتي تشير الى وجود مجموعة النتروجين كذلك التردد  $1255 \text{ cm}^{-1}$  و الذي يشير الى وجود مجموعة  $\text{C}=\text{S}$  كذلك التردد  $1606 \text{ cm}^{-1}$  و الذي يشير الى وجود مجموعة  $\text{C}=\text{N}$  .

تم الحصول على مشتق الاوكسازولين 9 من خلال تصعيد الجالكون 3 مع هيدروكسيل امين في الايثانول , التركيب تم اثباته القيم الطيفية , حيث اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء حزمة امتصاص عند  $(1645)$  ,  $\text{cm}^{-1}$  و التي تعود الى مجموعة  $\text{C}=\text{N}$  .

و قد اظهرت جميع المشتقات المحضرة في منطقة الاشعة تحت الحمراء تردد عند  $850-680 \text{ cm}^{-1}$  و  $1350-1010$  و  $1500-1380$  و  $2980-2950 \text{ cm}^{-1}$  والذي يدل على وجود حلقة الفينيلين وواصر الكربون مع الكربون و النتروجين المنفردة و الثنائية و مع الهيدروجين على التوالي و الموجودة في نواة الفينوثايزين و التي تشكل النواة في الهيكل الكربوني لهذه المشتقات.

اثبت التحليل الدقيق للعناصر لكل من الكربون و الهيدروجين و النتروجين في جميع المشتقات المحضرة الصيغ الكيميائية لها و حسب ما مبين في النتائج لكل مركب ضمن طريقة العمل.

يتم تكوين الجالكون 3 من خلال تفاعل 10— اثيل-3-كاربالديهيد فينوثايزيل 1 مع ن-ثنائي مثيل امين اسيتوفينون 2 في محلول هيدروكسيد الصوديوم المذاب في الايثانول و كما مبين في المخطط (1) , التركيب تم اثباته بواسطة الاشعة تحت الحمراء<sup>(28)</sup> بواسطة الحزمة لمجموعة الكربونيل المتعاقبة عند  $1635 \text{ cm}^{-1}$  و بواسطة مطيافية الرنين النووي  $^1\text{H-NMR}$  المغناطيس للاشارات المبينة للمجاميع عند  $\delta (7.57 \text{ Hz})$  ( d , 1H , J= 12.8 Hz)(C=O)(C=CH).

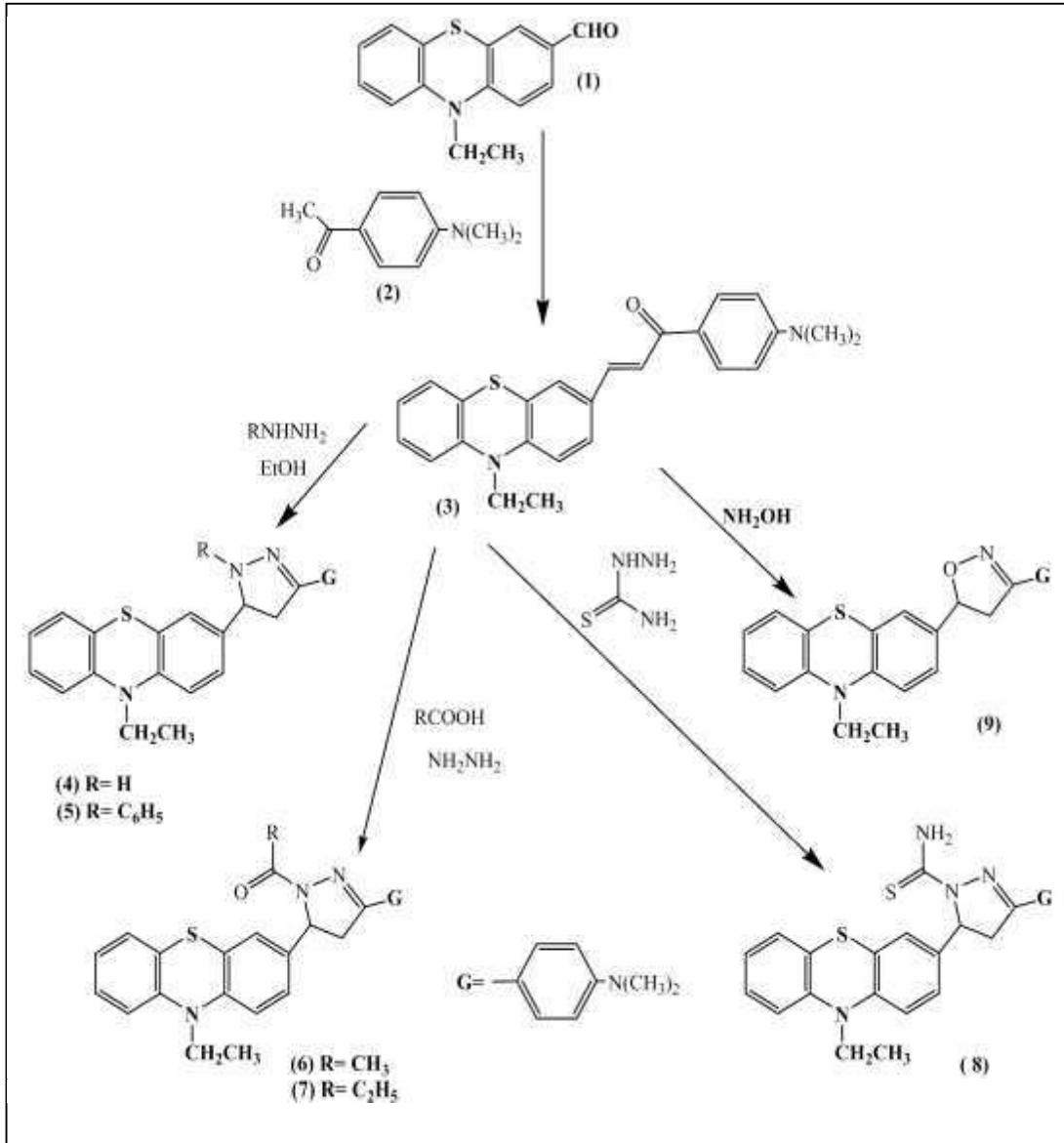
ان تفاعل الجالكون 3 مع الهيدرازين او الفينيل هيدرازين سوف يعطي مشتقات البيرازولين 4 , 5 على التوالي. تركيب المشتقات 4 , 5 تم اثباته بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء<sup>(28)</sup> و مطيافية الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H-NMR}$ <sup>(29)</sup> , كلاهما اظهر حزمة مط المجموعة  $\text{C}=\text{N}$  عند المنطقة  $(1635-1619 \text{ cm}^{-1})$  فيما اظهر المركب 5 حزمة امتصاص اضافية متميزة عند  $3225 \text{ cm}^{-1}$  و التي تشير الى NH الموجودة في حلقة البايروزول.

اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H-NMR}$  للمركبين 4 , 5 ثلاث اشارات متعددة عند  $(1.87 \text{ ppm})$  و  $(2.53 \text{ ppm})$  و  $(2.1 \text{ ppm})$  و  $(2.69 \text{ ppm})$  و  $(3.49 \text{ ppm})$  للمشتق 4 و  $(3.12 \text{ ppm})$  للمشتق 5 و الناتجة عن نظام AMX pattern و المشار اليه بالبروتونات عند C-4 (Ha-Hb) و بروتون واحد (Hc) عند C-5 و لكلا المركبين على التوالي .

مشتقات الاسيل 6,7 تم تحضيرها اما باستخدام المركب 4 مع كلوريد الحامض المقابل , او بمفاعلة الجالكون 3 مع الهيدرازين او بتغريوسط التفاعل من الايثانول الى حامض الخليك او حامض البروبانويك على التوالي .

تركيب المشتقات 6,7 تم اثباته بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء حيث لا توجد حزمة متميزة ل NH عند  $3225 \text{ cm}^{-1}$  , فيما اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H-NMR}$  للمركب 6 اشارة منفردة عند  $\delta 2.26 \text{ ppm}$  و التي تشير الى بروتونات مجموعة المثل بينما اظهر المشتق 7 اشارة ثلاثية عند  $\delta 2.3 \text{ ppm}$  و اشارة رباعية عند  $\delta 2.77 \text{ ppm}$  التي تشير الى بروتونات مجموعة المثل والمثيلين  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)$  على التوالي.

تم تكوين البيروزولين 8 من خلال تصعيد الجالكون 3 مع مركب الثايو سيمي كاربازيد و



مخطط (1) يوضح تحضير المشتقات 4-9 من الجالكون 3

*Fusarium, Candida Pseudomona* و كما

مبين بالجدول 1 .

تشير النتائج المبينة في الجدول (1) أن المركبات المحضرة (4-9) كانت متوسطة الفعالية تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام *aureus* و *Staphylococcus* وغير فعالة تجاه البكتريا السالبة لصبغة كرام *Escherichia coli*, و متوسطة الفعالية تجاه الفطر *Pseudomonas aeruginosa* و

الفعالية البايولوجية

تمت دراسة الفعالية البايولوجية للمشتقات المحضرة من (4-9) ، وتم المقارنة مع المضاديين الحيويين *Ciprofloxacin* , *Nystin* والمركبات المحضرة باستخدام طريقة الانتشار في الحفر على البكتريا الموجبة لصبغة كرام *aureus* و *Staphylococcus* والسالبة لصبغة كرام *Escherichia coli* و مع اربع انواع من الفطريات *Pseudomonas Aeruginosa* , *Aspergillus* ,

متوسطة الفعالية تجاه الفطر *Fusarium* ما عدا المتشققين 7,8 اللذين لم يظهر اية فعالية , و غير فعالة تجاه الفطر *Aspergillus niger* , و قليلة الفعالية تجاه الفطر *Candida albicans* ما عدا المشتق 8 الذي لم يظهر اية فعالية و كما مبين بالجدول (1):

جدول (1) يوضح الفعالية البيولوجية ضد البكتريا و الفطريات للمشتقات المحضرة 4-9\*

رقم المشتق	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida albicans</i>
4	(32)+++	-	(17)+++	(31)+++	-	(16)++
5	(21)+++	-	(20)+++	(16)+++	-	(18)++
6	(30)+++	-	(19)+++	(27)+++	-	(20)++
7	(18)+++	-	(17)+++	-	-	(22)++
8	(15)+++	-	(27)+++	-	-	-
9	(34)+++	-	(29)+++	(32)+++	-	(20)++
	++++	-	++++	-	-	-
	-	-	-	++++	++++	++++

\*قياس الفعالية البيولوجية بالاعتماد على قطر منطقة التثبيط بوحدات ملميمتر mm . 1 مل من المحلول الستوك ( 5 مايكرو غرام لكل مل في DMF) تم استعماله على جميع الاطباق :

++++: <35-44 mm , +++: <25-34 mm , ++: <15-24 mm , +: <15 mm

#### الاستنتاجات و العمل المستقبلي

يمكن استخدامها على الحيوانات التجريبية و يمكن تحضير المزيد من مشتقات الفينوثايزين باستخدام مركبات الهيدرازين و الحوامض المختلفة سواء كانت اليقاتية او اروماتية لتكوين مشتقات الجديدة .

من خلال النتائج المتحصل عليها من البحث نجد ما يلي: ان بعض مشتقات الفينوثايزين اثبتت وجد بان لها فعالية ضد البكتريا و مضادات الفطريات و التي

المصادر

- Wright, "Photobactericidal activity of phenothiazinium dyes against methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus," 1998. *FEMS Microbiol. Lett* (160), 177–81
- 13- S.Thirunavukkarasu, P. Senthilkumar, and S. A. Antony; *Int.J.ChemTech Res* 2014,6, 1237-1245.
- 14- P.K.Swarnkav, P.Kriplani, G.N.Cupta, and K.G.Ojah; *E-J.Chem*, 2007, 4,1, 14-20
- 15- O.Horovitz, D.Gligor and I.C.Popescu, *Revu.Roumn de Chimie*, 2007, 52(8–9), 823–828
- 16- O.Zavialova, and J.Zielinska; *Acta.Polon.Pharmeu.Drug Research*, 2001, 58,3, 157-161
- 17- S.Antonescu, E.Bacu, N.Stanica, O.Oprea, C.Guran; "New complex compounds of Fe(II) and Cu(II) with phenothiazines derivatives" *U.P.B.Sci.Bull.series B*.2010, 72,4 .
- 18- V.A.Alwani, K.Cholkar, A.N. Nayak, and N. M. M.Gowda; Synthesis and Characterization of Mercuric Bromide-Phenothiazine Complexes, *Inte. J. Pharma Sci. Resear*, 2014 . 5, 1055-1060.
- 19- S.H. Mashraqui, T. Khan, S.Sundaram, and S. Ghadigaonkar; *Tetrahed. Lett.* 2008. 49.3739–3743
- 20- B. Satyanarayana, P. Muralikrishna, D. R.Kumar and D.Ramachandran; *J. Chem. Pharm. Res*, 2013, 5,262-266
- 21- P.Kumar, G. Babu and D. Mukesh, *Chem Pharm Bull.*,2007, 55(1), 44.
- 22- S. V Filip,.; I. A Silberg,.; E.Surducan,; M Vlassa,.; and V
- 1- A.Berthsen, *Beri der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1883, 16 (2), 2896-2904.
2. A.Berthsen, *Berie der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1883, 16 (1), 1025-1028.
- 3-J.L Thompson "*Medicinal research serious*", 2009. Vol.6 Mareel Dekken. Instrument New York.
- 4-J.L Thompson "*Medicinal research serious*" 1972.Vol.6 Mareel Dekken. Instrument New York .
- 5- A.Bende, I.Grosu, I.Turcu. *J.Phys. Chem.A*2010.114, 12479-12489
- 6- G. M Findlagy,.; *Recent advances in Chemotherapy (1950)*. 3rd edition, vol.I, p. 124. Theblakiston Company, Philadelphia
- 7- M. J Vanderbrook,., Olson, k. J., Richmon&di, R., and Iuizenema, H. *J.Pharmacol. Exptl. Therap*1948. 94, 19.
- 8-S.F.Nielsen,S.B.Christensen,G.Cruciani, A.Kharazni and T.Liljefors, *J Med Chem*,1998, 41, 4819-4832.
- 9- M.Alok, S.Debobrata, D.Jayanta and G.Pranab, *J.Pharmeu.Sci.Innov*.2012,1,41-42.
- 10- U.Sawarkar, M.Narule and M.Choudhari; *Der. Pharma. Chem* 2012, 4(3):967-971
- 11- L.E. Usdin and D.H. Efron, "*Psychotropis Drugs and related compounds*" 1992 department of health. Education and welfare, Health service and mental Health Washington, D.C
- 12- D.Wainwright, M., Phoenix, D.A., Laycock, S.L., Wareing, and D.R.,



- 26- V.K .Pandey, S.K. Saxena, N. Joshi and S.K. Bajpai,: Synthesis and antiviral activity of some novel unsubstituted phenothiazines. **Indian Journal of Chemistry. 2004**;43 (13): 1015-10.
- 27- L Gaina,.; C Cristea,.; I.A Silberg,.; T.Lovasz,; S.Udrea, Aryl-substituted phenothiazinyl-enones I.Synthesis and structural NMR assignments, **Rev. Roum 2002**, 47, 983-988.
- 28- D.V.Pavia ,G.Lampman , G.Kriz , and J.Vyvyan , **Introduction to spectroscopy, 2009** .
- 29- R.M.Silverstein ,F.X.Webster , and D.J.Kiemle , **spectrometric Identification of organic compound** John wiley 2005.
- .Surducan,. Microwave assisted phenothiazines preparation by thionation of diphenylamines, **Synth. Commun 1998**, 28, 337-345.
- 23- A. Mosnaim, V.V. Ranade, M.Wolf and Puente J: Phenothiazine molecule provides the basic chemical structure for various classes of pharmacotherapeutic agents. **American journal of therapeutics 2006**; 13: 261-27.
- 24- P. Boeck, P.C.Leal, R.A Yunes, F. V Cechinal , S .Lopez, M.Sortino, A. Escalante, R. L. E.Furlan, and S.Zacchino, **Arch Pharm Chem Life Sci., 2005**, 338, 87-95.
- 25- Amaral L, JE Kristiansen and Lorian V: Synergistic effect of chlorpromazine on the activity of some antibiotics. **J Antimicrobial Chemotherapy 1992**; 30:556-8.

**Synthesis and biological evaluations of new phenothiazine derivatives**

Received:21/4/2015

Accepted :28/6/2015

**Muqdad Irhaem kadhim**

**Department of chemistry college of science Al-Qadisya University**

[Magdad2005@yahoo.com](mailto:Magdad2005@yahoo.com)

[Drmukdad@gmail.com](mailto:Drmukdad@gmail.com)

**Abstract**

This work includes synthesis of new derivative of phenothiazine , in order to obtain these derivatives ; chalcone 3 was subjected to a Aldol condensation reaction between 10-ethyl-3-phenothiazin-3-yl carbaldehyde , this compound was reacted with some different reagent such as hydrazine hydrate , phenyl hydrazine , thiosemicarbazide and hydroxyl amine to give pyrazolines 5,6,7,8 and oxazoline 9 . The structures of all the compounds were confirmed by microanalyses and various spectral data . the synthesized new compound were screened against antimicrobial activity .

**Keyword : chalcone , antimicrobial activity , phenothiazine derivatives , aldol condensation**