

# تحضير مشتقات جديدة للفينو ثايازين و قياس فعاليتها البايولوجية

مقداد ارحيم كاظم

قسم الكيمياء كلية العلوم جامعة القادسية

[Drmukdad@gmail.com](mailto:Drmukdad@gmail.com) [magdad2005@yahoo.com](mailto:magdad2005@yahoo.com)

## الخلاصة

الدراسة تضمنت تخليق و تشخيص و تقييم لعدد من مشتقات الفينو ثايازين ذات الاهمية في مجال الكيمياء الطبية و تضمنت الدراسة اربعة اقسام رئيسية وهي اولاً-تحضير المشتقات 5,4 عن طريق مفاعلة الجالكون 3 الناتج من ( تفاعل الادلول بين 10-اثيل-3- فينو ثايازيل الديهايد مع 4-ن،ن-ثنائي مثيل امينو اسيتو فينون ) مع الهيدرازين او الفليل هيدرازين ثانياً- تحضير المشتقات 7,6 عن طريق مفاعلة الجالكون 3 مع الهيدرازين و ( حامض الخليك او حامض البروبانويك ) ثالثاً- تحضير المشتق 8 من تفاعل الجالكون 3 مع الثاوسيميكاربزايد 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 و قد اظهرت المشتقات فعاليات مختلفة تم توضيحها من خلال طريقة الانتشار في الحفر .

الكلمات المفتاحية : تفاعل الادلول ، الفينو ثايازين ، الجالكون ، مضادات الفطريات و البكتريا

**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

$400-4600 \text{ cm}^{-1}$ )

بعد أن هُيئت 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 Bernthsen بتحضير الفينوثايزين لأول مرة في عام 1883 من خلال تفاعل ثنائي فنييل أمين مع الكبريت<sup>(1,2)</sup> عند 270 م ، و لفترة طويلة تم الاعتراف باهمية مشتقات الفينوثايزين 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 المزوج الالكتروني على نتروجين الحلقة لتكوينه معقدات انتقال الشحنة<sup>(5)</sup> . وهناك العديد من المركبات الدوائية للفينوثايزين 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 للفينوثايزين الأساسي تم تصنيعها واختبارها كدواء في العقود الأربعة الماضية<sup>(9)</sup> .

من أهم استخدامات الفينوثايزين هو في السيطرة على البعوض<sup>(10)</sup> . و كما يستخدم الفينوثايزين 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 للفينوثايزين و مشتقاته كمواد مضادة للاكسدة في التطبيقات المختلفة<sup>(11)</sup> . وإضافة إلى أنشطة الفينوثايزين 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 كعلامات<sup>(13)</sup> ، أو كمؤشرات الأكسدة، كما حضرت اصباغ الازو الحاوية على نواة الفينوثايزين مبدأً بمشتقات الامينو بنزوثايزول مع البيتا نفثول<sup>(14)</sup> . و في السنوات الاخيرة تم الاهتمام بمشتقات الفينوثايزين لاستعمالها في صناعة اقطاب الكرافيت<sup>(15)</sup> لكونها تمتلك فعاليات كهرو كيميائية<sup>(16)</sup> . كما ان مشتقات الفينوثايزين المتعددة السن تكون معقدات مع العناصر الانتقالية وتعمل كليكندات واهية للالكترونات<sup>(17,18)</sup> وهناك العديد من البحوث عن تحضير مشتقات الفينوثايزين على الحلقة الاروماتية سواء على ذرة النتروجين او الحلقة الاروماتية<sup>(19-27)</sup> .

**المواد و الاجهزة المستخدمة****المواد الكيماوية المستخدمة**

تم استعمال المواد الكيماوية و المذيبات من مختلف المنشأ و من شركات Fluke و BDH و Merck و Sigma-Aldrich ,

## طريقة العمل

### 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-اethyl-3-كاربالديهايد فينوثيازين ( 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 134-132 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 157-155 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>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 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>): δ = 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*

يحضر بنفس طريقة تحضير المركب 4 و باستخدام حامض الخليك بدلا من الايثانول ، لتعطي المشتق رقم 6 ( 2.91 غم ) و بنسبة منتج 63.82% ، درجة الانصهار 146-144 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 منتج 68.51 % ، درجة الانصهار 135-133 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 الصوديوم ( 25 ملي مول ) و 1.2 غم من الثايوسيمي 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 منتج 60.68% ، درجة الانصهار 132-131 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 منتج 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),

$3225\text{ cm}^{-1}$  ، فيما اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{HNMR}$  للمركب 6 اشارة منفردة عند  $2.26\text{ ppm}$  و التي تشير الى بروتونات مجموعة المثل بينما اظهر المشتق 7 اشارة ثلاثية عند  $2.3\text{ ppm}$  و اشارة رباعية عند  $2.77\text{ ppm}$  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 كاربازايد و هيدروكسيد الصوديوم في الايثانول . التركيب تم اثباته بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء

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

الموقع عند  $11.22\text{ ppm}$  ,  $\text{D}_2\text{O}$ -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 واواصر 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.

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.

## النتائج و المناقشة

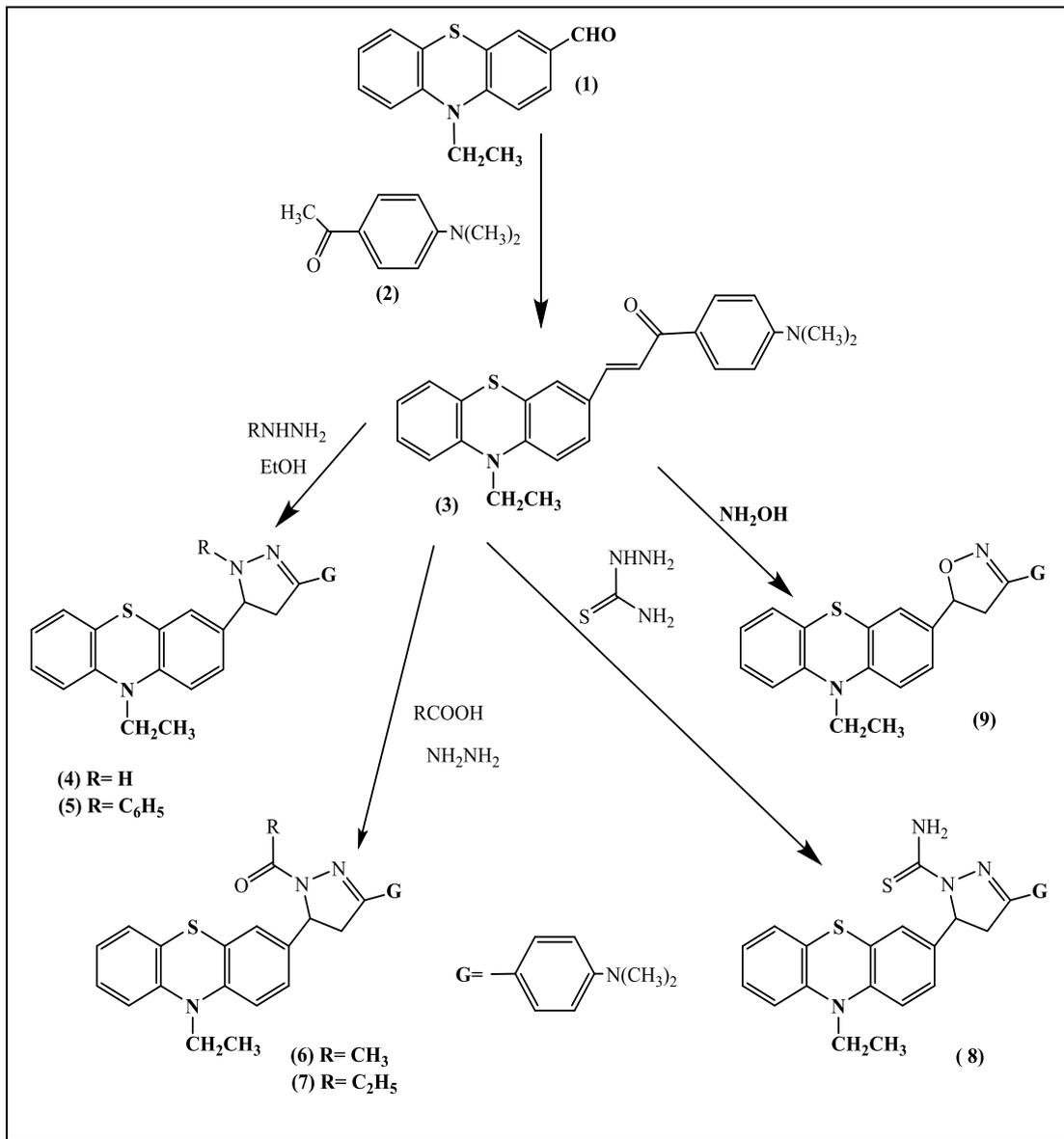
يتم تكوين الجالكون 3 من خلال تفاعل 10— اثيل- 3-كاربالديهايد فينوئايزيل 1 مع ن،ن- ثنائي مثيل امينو اسيتوفينون 2 في محلول هيدروكسيد الصوديوم المذاب في الايثانول و كما مبين في المخطط (1) ، التركيب تم اثباته بواسطة الاشعة تحت الحمراء<sup>(28)</sup> بواسطة الحزمة لمجموعة الكاربونيل المتعاقبة عند  $1635\text{ سم}^{-1}$  ، و بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للاشارات لاقتران البروتون في المجاميع ( $\text{C}=\text{O}$ ) , ( $\text{C}=\text{CH}$ )

عند  $\delta 7.57$  (d , 1H , J= 12.8 Hz) . 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  $^1\text{HNMR}$ <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  $^1\text{HNMR}$  للمركبين 4 ، 5 ثلاث اشارات متعددة عند ( 1.87 ( 2.53 و 3.49 ppm ) للمشتق 4 و 2.1 و 3.12 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 بتغيير وسط 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



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

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 متوسطة الفعالية تجاه الفطر *Fusarium* ما عدا المشتقين 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):

### الفعالية البايولوجية

تمت دراسة الفعالية البايولوجية للمشتقات المحضرة من (4-9)، و تم المقارنة مع المضاديين الحيويين *Ciprofloxacin*، *Nystin* و المركبات المحضرة باستخدام طريقة الانتشار في الحفر على البكتريا الموجبة لصبغة كرام *aureus* و *Staphylococcus* و السالبة لصبغة كرام *Escherichia coli* و مع اربع انواع من الفطريات *Pseudomonas Aeruginosa*، *Aspergillus*، *Fusarium*، *Candida Pseudomona* و كما مبين بالجدول 1.

جدول (1) يوضح الفعالية البيولوجية ضد البكتيريا 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 ملمتر 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

من خلال النتائج المتحصل عليها من البحث نجد ما يلي: ان بعض مشتقات الفينو ثايازين اثبتت وجد بان لها فعالية ضد البكتيريا و مضادات الفطريات و التي يمكن استخدامها على الحيوانات التجريبية و يمكن تحضير المزيد من مشتقات الفينو ثايازين باستخدام مركبات الهيدرازين و الحوامض المختلفة سواء كانت اليفاتية او اروماتية لتكوين مشتقات الجديدة .

- 12- D.Wainwright, M., Phoenix, D.A., Laycock, S.L., Wareing, and D.R., 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
- 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

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 .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.

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,.; IA 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**.

# Synthesis and biological evaluations of new phenothiazine derivatives

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**