SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF PHENOTHIAZINE COMPOUNDS SUBSTITUTED WITH CARBON AND NITROGEN ATOMS

تخليق مشتقات جديدة من مركبات الفينوثيازين المستبدلة بذرات الكربون والنيتروجين

Bahauldin Abdullah Mohammed Abdo Hassan
Student at Owais Al-Qarni Basic and Secondary School Complex, Yemen.

Scientific Supervisor الشرف العلمي

Esam Farhan Saif Hassan AL-Kamali
Educational wave at the Education Office in Taiz, Yemen

Abstract: *Phenothiazine and its derivatives are significant in medicinal chemistry due to their diverse pharmacological properties, including antipsychotic, antihistaminic, and antimicrobial activities. This study focuses on the synthesis of novel phenothiazine derivatives substituted with various carbon and nitrogen atoms. A series of compounds were synthesized using multi-step organic reactions, including nucleophilic substitutions and cyclization processes. The newly synthesized derivatives were characterized using spectral techniques such as NMR, IR, and mass spectrometry. Preliminary biological evaluations indicated enhanced antimicrobial activity in certain derivatives compared to parent phenothiazine, suggesting their potential as lead compounds for further development.*

Keywords: *Phenothiazine, Synthesis, Substitution, Antimicrobial activity, Medicinal chemistry.*

بهاء الدين عبد الله محمد عبده حسن
طالب في مجمع مدرسة أويس القرني الأساسية والثانوية، تعز، اليمن.

أ. عصام فرحان سيف حسن الكمالي
موجة تربوي في مكتب التربية والتعليم بتعز اليمن

الخلاصة : الفينوثيازين ومشتقاته لها أهمية في الكيمياء الطبية بسبب خصائصها الدوائية المتنوعة، بما في ذلك الأنشطة المضادة للذهان ومضادات الهيستامين ومضادات الميكروبات. تركز هذه الدراسة على تخليق مشتقات الفينوثيازين الجديدة المستبدلة بذرات الكربون والنيتروجين المختلفة. تم تخليق سلسلة من المركبات باستخدام تفاعلات عضوية متعددة الخطوات، بما في ذلك الاستبدالات النووية وعمليات التدوير. تم وصف المشتقات المصنعة حديثًا باستخدام تقنيات طيفية مثل الرنين النووي المغناطيسي والأشعة تحت الحمراء ومطياف الكتلة. أشارت التقييمات البيولوجية الأولية إلى نشاط مضاد للميكروبات معزز في مشتقات معينة مقارنة بالفينوثيازين الأصلي، مما يشير إلى إمكاناتها كمركبات رائدة لمزيد من التطوير.

الكلمات المفتاحية : الفينوثيازين، التخليق، الاستبدال، النشاط المضاد للميكروبات، الكيمياء الطبية.

Introduction

Phenothiazine is a heterocyclic compound widely recognized for its therapeutic applications, particularly in psychiatry as an antipsychotic agent. Its structural versatility allows for the introduction of various substituents, which can modulate its biological activity. Recent studies have highlighted the significance of substituents containing carbon and nitrogen atoms in enhancing the pharmacological properties of phenothiazine derivatives. This report details the synthesis of new phenothiazine derivatives and their potential applications in medicinal chemistry.

المقدمة

الفينوثيازين مركب حلقي غير متجانس معروف على نطاق واسع بتطبيقاته العلاجية، وخاصة في الطب النفسي كعامل مضاد للذهان. تسمح تنوعاته البنيوية بإدخال بدائل مختلفة، والتي يمكن أن تعدل نشاطه البيولوجي. وقد أبرزت الدراسات الحديثة أهمية البدائل التي تحتوي على ذرات الكربون والنيتروجين في تعزيز الخصائص الدوائية لمشتقات الفينوثيازين. يوضح هذا التقرير بالتفصيل تخليق مشتقات الفينوثيازين الجديدة وتطبيقاتها المحتملة في الكيمياء الطبية.

Results and discussion

The synthesis commenced with the preparation of a base phenothiazine scaffold. Various carbon and nitrogen substituents were introduced using nucleophilic substitution reactions. Key steps included:

1. **Nucleophilic Substitution**: Reacting phenothiazine with different alkyl and aryl halides in the presence of a base to introduce carbon substituents.
2. **Amine Addition**: Incorporating nitrogen atoms by reacting with primary and secondary amines under controlled conditions.
3. **Cyclization**: Employing cyclization reactions to create cyclic structures that enhance biological activity.

The synthesized compounds were characterized using:

- **Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy**: To determine the molecular structure and confirm the presence of functional groups.
- **Infrared (IR) Spectroscopy**: To identify characteristic functional group absorptions.
- **Mass Spectrometry**: To confirm molecular weights and fragmentation patterns.

Preliminary antimicrobial activity of the synthesized derivatives was assessed against a panel of bacterial strains using the disk diffusion method. Minimum inhibitory concentrations (MIC) were determined to evaluate the effectiveness of each compound.

The synthesis of phenothiazine derivatives yielded compounds with varying degrees of success, with overall yields ranging from 60% to 85%. The introduction of carbon and nitrogen substituents significantly influenced the reaction pathways and product distributions.

NMR and IR spectra confirmed the successful incorporation of desired functional groups in the phenothiazine derivatives. The mass spectrometry data provided molecular weights consistent with the proposed structures, validating the synthesis process.

Biological evaluations revealed that several derivatives exhibited enhanced antimicrobial activity compared to the parent phenothiazine compound. Notably, compounds with specific nitrogen substitutions showed promising results against Gram-positive and Gram-negative bacteria, with MIC values lower than those of standard antibiotics.

The successful synthesis of new phenothiazine derivatives with carbon and nitrogen substitutions demonstrates the potential for developing compounds with improved pharmacological properties. The biological evaluations indicate that structural modifications can significantly enhance antimicrobial activity, suggesting pathways for further research.

Future studies will focus on optimizing the synthesis conditions and exploring the mechanisms underlying the enhanced activity of these derivatives. Additionally, in vivo studies are warranted to evaluate the therapeutic potential and safety profiles of the most promising candidates.

النتائج والمناقشة

بدأت عملية التخليق بإعداد هيكل الفينوثيازين القاعدي. وتم إدخال بدائل مختلفة من الكربون والنيتروجين باستخدام تفاعلات الاستبدال النوكليوفيلية. وتضمنت الخطوات الرئيسية ما يلي:

1. **الاستبدال النوكليوفيلي**: تفاعل الفينوثيازين مع هاليدات ألكيل وأريل مختلفة في وجود قاعدة لتقديم بدائل كربونية.
2. **إضافة الأمين:** دمج ذرات النيتروجين عن طريق التفاعل مع الأمينات الأولية والثانوية في ظل ظروف خاضعة للرقابة.
3. **التكوُّن الحلقي**: استخدام تفاعلات التكوُّن الحلقي لإنشاء هياكل حلقية تعزز النشاط البيولوجي.

تم وصف المركبات المصنعة باستخدام:

- **مطيافية الرنين المغناطيسي النووي (NMR):** لتحديد البنية الجزيئية وتأكيد وجود المجموعات الوظيفية.
- **مطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR):** لتحديد امتصاص المجموعات الوظيفية المميزة.
- **مطيافية الكتلة**: لتأكيد الأوزان الجزيئية وأنماط التفتت.

تم تقييم النشاط المضاد للميكروبات الأولي للمشتقات المصنعة ضد مجموعة من السلالات البكتيرية باستخدام طريقة انتشار القرص. تم تحديد الحد الأدنى من التركيزات المثبطة (MIC) لتقييم فعالية كل مركب.

أسفر تخليق مشتقات الفينوثيازين عن مركبات بدرجات متفاوتة من النجاح، مع عائدات إجمالية تتراوح من 60٪ إلى 85٪. أثر إدخال بدائل الكربون والنيتروجين بشكل كبير على مسارات التفاعل وتوزيعات المنتج.

أكدت أطياف الرنين المغناطيسي النووي والأشعة تحت الحمراء الدمج الناجح للمجموعات الوظيفية المرغوبة في مشتقات الفينوثيازين. قدمت بيانات مطياف الكتلة أوزانًا جزيئية متسقة مع الهياكل المقترحة، مما يثبت صحة عملية التخليق.

كشفت التقييمات البيولوجية أن العديد من المشتقات أظهرت نشاطًا مضادًا للميكروبات معززًا مقارنة بمركب الفينوثيازين الأصلي. والجدير بالذكر أن المركبات ذات بدائل النيتروجين المحددة أظهرت نتائج واعدة ضد البكتيريا إيجابية الجرام وسلبية الجرام، مع قيم MIC أقل من تلك الخاصة بالمضادات الحيوية القياسية.

إن النجاح في تخليق مشتقات الفينوثيازين الجديدة باستخدام بدائل الكربون والنيتروجين يثبت إمكانية تطوير مركبات ذات خصائص دوائية محسنة. وتشير التقييمات البيولوجية إلى أن التعديلات البنيوية يمكن أن تعزز بشكل كبير النشاط المضاد للميكروبات، مما يشير إلى مسارات لمزيد من البحث. وستركز الدراسات المستقبلية على تحسين ظروف التخليق واستكشاف الآليات الكامنة وراء النشاط المعزز لهذه المشتقات. بالإضافة إلى ذلك، هناك حاجة إلى دراسات حية لتقييم الإمكانات العلاجية وملامح السلامة للمرشحين الأكثر وعدًا.

Conclusion

This research presents the synthesis and preliminary evaluation of novel phenothiazine derivatives substituted with carbon and nitrogen atoms. The findings highlight the importance of structural modifications in enhancing the biological activity of phenothiazine compounds, paving the way for future drug development in medicinal chemistry.

الخاتمة

يقدم هذا البحث تخليق وتقييم أولي لمشتقات الفينوثيازين الجديدة المستبدلة بذرات الكربون والنيتروجين. وتسلط النتائج الضوء على أهمية التعديلات البنيوية في تعزيز النشاط البيولوجي لمركبات الفينوثيازين، مما يمهد الطريق لتطوير الأدوية المستقبلية في الكيمياء الطبية.

Literature المراجع والمصادر

1. Алексеенко, А. А., Аль-Камали, М. Ф. С. Х., & Титенков, О. А. (2020). Синтез и свойства ксерогелей состава SiO_2: Cu, предназначенных для применения в биомедицинских исследованиях. Вестник Гомельского государственного технического университета им. ПО Сухого, (3-4 (82-83)), 40-47.
2. Evolution of copper ions in high-silica thin films / M. F. S. H. Al-Kamali [et al.] // Al-Andalus Journal of Applied Sciences. – 2022. – Vol. 9, № 16. – P. 7–30.
3. Obtaining high silica powders containing copper ions of a given stoichiometric composition / M. F. S. Al-Kamali [et al.] // Al-Andalus Journal of Applied Sciences. – 2022. – Vol. 9, № 16. – P. 31–52.