

بررسی خواص فیزیکوشیمیایی بازهای شیف دوتایی سنتز شده با روشی سبز از طریق

واکنش‌های سه جزئی تحت تابش فراصوت

خدیجه ربیعی^{۱*}، حسین نعیمی^۲

استادیار گروه شیمی آلی، دانشگاه صنعتی قم، قم، ایران

^۲استاد گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

تاریخ پذیرش: ۰۶/۰۲/۰۰

تاریخ تصحیح: ۰۵/۲۱/۰۰

تاریخ دریافت: ۰۳/۲۳/۰۰

چکیده

در این پژوهش، بازهای شیف دوتایی، N,N' -بیس (۲-هیدروکسی بنزیلیدن)-۱ و ۱-دی آمینوآلکان، طی روشی مناسب و سازگار با محیط زیست، از طریق واکنش تک ظرف سه جزئی سالیسیل آلدهید، آمونیوم هیدروکسید و آلدهیدهای آلفاتیک گوناگون تحت تابش فراصوت و در شرایط بدون حلال با بازده بالا و در زمان کوتاه تهیه شدند. ساختار نه عدد ترکیب باز شیف ($4a-i$)، سنتز شده با کمک داده‌های طیفی گوناگون از قبیل رزونانس مغناطیس هسته‌ی پروتون و کربن، مادون قرمز و طیف سنجی جرمی شناسایی شد. با توجه به ساختار بازهای شیف دوتایی تهیه شده، در ادامه‌ی پژوهش خواص فیزیکوشیمیایی ترکیب‌های بدست آمده با استفاده از سرور محاسباتی Molinspiration پیش بینی گردید. طبق نتایج حاصل از این بررسی تمام بازهای شیف دوتایی سنتز شده از قاعده پنج گانه لینسکی تبعیت می‌کنند و بنابراین از توانایی جذب، نفوذپذیری و نفوذ خوبی در بدن انسان برخوردار می‌باشند.

کلمات کلیدی: باز شیف دوتایی، فراصوت، فیزیکوشیمیایی، سه جزئی، شیمی سبز.

۱- مقدمه

ترکیب‌های دارای گروه آزومتین باز شیف نامیده می‌شوند که اولین بار توسط هوگو شیف^۲ در سال ۱۸۶۴ گزارش شدند [۱]. بازهای شیف دسته مهمی از لیگاندها در شیمی کئوردیناسیون می‌باشند. پتانسیل بالای لیگاندهای شیف باز در اتصال به یون‌های فلزی موجب توسعه‌ی کمپلکس‌های مختلف باز شیف با دامنه کاربرد فراوان شده است. خواص الکترونی، حلالیت مناسب، سهولت تهیه و تنوع ساختاری این ترکیب‌ها موجب برتری این لیگاندها نسبت به سایر لیگاندها شده است [۶-۲]. بازهای شیف دارای کاربردهای متنوع در زمینه‌های گوناگون صنعت، پزشکی و سنتزهای شیمیایی هستند. خواص ضد میکروبی و ضد باکتریایی، ضد سرطان، آنتی اکسیدان، خواص کاتالیزگری و کاربرد در سنتزهای آلی، خواص فوتوکرومیک [۱۴-۷] و دیگر کاربردها موجب توجه پژوهشگران به تهیه انواع مختلفی از بازهای شیف از طریق واکنش‌های دوجزئی شده است [۱۹-۱۵].

بهینه سازی روش‌های سنتز ترکیب‌ها یک ضرورت اجتناب ناپذیر است. در راستای این هدف، واکنش‌های چند جزئی از اهمیت بسزایی برخوردار هستند که طی آنها سه یا چند جزء همزمان در یک ظرف واکنش داده و امکان تشکیل چند پیوند شیمیایی

rabiei@qut.ac.ir

* نویسنده مسئول: استادیار گروه شیمی آلی، دانشگاه صنعتی قم، قم، ایران.

²Hugo Schiff

در یک مرحله فراهم شده و در نهایت فرآورده مورد نظر تشکیل می‌شود [۲۱ و ۲۰]. از زمان گزارش اولین واکنش چند جزئی توسط استرکر در سال ۱۸۵۰ توجه پژوهشگران به توسعه این واکنش‌ها معطوف شد [۲۲]. صرفه جویی در مصرف حلال، سهولت فرایند، امکان تهیه مولکول‌ها با ساختار پیچیده بویژه داروها از بارزترین ویژگی‌های واکنش‌های چندجزئی می‌باشد. با توجه به اهمیت واکنش‌های چندجزئی تاکنون گزارش‌های متعددی از سنتزهای شیمیایی طی روش چندجزئی منتشر شده است [۳۱-۲۳]. تاثیر تابش فراصوت بر سرعت واکنش‌های شیمی آلی اولین بار توسط لومیس گزارش شد [۳۲]. اساس کار امواج فراصوت بر حفره‌زایی استوار است که شامل ایجاد حفره‌ها و حباب‌ها در اثر انتشار امواج و رشد تدریجی آن‌ها و نهایت انفجارشان می‌باشد. این فرایند موجب ایجاد گرما و فشار موضعی شده و باعث پیشرفت واکنش‌ها می‌شود [۳۳ و ۳۴]. بازده واکنش‌های سونوشیمی تحت پارامترهایی هم‌چون فرکانس امواج، حلال و فشار اعمال شده تغییر می‌کند. با کنترل این موارد می‌توان بازده واکنش‌ها را تغییر داد. استفاده از تاثیر تابش فراصوت در بسیاری از سنتزها نیاز به کاتالیزگر را حذف نموده و با توجه به کاهش انرژی مورد نیاز برای انجام واکنش‌ها به عنوان ابزار قدرتمندی در توسعه شیمی سبز می‌باشد. با توجه به نقش مهم امواج فراصوت در سنتزهای شیمی گزارش‌های متعددی در این زمینه منتشر شده است [۴۰-۳۵].

با توجه به اهمیت بازهای شیف و دامنه کاربرد این ترکیب‌ها در زمینه‌های گوناگون و به منظور ارایه روشی دیگر برای سنتز بازهای شیف دوتایی، در ادامه پژوهش بر روی تاثیر تابش فراصوت و نیز تهیه شیف بازها [۳۸ و ۲۸ و ۱۶]، در این پژوهش بازهای شیف دوتایی N,N' -بیس (۲-هیدروکسی بنزیدین)-۱ و ۱-دی آمینوآلکان، که دارای دو گروه ایمین متصل به یک کربن هستند طی واکنش سه‌جزئی، در شرایط بدون حلال تحت تابش امواج فراصوت بدون نیاز به استفاده از باز، مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به خواص این ترکیب‌ها و ساختار آن‌ها در ادامه خواص فیزیکوشیمیایی بازهای شیف تهیه شده با استفاده از سرور Molinspiration پیش بینی شد. ساختار فرآورده‌های تهیه شده با کمک داده‌های طیفی تایید شد.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد و دستگاه‌های مورد استفاده

مواد شیمیایی مورد نیاز برای این پژوهش از شرکت مرک خریداری و بدون خالص سازی استفاده گردید. نقطه ذوب محصولات تهیه شده توسط دستگاه Yanagimoto بدون تصحیح ثبت شد. طیف IR ترکیبات به صورت فیلم نازک یا قرص KBr با دستگاه اسپکتروفوتومتر Perkin-Elmer 781 و دستگاه FT-IR مدل Impact 400 Nicolet گرفته شد.

طیف‌های رزونانس مغناطیسی هسته کربن و هیدروژن توسط دستگاه طیف سنجی Bruker DRX-400 با شاهد داخلی تترامتیل سیلان در حلال‌های دوتره DMSO و $CDCl_3$ بدست آمد. طیف جرمی به کمک دستگاه MAT 44S با ولتاژ ۷۰ الکترون ولت

¹Strecker

²Loomis

گرفته شده است. آنالیز عنصری (C, H, N) با استفاده از آنالیزور Carlo ERBA EA1108 بدست آمدند. دستگاه فراصوت HD 3200 BANDELIN با پروب مدل US 70H و قطر ۶ میلی‌متر برای تولید تابش فراصوت در مخلوط واکنش مورد استفاده قرار گرفت. فرکانس القا شده از پروب به مخلوط واکنش برابر ۲۰ کیلوهرتز می‌باشد. پیشرفت واکنش از طریق کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) توسط صفحات سیلیکاژل 254 SILG/UV دنبال شد.

۲-۲- روش تهیه باز شیف N,N'-بیس (۲-هیدروکسی بنزیلیدن) - (۱-دی آمینوپروپان

برای این منظور درون بالن ته گرد مجهز به پروب فراصوت، مخلوطی از سالیسیل آلدهید (۲ میلی مول)، پروپانالدهید (۱ میلی مول) و آمونیوم هیدروکسید (۲ میلی مول) اضافه شد. توان دستگاه بر روی عدد ۷۰ وات تنظیم و واکنش تحت تابش فراصوت شروع شد. پیشرفت واکنش به کمک کروماتوگرافی لایه نازک دنبال شد. بعد از تکمیل واکنش رسوب زرد کم رنگ بدست آمده توسط ۵ میلی لیتر اتانول نوبلور شد. شیف باز مورد نظر با بازده ۹۶ درصد بدست آمد. ترکیب بدست آمده در محدوده دمایی ۹۲-۹۴ درجه سانتی‌گراد ذوب شد. ساختار محصول بدست آمده با کمک اطلاعات طیفی تایید شد. واکنش ذکر شده با آلدهیدهای آلیفاتیک دیگر بررسی و بازهای شیف مورد نظر سنتز شدند. اطلاعات مربوط به محصول‌های تهیه شده در ادامه آورده شده است.

N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminomethane (4a): m.p.: 116-118 °C; IR (KBr)/ (cm⁻¹): 3150-3450 (br,OH); 1620 (s, C=N), 1587, 1501 (Ar); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 4.46 (s, 2H, NCH₂N), 6.9-7.6 (m, 8H, Ar), 8.6 (s, 2H, HC=N); 12.70 (s, 2 H, 2OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 85, 117.6, 119.9, 118.7, 133, 133.9, 61; MS: m/z = 255 (M⁺+1, 7), 254 (M⁺, 8), 135 (14), 134 (100), 91 (17), 77 (44). Anal. Calcd for C, H, N: C, 70.87; H, 5.51; N, 11.02; Found: C, 71.01; H, 5.54; N, 11.10.

N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminoethane (4b): m.p.: 98-100 °C; IR (neat)/ (cm⁻¹) 3200-3450 (br, OH); 1625 (s, C=N), 1490.6, 1576 (Ar); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 2.5 (d, 3H, CH₃), 4.5 (q, 1H, NCHN), 6.9-7.6 (m, 8H, Ar), 8.7 (s, 2H, HC=N), 13.02 (s, 2 H, 2OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 25.4, 84.2, 117.4, 119.4, 118.7, 132.9, 133, 161.3, 166; MS: m/z = 269 (M⁺+1, 6), 268 (M⁺, 10), 149 (25), 148 (100), 91 (27), 77 (30). UV (CHCl₃)/max (nm) 323 (w), 262 (s); Anal. Calcd. For C. H. N.: C, 71.64; H, 5.95; N, 10.45. Found: C, 71.64; H, 5.97; N, 10.45.

N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminopropane (4c): m. p.: 92-94 °C; IR (KBr)/ (cm⁻¹): 3150-3450 (br, OH), 1625 (s, C=N), 1501, 1587 (Ar); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)/δp.p.m: 4.8 (t, 1H, NCHN), 0.9 (t, 3H, CH₃), 1.99 (m, 2H, CH₂), 6.9-7.39 (m, 8H, Ar), 8.47 (s, 2H, HC=N); 13.2 (s, 2 H, 2OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 19, 20.2, 85, 116.4, 118.4, 119.6, 133, 133.7, 161.3; MS: m/z = 283 (M⁺ + 1, 6%), 282 (M⁺, 10), 163 (13), 162 (100), 91 (35), 77 (45). Anal. Calcd for C, H, N: C, 72.34; H, 6.38; N, 9.93; Found: C, 72.37; H, 6.41; N, 9.93.

N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminobutane (4d): m. p: 72-74 °C; IR (KBr)/ (cm⁻¹) 3100-3440 (br, OH); 1625 (s, C=N), 1502, 1576 (Ar); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)/δp.p.m: 0.9 (t, 3H, CH₃), 1.4(m, 2H, CH₂), 1.9 (q, 2H, CH₂), 4.99 (t, 1H, NCHN), 6.9-7.7 (m, 8H, Ar), 8.7 (s, 2H, HC=N), 13.0 (s, 2OH); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 15.3, 18, 20, 84, 117.4, 118.8, 119, 133, 133.7, 161; MS: *m/z* = 297 (M⁺+1, 6), 296 (M⁺, 7), 177 (15), 176 (100), 91 (17), 77 (39), 58 (55), 42 (15). Anal. Calcd for C, H, N: C, 73.55; H, 7.09; N, 9.03; Found: C, 73.60; H, 7.12; N, 9.05.

N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminopentane (4e): m. p: 82-84 °C; IR (KBr)/ (cm⁻¹) 3250-3430 (br, OH); 1625 (s, C=N), 1491, 1577 (Ar); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 0.9 (t, 3H, CH₃), 1.4 (m, 4H, 2CH₂), 1.9 (q, 2H, CH₂), 4.99 (t, 1H, NCHN), 6.9-7.7 (m, 8H, Ar), 8.7 (s, 2H, HC=N), 12.93 (s, 2OH); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 15.3, 17, 20, 82, 117, 118, 119, 133, 133.2, 165; MS: *m/z* = 315 (M⁺+1, 5), 314 (M⁺, 9), 191 (12), 190 (100), 91 (20), 77 (40), 73 (30), 58 (55), 42 (14). Anal. Calcd for C, H, N: C, 73.55; H, 7.09; N, 9.03; Found: C, 73.57; H, 7.10; N, 9.03.

N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminohexane (4f): m. p.:64-66°C; IR (KBr)/ (cm⁻¹) 3000-3350 (br, OH); 1629 (s, C=N), 1486, 1573 (Ar); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 0.9 (t, 3H, CH₃), 1.4 (m, 6H, 3 CH₂), 1.9 (q, 2H, CH₂), 4.99 (t, 1H, NCHN), 6.9-7.7 (m, 8H, Ar), 8.5 (s, 2H, HC=N), 13.1 (s, 2H, 2OH); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 12.3, 19, 21, 86, 118, 119, 120.5, 133, 133.2, 166; MS: *m/z* = 324 (M⁺ + 1, 3), 323 (M⁺, 5), 205 (20), 204 (100), 91 (30), 77 (35), 85 (40). Anal. Calcd for C, H, N: C, 74.07; H, 7.41; N, 8.64; Found: C, 74.11; H, 7.42; N, 8.64.

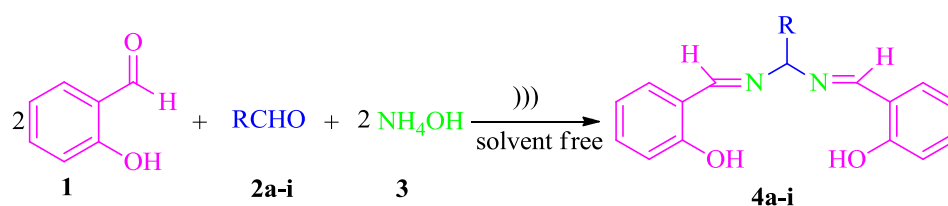
N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminoheptane (4g): m. p.:85-87°C; IR (KBr)/ (cm⁻¹): 3250-3500 (br, OH), 1630 (s, C=N), 1491, 1571 (Ar); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)/δp.p.m: 0.8 (t, 3H, CH₃), 1.3 (m, 8H, 4CH₂), 1.9 (q, 2H, CH₂), 5.0 (t, 1H, NCHN), 6.9-7.6 (m, 8H, Ar), 8.7 (s, 2H, HC=N), 13.2 (s, 2H, 2OH); MS: *m/z* = 339 (M⁺ + 1, 10), 338 (M⁺, 15), 219 (20), 218 (100), 91 (29), 77 (50), 58 (39), 42 (20). UV (CHCl₃)/max (nm) 320 (w), 262 (s); Anal. Calcd for C, H, N: C, 74.56; H, 7.69; N, 8.28; Found: C, 74.58; H, 7.71; N, 8.28.

N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminoctane (4h): m. p:60-62°C; IR (KBr)/ (cm-1) 3300-3500 (br, OH), 1619 (s, C=N), 1490, 1582 (Ar); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)/δp.p.m: 0.89 (t, 3H, CH₃), 1.34 (m, 10H, 5 CH₂), 1.93 (m, 2H, CH₂), 4.89 (t, 1H, NCHN), 6.9-7.56 (m, 8H, Ar), 8.7 (s, 2H, HC=N), 12.4 (s, 2 H, 2OH); MS: *m/z* = 353 (M⁺ + 1, 5), 352 (M⁺, 10), 233 (20), 232 (100), 91 (29), 77 (50), 114 (25), 58 (39); UV (CHCl₃)/max (nm) 320 (w), 262 (s).

N,N-bis(2-hydroxybenzylidene)-1,1-diaminoisobutane (4i): m.p.: 73-75°C; IR (KBr)/ (cm⁻¹): 3250-3520 (br, OH); 1625 (s, C=N), 1501, 1576 (Ar); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)/δp.p.m: 0.8 (d, 6H, CH₃), 2.0 (m, 1H, CH), 4.4 (t, 1H, NCHN), 6.9-7.2 (m, 8H, Ar), 8.2 (s, 2H, HC=N), 12.9 (s, 2 H, 2OH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)/δp.p.m: 18.4, 35.2, 92, 117.4, 119.4, 119.7, 133, 133.7, 161.3; MS: *m/z* = 297 (M⁺ + 1, 5), 296 (M⁺, 6), 177 (12), 176 (100), 133 (11), 132 (58), 91 (18), 77 (42), 58 (58). Anal. Calcd for C, H, N: C, 72.97; H, 6.76; N, 9.46; Found: C, 72.99; H, 6.79; N, 9.46.

۳- بحث و نتیجه گیری

با توجه به اهمیت بازهای شیف، در این پژوهش تهیه بازهای شیف دوتایی از طریق واکنش سه جزیی دو نوع آلدهید آروماتیک و آلیفاتیک با نمک آمونیوم هیدروکسید در شرایط بدون حلال تحت تابش فراصوت مد نظر قرار گرفته است. با توجه به خواص بازهای شیف در ادامه تحقیق خواص فیزیکوشیمیایی فرآورده‌های سنتز شده بررسی شده است. برای تهیه بازهای شیف، واکنش سالیسیل آلدهید، آلدهیدهای آلیفاتیک مختلف و آمونیوم هیدروکسید به ترتیب با نسبت مولی ۲ به ۱ به ۲ در شرایط بدون حلال تحت تابش امواج فراصوت مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱).



R= H(4a), Me (4b), Et (4c), *n*-Pro (4d), *n*-Bu (4e), *n*-Pen (4f),
n-Hex (4g), *n*-Hep (4h), *iso*-Pr (4i)

شکل ۱-تهیه بازهای شیف از طریق واکنش سه جزیی سالیسیل آلدهید، آمونیوم هیدروکسید و آلدهیدهای آلیفاتیک در شرایط بدون حلال تحت تابش فراصوت

به منظور بهینه سازی شرایط واکنش ابتدا تاثیر نمک‌های مختلف آمونیوم مطالعه شد. برای این منظور واکنش سه جزیی سالیسیل آلدهید، پروپانال و نمک‌های آمونیوم مختلف در شرایط بدون حلال تحت تابش فراصوت به عنوان واکنش مدل مد نظر قرار گرفت. نتایج حاصل از این بررسی در جدول (۱) آورده شده است.

جدول ۱- بررسی تاثیر نمک‌های مختلف آمونیوم در واکنش سه جزیی سالیسیل آلدهید، پروپانال و نمک آمونیوم تحت تابش فراصوت با توان ۵۰ وات در شرایط بدون حلال

ردیف	نمک آمونیوم	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	NH ₄ OH	۱۵	۶۵
۲	(NH ₄) ₂ SO ₄	۱۵	۱۵
۳	NH ₄ OOCPh	۱۵	۴۰
۴	NH ₄ OAc	۱۵	۵۵
۵	NH ₄ NO ₃	۱۵	۳۰
۶	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄	۱۵	۱۰

مطابق نتایج بدست آمده با استفاده از آمونیوم هیدروکسید محصول باز شیف مورد نظر با بازده بالاتری تشکیل شده است (جدول (۱)، ردیف ۱). با توجه با تاثیر تابش فراصوت در واکنش‌های چندجزیی و به منظور بهینه سازی شرایط واکنش، در ادامه پژوهش، تاثیر تابش فراصوت بر روی بازده تشکیل محصول شیف باز حاصل از واکنش سه جزیی سالیسیل آلدهید، پروپانال و آمونیوم هیدروکسید بررسی شد. نتایج در جدول (۲) خلاصه شده است.

جدول ۲- بررسی تاثیر تابش فراصوت بر بازده واکنش سالیسیل آلدهید، پروپانال و آمونیوم هیدروکسید در شرایط بدون حلال

ردیف	توان دستگاه(وات)	زمان (دقیقه)	بازده(درصد)
۱	۵۰	۸	۶۵
۲	۵۵	۸	۷۵
۳	۶۰	۸	۹۰
۴	۶۵	۸	۹۰
۵	۷۰	۸	۹۵
۶	۷۵	۸	۹۵
۷	همزن مغناطیسی	۸	-

از مشاهده نتایج بدست آمده معلوم شد افزایش توان دستگاه فراصوت موجب افزایش بازده تشکیل باز شیف N,N' -بیس (۲)- هیدروکسی بنزلیدن-۱ و ۱-دی آمینوپروپان از ۶۵ به ۹۵ درصد می شود (جدول (۲)، ردیف ۵).

انتشار امواج فراصوت در محیط واکنش موجب ایجاد حباب‌ها و حفرات و رشد تدریجی آنها می گردد. به نظر می رسد تشکیل این حفرات و حباب‌ها می تواند به همانند میکروسول‌هایی برای واکنش دهنده‌ها باشد که نه تنها گرمای ایجاد شده موجب تامین انرژی لازم برای شکستن پیوندها در مواد اولیه می شود بلکه از طریق افزایش تعداد برخوردها بین واکنش دهنده‌ها، زمان و نیز بازده تشکیل محصول تحت تاثیر قرار می گیرد. تاثیر تابش فراصوت در واکنش‌های چندجزیی که در آن سه یا چند جزء همزمان بایستی واکنش داده تا فراورده مورد نظر تشکیل شود از اهمیت بیشتری برخوردار است.

تاثیر دیگری که در این پژوهش با استفاده از تابش فراصوت به محیط واکنش مشاهده شد حذف کاتالیزگر باز بود. طبق تحقیق انجام شده در گذشته واکنش سه جزیی سنتز باز شیف دوتایی، بدون استفاده از باز، بعد از گذشت دوساعت از انجام واکنش بازده قابل قبولی حاصل نشد [۱۳].

با توجه به تاثیر تابش فراصوت در واکنش سه جزیی تهیه بازهای شیف دوتایی که با استفاده از آن فراورده باز شیف در زمان بسیار کوتاه با بازده عالی تهیه شد، به منظور توسعه این ترکیب‌ها، واکنش سه جزیی مورد نظر با استفاده از آلدهیدهای آلیفاتیک گوناگون تحت شرایط بهینه ذکر شده بررسی شده و بازهای شیف دوتایی سنتز گردید. ساختار فراورده‌های بدست آمده با کمک داده‌های طیفی و نقطه ذوب شناسایی شد. نتایج در جدول (۳) نشان داده شده است.

همان طور که از داده‌های جدول مشاهده می‌شود با استفاده از تابش فراصوت، بازهای شیف در زمان‌های کوتاه با بازده بالا سنتز شدند.

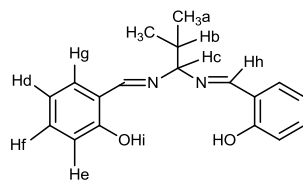
جدول ۳- سنتز بازهای شیف دوتایی با استفاده از واکنش سالیسیل آلدهید، آمونیوم هیدروکسید و آلدهیدهای گوناگون در شرایط بدون حلال تحت تابش فراصوت با توان ۷۰ وات

ردیف	آلدهید آلیفاتیک	محصول	نقطه ذوب (°C)	زمان واکنش (دقیقه)		بازده (درصد)
				همزدن فراصوت	همزدن فراصوت	
۱	متانال		۱۱۸-۱۱۶	7	240	94
۲	اتانال		۱۰۰-۹۸	7	240	95
۳	پروپانال		۹۴-۹۲	8	240	95
۴	بوتانال		۷۴-۷۲	8	240	96
۵	پنتانال		۸۴-۸۲	4	240	97
۶	هگزانال		۶۶-۶۴	3	240	95
۷	هپتانال		85-87	3	240	96
۸	اکتانال		۶۲-۶۰	5	240	94
۹	ایزوبوتانال		۷۳-75	2	240	98

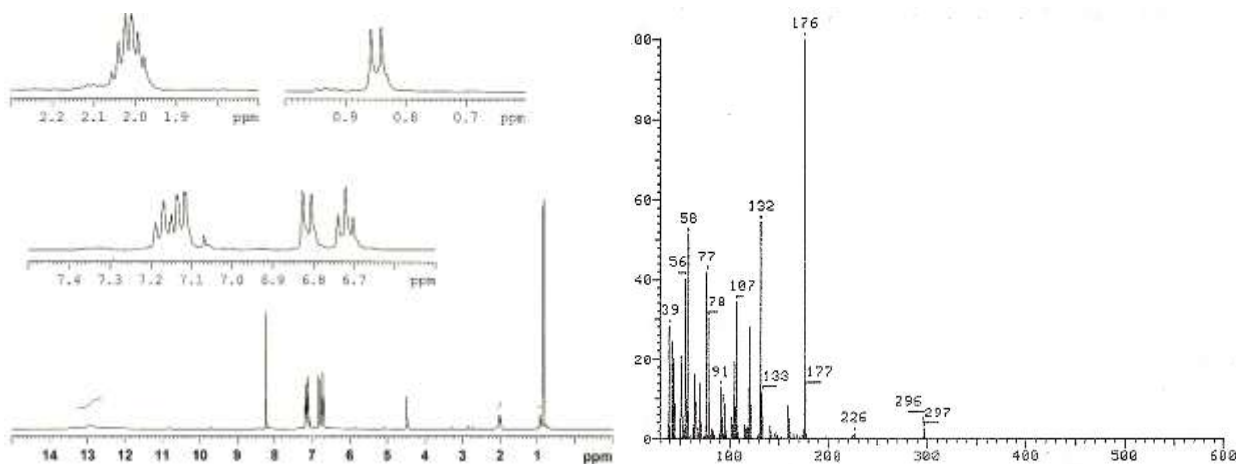
ساختار بازهای شیف دوتایی N,N'-بیس (۲-هیدروکسی بنزیلیدین)-۱ و ۱-دی آمینوآلکان تهیه شده به کمک داده‌های حاصل از طیف بینی مادون قرمز، رزونانس مغناطیس هسته پروتون و کربن و طیف سنجی جرمی شناسایی شد. در طیف مادون قرمز، نوار مشخصه بازهای شیف، (C=N)، در عدد موجی محدوده $1618-1631 \text{ cm}^{-1}$ بصورت سیگنال قوی ظاهر شده است که اثبات کننده تشکیل باز شیف می‌باشد. فرکانس کششی مربوط به گروه هیدروکسیل در محدوده عدد موجی $3150-3500 \text{ cm}^{-1}$ بصورت

نوار پهن مشاهده می‌شود. در طیف $^1\text{H NMR}$ پیک مربوط به پروتون گروه هیدروکسیل بازهای شیف تهیه شده در محدوده جابه‌جایی شیمیایی $12/13-40/20$ ppm ظاهر شده است. پیک یک‌تایی ظاهر شده در جابه‌جایی شیمیایی محدوده $40/00-40/70$ ppm تایید کننده‌ی پروتون‌های مربوط به گروه ایمین می‌باشد. وجود پیک در جابه‌جایی شیمیایی محدوده $40/00-40/5$ ppm مربوط به NCHN را تایید می‌نماید. به عنوان نمونه، طیف جرمی و رزونانس مغناطیس هسته پروتون شیف باز N,N' -بیس (۲-هیدروکسی بنزلیدن)-۱-دی‌آمینوایزوبوتان در شکل ۲ نشان داده شده است.

در طیف $^1\text{H NMR}$ مربوط به باز شیف (4i) با ساختار نشان داده شده در شکل (۲)، پیک مربوط به پروتون‌های متیل (CH_3a) در جابه‌جایی شیمیایی $0/85$ ppm بصورت پیک دوتایی با ثابت کوپلاژ $^3J=9/6$ هرتز ظاهر شده است. پروتون (Hb) بصورت پیک هشت شاخه در $2/05$ ppm ظاهر شده است. پروتون (Hc) بصورت دو شاخه با ثابت کوپلاژ $^3J=4/8$ در جابه‌جایی شیمیایی $4/55$ ppm ظاهر شده است. پروتون‌های حلقه اروماتیک (Hd) بصورت سه تایی (dd) در $6/71$ ppm با ثابت کوپلاژ $^3J=7/8$ هرتز، (He) بصورت دوتایی در $6/80$ ppm با ثابت کوپلاژ $^3J=7/8$ هرتز، (Hf) بصورت سه تایی (dd) در $7/14$ ppm با ثابت کوپلاژ $^3J=7/8$ هرتز و پروتون‌های (Hg) بصورت دو تایی در $7/18$ ppm با ثابت کوپلاژ $^3J=7/8$ هرتز ظاهر شده‌اند. پروتون‌های مربوط به گروه ایمین (Hh) در $8/3$ ppm بصورت پیک یک تایی و پروتون‌های هیدروکسیل (Hi) بصورت یک تایی پهن شده در $12/98$ ppm ظاهر شده‌اند. (شکل ۳).



شکل (۲)-ساختار باز شیف (4i)



شکل ۳-طیف جرمی و رزونانس مغناطیس هسته پروتون باز شیف N,N' -بیس (۲-هیدروکسی بنزلیدن)-۱-دی‌آمینوایزوبوتان

۳-۱- بررسی خواص فیزیکوشیمیایی بازهای شیف N,N' -بیس (۲-هیدروکسی بنزلییدن) - (۱-دی آمینوآلکان

پارامترهای تئوری فیزیکوشیمیایی ترکیب‌های تهیه شده برای پیش بینی پارامترهای جذب و نفوذ پذیری انجام شد. در این مطالعه، وزن مولکولی^۱، تعداد گیرنده‌های پیوند هیدروژنی^۲، تعداد دهنده‌های پیوند هیدروژنی^۳، تعداد پیوندهای قابل چرخش^۴، لگاریتم ضریب توزیع^۵، سطح قطبی مولکول^۶ بررسی گردید. قواعد پنجگانه لیپینسکی از طریق سرور Molinspiration محاسبه شده و نتایج در جدول (۴) نشان داده شده است. ترکیبی به عنوان داروی خوراکی خوب می‌تواند باشد که بیش از یک مورد نقض پنج معیار زیر را نشان ندهد [۴۱].

$$\log P_{o/w} \leq 5, MW \leq 500, N\text{-rotb} \leq 10, N\text{-ON} \leq 10 \text{ and } N\text{-OHNH} \leq 5$$

سطح قطبی مولکول پارامتر مهمی برای پیش بینی زیست دستیابی خوراکی ترکیب‌های سنتزی است. سطح قطبی که در اینجا به عنوان سطح توپولوژیک نشان داده شده است. این سطح قطبی در حقیقت سطوح اشغال شده توسط اتم‌های اکسیژن و نیتروژن متصل به هیدروژن می‌باشد. مولکول‌هایی با مقادیر سطح توپولوژیک کمتر از ۱۴۰ آنگستروم جذب خوبی از طریق روده خواهند داشت و ترکیب‌هایی با سطح توپولوژیک کمتر از ۶۰ آنگستروم نفوذ خوبی به سد خونی مغزی از خود نشان می‌دهند [۴۲].

با توجه به نتایج این مطالعه، تمام ترکیب‌های سنتز شده در این پژوهش، جذب روده خوبی دارند و ممکن است از عبور خوبی از سد خونی - مغزی نداشته باشند.

فاکتور دیگر برای پیش بینی جذب روده‌ای چربی دوستی است که با پارامتر $\log P_{o/w}$ شناخته می‌شود و P نسبت غلظت ترکیب در فاز آلی و آبی در تعادل می‌باشد [۴۳ و ۴۴].

تمام ترکیب‌های موجود در این تحقیق از چربی دوستی خوبی برای جذب روده‌ای نشان می‌دهند. ظرفیت پیوند هیدروژنی مولکول‌ها نیز عامل مهمی برای نفوذ دارو است. در این خصوص، تعداد پیوند های هیدروژنی دهنده باید کمتر از ۵ و تعداد گیرنده های پیوند هیدروژن باید کمتر از ۱۰ باشد. در این مطالعه تعداد پذیرنده‌ها و دهنده‌های پیوند هیدروژنی به ترتیب کمتر از ده و پنج پیوند است. بنابراین تمام ترکیب‌ها جذب روده‌ای خوبی با توجه به پیوندهای هیدروژنی دارند.

تعداد پیوندهای قابل چرخش عامل مهمی برای اتصال به آنزیم‌ها و ناقل‌ها و همچنین زیست دستیابی خوراکی است. ترکیب‌هایی که کمتر از ۱۰ پیوند قابل چرخش دارند زیست دستیابی خوراکی خوبی دارند. همه مشتق‌های سنتزی دارای پیوندهای قابل چرخش مناسب برای زیست دستیابی خوراکی و عبور از جدار روده هستند.

¹Molecular Weight.

²Number of hydrogen-bond acceptors (O and N atoms).

³Number of hydrogen-bond donors (OH and NH groups).

⁴Number of rotatable bonds.

^{5a} Octanol-water partition coefficient, calculated by the methodology developed by using Molinspiration online property calculation server.

⁶Polar surface area.

تجزیه و تحلیل خواص فیزیکوشیمیایی تمام مشتق‌های مورد مطالعه نشان داد که همه ترکیب‌ها از "قوانین پنج گانه" لیپینسکی پیروی می‌کنند و نتایج نشان می‌دهد که همه ترکیب‌های باز شیف تهیه شده از توانایی جذب، نفوذ پذیری و نفوذ خوبی در بدن انسان برخوردار هستند (جدول ۴).

جدول ۴- خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات مورد مطالعه

شماره ترکیب	لگاریتم ضریب توزیع	سطح توپولوژیک	وزن مولکولی	تعداد گیرنده‌های پیوند هیدروژنی	تعداد دهنده‌های پیوند هیدروژنی	تعداد پیوندهای قابل چرخش	نقض
3a	۲/۵۹	۶۵/۱۸	۲۵۴/۲۸	۴	۲	۴	۰
3b	۲/۶۰	۶۵/۱۸	۲۵۴/۳۰	۴	۲	۴	۰
3c	۲/۶۲	۶۵/۱۸	۲۸۲/۳۴	۴	۲	۵	۰
3d	۲/۸۶	۶۵/۱۸	۲۹۶/۳۶	۴	۲	۶	۰
3e	۳/۰۹	۶۵/۱۸	۳۱۰/۳۹	۲	۴	۷	۰
3f	۳/۳۲	۶۵/۱۸	۳۲۴/۴۲	۴	۲	۸	۰
3g	۳/۵۴	۶۵/۱۸	۳۳۸/۴۴	۲	۴	۹	۰
3i	۲/۸۶	۶۵/۱۸	۲۹۶/۳۶	۲	۴	۵	۰

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش با استفاده از روشی مناسب و در راستای توسعه شیمی سبز، تعدادی از بازهای شیف دوتایی طی واکنش سه جزیی سالیسیل آلدهید، آمونیوم هیدروکسید و آلدهیدهای آلیفاتیک گوناگون در شرایط بدون حلال، در غیاب باز، تحت تابش فراصوت با بازده بالا در زمان کوتاه تهیه شدند. با توجه به کاربرد بازهای شیف در تهیه داروها و ساختار ترکیبات تهیه شده، در ادامه پژوهش خواص فیزیکوشیمیایی ترکیبات سنتز شده مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج حاصل از این بررسی تمامی بازهای شیف دوتایی تهیه شده از قواعد پنج گانه لیپینسکی تبعیت نموده و پیش بینی می‌شود از توانایی جذب، نفوذ پذیری و نفوذ خوبی در بدن انسان برخوردار باشند. ساختار ترکیب‌های تهیه شده با استفاده از داده‌های طیفی تایید شد.

۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از دانشگاه صنعتی قم و دانشگاه کاشان برای حمایت از این پژوهش قدردانی می‌کنند.

۶- مراجع

- [1] H. Schiff, *Liebigs Ann. Chem.* **131**(1) (1864) 1
- [2] B. Poormohammadi, Z. Abbasi, S. Astaneh, *J. Mol. Struct.* **1205** (2020) 127603.
- [3] H. Naeimi, Kh. Rabiei, F. Salimi, *Dyes pigment* **75** (2007) 294.
- [4] I. P. Ejidike, P. A. Ajibade, *Bioinorg. Chem. Appl.* **890734** (2015) 1.
- [5] Z. Asgharpour, F. Farzaneh, A. Abbasi, M. Ghiasi, *Polyhedron* **101** (2015) 282.
- [6] A. Mahal, P. Wu, Z-H. Jiang, X. Wei, *Chemistry Select* **4** (2019) 366.

- [7] M. Salehi, M. Kubicki, M. Jafari, M. Galini and F. Soleminani, *J. Appl. Chem.* **54** (2020) 315, in Persian.
- [8] N. V. Harohally, C. Cherita, P. Bhatt, K. A. Anuappaiah, *J. Agr. Food. Chem.* **65** (2017) 8773.
- [9] Gh. Mohan, V. Kumar, N. Kumari, S. Kumari, J. Yadav, T. Gandass, S. Yadav, *Adv. J. Chem. B.* **2** (2020) 187.
- [10] Z. Abbasi, M. Salehi and A. Khaleghian, *J. Appl. Chem.* **49** (2019) 103, in Persian.
- [11] Gh. Karimipour, M. Montazerzohori, N. Haghghat Naeini, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.* **30** (2011) 13.
- [12] A. Prakash, D. Adhikari, *Int. J. Chem. Tech. Res.* **3** (2011) 891.
- [13] K. Mounika, A. Praghti, C. Gyanakumari, *J. Sci. Res.* **2** (2010) 513.
- [14] S. Shokrollahi, A. Amiri, *J. Appl. Chem.* **16** (2021) 349, in Persian.
- [15] Z. Shokohi-Pour, H. Chinforoshan, A. A. Momtazi-Borojeni, B. Notash, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **162** (2016) 34.
- [16] H. Naeimi, Kh. Rabiei, *J. Chin. Chem. Soc.* **54** (2007) 1293.
- [17] A. Ahmad, O. Abid, W. Rehman, M. Kashif, R. Zaman, M. Ali, S. Mir, M. T. Qureshi, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.* **39**(2) (2020) 105.
- [18] D. A. Martins, L. F. BomfimFilho, C. M. D. Silva, A. D. Fátima, S. R. W. S. Louro, D. G. J. Batista, *J. Brazil. Chem. Soc.* **28**(1) (2017) 87.
- [19] D. Utreja, S. Singh, M. Kau, *Curr. Bioact. Compd.* **11**(4) (2015) 215.
- [20] P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008) 40.
- [21] T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 4657.
- [22] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **75** (1850) 27.
- [23] M. Mokhtary, M. Nikpassand, *Iran. Chem. Chem. Eng.* **38**(2) (2019) 71.
- [24] A. Zare, N. Lotfifar, *J. Appl. Chem.* **16** (2021) 167. In Persian.
- [25] R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Green Chem.* **16** (2014) 2958.
- [26] E. Nope, A. G. Sathicq, J. J. Martínez, H. A. Rojas, R. Luque, G. P. Romanelli, *Catalysts* **10** (2020) 70.
- [27] D. Insuasty, J. Castillo, D. Becerra, H. Rojas, R. Abonia, *Molecules* **25** (2020) 505.
- [28] H. Naeimi, Kh. Rabiei, Z. Rashid, *Curr. Org. Chem.* **20** (2016) 316.
- [29] O. Ghashghaei, F. Seghetti, R. Lavilla, *Beilstein J. Org. Chem.* **15** (2019) 521.
- [30] H. Naeimi, M. F. Zarabi, *Tetrahedron* **74** (2018) 2314.
- [31] B. Asadi, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, M. Moghadam, V. Mirkhani, A. Landarani-Isfahani *New J. Chem.* **40** (2016) 6171.
- [32] T. R. William, A. L. Loomis, *J. A. C. S.* **49** (1927) 3086.
- [33] B. Banerjee, *Ultrasonics Sonochemistry* **35** (2017) 1.
- [34] T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.* **26** (1997) 443.

- [35] V. Safarifard, A. Morsali, *Coord. Chem. Rev.* **292** (2015) 1.
- [36] A. G. Nladhari, F. Saki, *Ultrasond Sonochemistry* **20** (2013) 571.
- [37] M. Draye, G. Chatel, R. Duwald, *Pharmaceuticals* **13** (2020) 23.
- [38] Kh. Rabiei, H. Naeimi, *Ultrasonics Sonochemistry* **24** (2015) 150.
- [39] A. Maleki, M. Aghaei, *Ultrasonic Sonochemistry* **38** (2017) 115.
- [40] L. Moradi, M. Zare, *Green Chem. Lett. Rev.* **11** (2018) 197.
- [41] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, *J. Med. Chem.* **45** (2002) 2615.
- [42] A. Parvez, J. Meshram, V. Tiwari, J. Sheik, R. Dongre, M. H. Youssoufi, B. H. Hadd, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 4370.
- [43] Z. Smelcerovic, A. Veljkovic, G. Kocic, D. Yancheva, Z. Petronijevic, M. Anderluh, A. Smelcerovic, *Chem.-Biol. Interactions* **229** (2015) 73.
- [44] V. B. Veselinovic, G. M. Kocic, A. Pavic, J. Nikodinovic-Runic, L. Senerovic, G. M. Nikolic, A. M. Veselinovic, *Chem. Biol. Interactions* **231** (2015) 10.