مقاله پژوهشی

تهیه‌ی بازهای شیف دارای ناجورحلقه و بررسی فعالیت ضد باکتریایی و خواص فیزیکو شیمیایی آن‌ها

خدیجه ربیعی

گروه شیمی آلی، دانشگاه صنعتی قم، قم، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۷/۱۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۹/۰۱

چکیده

زمینه و هدف: در طول دهه‌های گذشته بازهای شیف متفاوتی موردمطالعه قرارگرفته است که این ترکیب‌ها از واکنش تراکمی آلدهیدها و کتون‌ها با آمین‌های مختلف تهیه‌شده‌اند. در این پژوهش، برخی از بازهای شیف ناجورحلقه سنتز گردید و خواص ضد باکتریایی آن‌ها بر روی گونه‌های مختلف باکتریایی ارزیابی شد. در ادامه پژوهش، خواص فیزیکو شیمیایی بازهای شیف تهیه‌شده پیش‌بینی گردید.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش، ابتدا ترکیب‌های ۳a-۳c و ۶ طی واکنش تراکمی مشتق‌های بنزالدهید با مشتق‌های پیریدین-۲-آمین و تیوفن-۲-آمین سنتز گردید. ساختار بازهای شیف تهیه‌شده به کمک داده‌های طیفی از قبیل مادون‌قرمز، طیف‌سنجی جرمی، رزونانس مغناطیس هسته‌ی هیدروژن و کربن مورد تائید قرار گرفت. فعالیت ضد باکتری تمام ترکیبات سنتز شده بر روی باکتری‌های گوناگون (*استافیلوکوکوس اورئوس*، *اشریشیا کلی*، سودوموناس *ائروژینوزا*، *سالمونلا تیفی*، *باسیلوس سوبتیلیس* و *کلبسیلا پنومونیه*) ارزیابی گردید. هم‌چنین خواص فیزیکو شیمیایی بازهای شیف هتروسیکل تهیه‌شده با استفاده از سرور محاسباتی Molinspiration بررسی گردید.

نتایج: در بین این مشتقات تهیه‌شده، ۳a و ۳c ترکیبات مؤثرتری علیه سالمونلا تیفی هستند. نتایج خواص فیزیکوشیمیایی نشان می‌دهد که تمام ترکیبات ساخته‌شده می‌توانند از طریق روده جذب شوند.

نتیجه‌گیری: در میان این بازهای شیف ناجورحلقه‌ی سنتز شده، ترکیب‌های ۳a و ۳c می‌توانند به‌عنوان عوامل ضد باکتری با طیف اثر گسترده باشند. بررسی خواص فیزیکو شیمیایی نشان می‌دهد که تمام ترکیب‌ها از قاعده پنج‌گانه لیپینسکی تبعیت می‌کنند و احتمالاً جذب خوراکی خوبی خواهند داشت.

کلمات کلیدی: باز شیف، خواص ضد باکتری، ناجور حلقه، خواص فیزیکو شیمیایی

مقدمه

خواص ترکیب‌های ناجورحلقه مخصوصاً در حوزه‌های زیست پزشکی و بیوشیمی، با توجه به فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها، موجب افزایش علاقه‌مندی محققان در این زمینه شده است. در طول دهه‌های گذشته انواع متفاوتی از ترکیبات باز شیف موردمطالعه قرارگرفته است که این ترکیبات از واکنش تراکمی آلدهیدها با آمین‌ها تهیه می‌شوند (۱). بازهای شیف به‌عنوان پیش ماده تعداد زیادی از ترکیبات فعال بیولوژیکی و صنعتی از قبیل ترکیبات بیوشیمی (۲)، الکتروشیمی (۳)، تجزیه‌ای (۴، ۵)، ضد باکتریایی و ضد قارچی استفاده‌شده‌اند (۹-۶). هم‌چنین به‌عنوان کاتالیزگرهای اکسایش-کاهش مطرح هستند (۱۳-۱۰).

ناجورحلقه‌های باز شیف به‌طور چشمگیری اثرات ضد میکروبی (۱۴، ۱۵)، ضد تهوع (۱۶)، ضد سرطانی (۲۰-۱۷) از خود نشان می‌دهند. هم‌چنین ناجورحلقه‌های با عنصرهای گوگرد و نیتروژن به‌عنوان یک هسته مؤثر با خواص بیولوژیکی متفاوتی شناخته‌شده هستند (۲۱).

بازهای شیف بنزوتیازول بااهمیت دارویی بسیار مهم شناخته‌شده‌اند (۲۳-۲۲). اخیراً گزارش‌های متعددی وجود دارد که کمپلکس‌های ناجورحلقه باز شیف موردتوجه محققان در حوزه‌های شیمی دارویی و بیولوژیکی قرارگرفته است (۲۴، ۲۵).

*نویسنده مسئول: **خدیجه ربیعی**، گروه شیمی آلی، دانشگاه صنعتی قم، قم، ایران
Email: rabiei@qut.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-6848-4473

N بنزیلیدن آنیلین‌ها[۱] به‌عنوان بازهای شیف ناجورحلقه از پتانسیل بالایی برای فعالیت بیولوژیکی همانند فعالیت شیمیایی-شان برخوردار هستند (۲۹-۲۶). اهم فعالیت‌های بیولوژیکی N-بنزیلیدن آنیلین‌ها که در دهه‌های اخیر موردتوجه قرارگرفته است شامل: خواص ضد سرطانی (۳۲-۳۰)، ضد قارچی (۳۳)، ضد باکتری (۳۴، ۳۵) و کاربرد آن‌ها در تهیه علف‌کش‌ها است (۳۶).

با توجه به اهمیت بازهای شیف به‌ویژه بازهای شیف دارای ناجورحلقه، در این تحقیق تهیه یک سری از مشتقات باز شیف دارای ناجورحلقه‌هایی با هسته‌های سولفور و یا نیتروژن و بررسی خواص ضد باکتری آن‌ها بر روی گونه‌های گرم منفی و گرم مثبت (*استافیلوکوکوس اورئوس*[۲]، *اشریشیا کلای*[۳]، *سودوموناس ائروژینوزا*[۴]، *سالمونلا تیفی*[۵]، *باسیلوس سوبتیلیس*[۶] و *کلبسیلا پنومونیه*[۷]) مدنظر قرارگرفته است. با توجه به ساختار ترکیب‌های تهیه‌شده، در ادامه خواص فیزیکوشیمیایی این ترکیبات، با استفاده سرور کامپیوتری Molinspiration پیش‌بینی گردید.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

تمام ترکیبات تجاری موجود در این تحقیق از کمپانی مرک آلمان خریداری گردید و بدون خالص‌سازی مجدد استفاده شد. طیف مادون‌قرمز توسط دستگاه Perkin–Elmer 781 به دست آمد. همچنین طیف ^{1}H NMR در حلال استون توسط دستگاه رزونانس مغناطیس هسته پروتون Bruker DRX-400 با شاهد داخلی‌تری متیل سیلان (TMS) به دست آمد. نقطه ذوب تمام ترکیبات توسط دستگاه Yanagimoto اندازه‌گیری شد. پیشرفت واکنش از طریق کروماتوگرافی لایه‌نازک (TLC) توسط صفحات سیلیکاژل SILG/UV 254 دنبال شد.

روش عمومی تهیه N–بنزیلیدن پیریدین /تیوفن -۲-آمین‌ها

برای این منظور، ۱ میلی‌مول از مشتق بنزآلدهید و ۱ میلی‌مول پیریدین -۲- آمین یا تیوفن-۲-آمین در دو و نیم میلی‌لیتر اتانول حل‌شده، تحت شرایط بازروانی حلال در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه‌نازک (TLC) دنبال گردید. بعد از اطمینان از تکمیل واکنش، رسوب به‌دست‌آمده به‌وسیله کاغذ صافی، صاف شد و توسط (۵×۲) میلی‌لیتر اتانول شستشو داده شد. ماده خام به‌دست‌آمده توسط حلال اتانول نوبلور گردید و محصول خالص با بازده بالا مطابق نتایج نشان داده‌شده در جدول (۳) تهیه گردید. ساختار محصولات به‌دست‌آمده با کمک داده‌های طیفی شناسایی شد. داده‌های طیفی ترکیبات تهیه‌شده در ادامه آورده شده است.

(E)-N-benzylidenepyridin-2-amine(3a): Yield (82%); m. p.(91-93 ^{0}C); IR (KBr)/υ cm^{-1}: 3089(HC aromatic), 1599 (CH=N), ^{1}H NMR(400 MHz, d6-DMSO)/δ ppm: 8.49 (s, 1 H, HC=N), 8.50 (d, 1 H, Ar, ^3J=5Hz), 7.8 (d, 2H, Ar, ^3J= 8Hz), 7.66 (t, 1H, Ar, 1 H, ^3J =7Hz), 7.55(m, 3 H, Ar), 7.4 (t, 1 H, Ar, ^3J =5Hz), 7.2 (d, 1H, Ar, 7Hz): ^{13}C NMR (100 MHz, d6-DMSO)/δ ppm: 159, 156, 145, 138, 136, 131, 129, 120, 119, 118.5; MS: *m/z* = 183 (M$^+$ + 1, 10), 182 (M+, 20), 104 (100), 78 (60), 77 (65).

(E)-N-(4-Chlorobenzylidene) pyridin-2-amine(3b): Yield (78%); m. p. (106-107 ^{0}C); IR (KBr)/υ cm^{-1}: 3090(HC aromatic), 1603 (CH=N), ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO)/δ ppm: 8.52 (s, 1 H, HC=N), 8.50 (d, 1 H, Ar, ^3J= 5Hz), 7.70 (d, 2H, Ar, ^3J =8 Hz), 7.66 (t, 1H, Ar, 1 H, ^3J= 7 Hz), 7.50(d, 2 H, Ar, ^3J= 8 Hz), 7.4 (t, 1 H, Ar, ^3J =5Hz), 7.2 (d, 1H, Ar, ^3J =7Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, d6-DMSO)/δ ppm: 159, 156, 149, 145, 135, 130, 129, 119, 118; MS: *m/z* = 218.5 (M$^+$ +2, 15), 216.5 (M+, 30), 140.5 (45), 138.5 (100), 111.5 (50), 78 (55), 77 (65).

(E)-N-(4-Chlorobenzylidene)-6-Methylpyridin-2-amine(3b): Yield (78%); m. p. (96-98 ^{0}C); IR (KBr)/υ cm^{-1}: 3099(HC aromatic), 1605 (CH=N), ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO)/δ ppm: 2.53 (s, 3 H, CH_3), 8.58 (s, 1 H, HC=N), 7.70 (d, 2H, Ar, ^3J= 8 Hz), 7.66 (d, 1H, Ar, 1 H, ^3J =7 Hz), 7.50(d, 2 H, Ar, ^3J= 8 Hz), 7.65 (t, 1 H, Ar, ^3J= 7Hz), 6.84 (d, 1H, Ar, ^3J =7Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, d6-DMSO)/δ ppm: 160, 159, 149, 137, 134, 130, 129, 122, 113, 24; ; MS: *m/z* = 232.5 (M$^+$ + 2, 20), 230.5 (M+, 35), 140.5 (45), 138.5 (100), 111.5 (40), 92 (35), 77 (55).

(E)-N-(4-Chlorobenzylidene)-4-phenylthiophen-2-amine(6): Yield (88%); m. p. (138-140 ^{0}C); IR (KBr)/υ cm^{-1}: 3100 (HC aromatic), 1608 (CH=N), ^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO)/δ ppm: 8.8 (s, 1 H, HC=N), 7.40-7.52 (m, 7 H, Ar), 7.7 (d, 2 H, ^3J= 8 Hz), 7.6 (s, 1 H, Ar), 7.2 (s, 1 H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, d6-DMSO)/δ ppm: 161, 145, 137, 134, 130, 129, 128, 127, 125, 119; MS:

[۱] N- benzylideneaniline
[۲] *Staphylococcus aureus*
[۳] *Escherichia coli*
[۴] *Pseudomonas aeruginosa*
[۵] *Salmonella typhi*
[۶] *Bacillus subtilis*
[۷] *Klebsiella pneumoniae*

m/z = 299.5 (M^+ + 2, 10), 297.5 (M+, 17), 140.5 (50), 138.5 (100), 111.5 (40), 159 (70), 77 (55).

بررسی فعالیت ضد باکتری

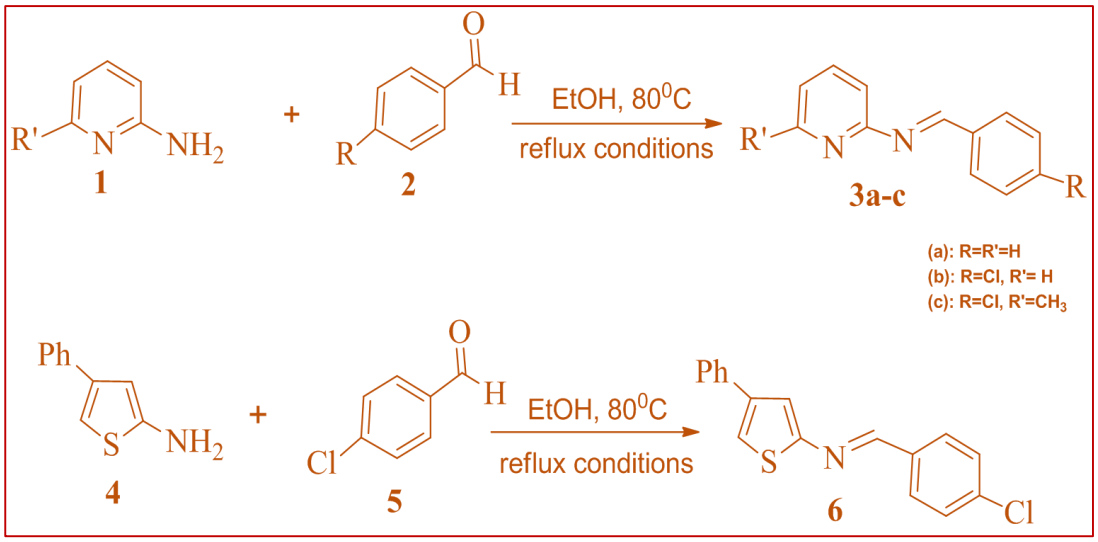
برای تعیین پارامتر MIC از روش رقیق کردن در محیط مایع[۸] در این تحقیق استفاده گردید. برای این منظور ابتدا محلول نیم مک فارلند (۱/۵-۱×۱۱۸ عدد باکتری در هر میلی‌لیتر CFU)تهیه گردید. به همین منظور ۰/۵ میلی‌لیتر باریم کلرید ۰/۰۴۸ مولار را به ۹۵/۵ میلی‌لیتر اسیدسولفوریک ۰/۱۸ مولار اضافه نموده در ادامه چگالی صحیح کدورت استاندارد را با اندازه‌گیری جذب به‌وسیله اسپکترو فتومتر با طول مسیر ۱ cm به دست آمد (جذب استاندارد نیم مک فارلند در ۶۲۵ nm بین ۰/۰۸ تا ۰/۱۳ است). سوسپانسیون باریم سولفات را در دمای اتاق و تاریکی نگهداری شد. به‌منظور ارزیابی اثر داروهای ضد باکتری، میکروپلیت‌های ۹۶ خانه‌ای ته صاف به ابعاد ۸×۱۲ استفاده شد. در هر سری یک چاهک کنترل در نظر گرفته شد که محتوی ۰/۱ میلی‌لیتر محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ و ۰/۱ میلی‌لیتر سوسپانسیون باکتری رقیق‌شده بود. در چاهک اول بالاترین رقت دارویی به میزان ۰/۱ میلی‌لیتر ریخته شد تا چاهک ۱۰ که کمترین رقت دارویی ریخته شد. سپس در هر چاهک ۰/۱ میلی‌لیتر سوسپانسیون باکتری موردنظر افزوده شد و با حرکت رفت‌وبرگشت پیپت مخلوط گردید. غلظت‌های مختلف ترکیبات ساخته‌شده در مجاورت باکتری‌ها در انکوباتور در دمای ۳۹°C به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. زمانی که لوله کنترل کدر شد نتایج تست خوانده شد و میزان حداقل غلظت بازدارندگی رشد تعیین گردید.

نتایج

در این تحقیق مشتقات *(E)*-N–بنزیلیدن پیریدین-۲-آمین و ترکیب *(E)*-N-(۴-کلروبنزیلیدن)-۴-فنیل تیوفن-۲-آمین از واکنش تراکمی مشتقات پیریدین-۲-آمین با مشتقات بنزآلدهید و نیز واکنش تراکمی مشتق تیوفن-۲-آمین با مشتق ۴-کلروبنزالدهید تهیه شدند (شکل ۱).

برای بهینه‌سازی شرایط واکنش، واکنش پیریدین-۲-آمین و بنزالدهید با نسبت مولی ۱ به ۱ به‌عنوان واکنش مدل در نظر گرفته‌شده و تأثیر دما و حلال بر بازده تشکیل محصول و نیز زمان واکنش بررسی گردید. نتایج حاصل از این بررسی‌ها در جداول (۱) و (۲) نشان داده‌شده است.

با توجه به نتایج مشاهده می‌شود با استفاده از حلال اتانول و در شرایط بازروانی حلال تحت دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد محصول موردنظر با بازده خوب در زمان مناسب به‌دست‌آمده است. در ادامه پژوهش واکنش سایر مشتقات پیریدین و بنزآلدهید و نیز واکنش مشتق تیوفن (ترکیب ۴، شکل ۱) و پاراکلروبنزآلدهید تحت شرایط بهینه ذکرشده در فوق بررسی و



شکل ۱- تهیه مشتق‌های *(E)*-N–بنزیلیدن پیریدین-۲-آمین و ترکیب *(E)*-N-(۴-کلروبنزیلیدن)-۴-فنیل تیوفن-۲-آمین

[۸] Broth Micro dilution

محصولات موردنظر تهیه شد. نتایج در جدول (۳) خلاصه‌شده است.

ساختار فراورده‌های به‌دست‌آمده به‌وسیله طیف‌های ^{1}H-NMR و FT- IR شناسایی گردید. با توجه به طیف FT- IR حضور یک جذب در ناحیه ۱۶۰۸-۱۵۹۹ cm^{-1} که مربوط به گروه ایمین CH=N است، ترکیب باز شیف را تائید می‌کند. هم‌چنین در طیف ^{1}H NMR ظاهر شدن یک پیک چندتایی در ناحیه ppm ۷/۸-۲/۵ وجود حلقه آروماتیک را تائید می‌کند. پروتون مربوط

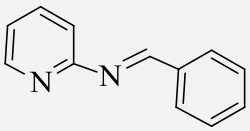
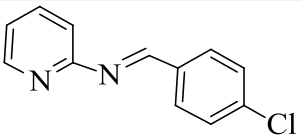
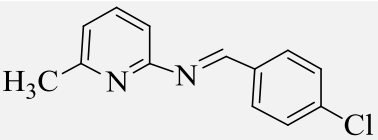
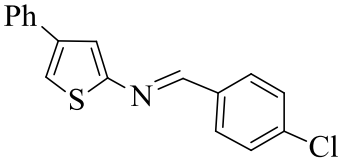
جدول ۱- بررسی تأثیر حلال‌های گوناگون بر واکنش تراکمی پیریدین-۲- آمین و بنزآلدهید در دمای آزمایشگاه

ردیف	حلال	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	آب	۱۵۰	۱۰<
۲	استون	۱۵۰	۲۰
۳	دی کلرومتان	۱۵۰	۳۰
۴	تتراهیدروفوران	۱۵۰	۱۰<
۵	اتانول	۱۵۰	۵۰
۶	استونیتریل	۱۵۰	۳۰
۷	متانول	۱۵۰	۴۰
۸	اتانول	۲۴۰	۵۰

جدول ۲- بررسی تأثیر دما بر پیشرفت واکنش تراکمی ۲-آمینو پیریدین و بنزآلدهید در حلال اتانول

ردیف	دما (^oC)	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
۱	دمای آزمایشگاه	۱۳۰	۵۰
۲	۵۰	۱۳۰	۶۵
۳	۷۰	۱۳۰	۷۵
۴	۸۰	۱۳۰	۸۲
۵	۱۰۰	۱۳۰	۸۲

جدول ۳- بازهای شیف دارای ناجورحلقه‌ی تهیه‌شده در حلال اتانول تحت شرایط بازروانی حلال در دمای ۸۰ درجه سلسیوس

ردیف	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)*
۱		۱۳۰	۸۲
۲		۶۰	۷۸
۳		۴۵	۷۸
۴		۲۰	۸۸

به گروه ایمین باز شیف به‌صورت تک شاخه در محدوده جابه‌جایی شیمیایی ۸/۸ ppm تا ۸/۴۹ به‌طور واضح مشاهده گردید که تائید کننده تشکیل باز شیف موردنظر است.

ارزیابی باکتریایی

به دلیل پیدایش مقاومت باکتریایی نسبت به داروها، مطالعات فراوانی جهت سنتز مشتقات جدید با اثرات قدرتمند و عوارض جانبی کمتر انجام‌گرفته است. با توجه به اهمیت بازهای شیف به‌عنوان عوامل ضد باکتری (۳۴ و ۳۵) و همچنین ویژگی‌های منحصربه‌فرد ترکیبات با هسته‌های تیوفن و (پیریدین) (۳۷) به‌عنوان عوامل ضد باکتریایی، ساخت ترکیبات باز شیف با هسته‌های تیوفن و پیریدین در این تحقیق موردتوجه قرار گرفت. بازهای شیف ساخته‌شده بر روی گونه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*، *اشریشیا کلای*، *سودموناس ائروژینوزا*، *سالمونلا تیفی*، *باسیلوس سوبتیلیس* و *کلبسیلا پنومونیه* تست گردید. برای تعیین پارامتر MIC (حداقل غلظت بازدارنده رشد باکتریایی) از روش Microdilution Broth در این پژوهش استفاده شد. همچنین داروی سیپروفلوکساسین به‌عنوان استاندارد در تمام تست‌ها استفاده گردید. نتایج در جدول ۴ آورده شده است. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که از بین تمام مشتقات باز شیف تهیه‌شده، دو مشتق ۳a و ۳c علیه گونه *سالمونلا تیفی* اثر ضد باکتریایی مناسب‌تری نسبت به بقیه ترکیب‌ها از خود نشان دادند. هم‌چنین ترکیب‌های ۳a و ۳c بر روی دو گونه *سودموناس ائروژینوزا* و *کلبسیلا پنومونیه* به ترتیب اثرات مهارکننده‌ی مناسبی از خود نشان داده‌اند. مکانیسم فعالیت ضد باکتریایی ترکیبات تست‌شده به‌طور دقیق مشخص نیست ولی ممکن است به دلیل تداخل در سنتز دیواره سلولی یا مهار فعالیت آنزیم‌های باکتری باشد.

بررسی خواص فیزیکوشیمیایی

برای پیش‌بینی نفوذپذیری و جذب ترکیبات تهیه‌شده، پارامترهای فیزیکوشیمیایی با استفاده از روش‌های کامپیوتری به دست آمد. در این مطالعه، وزن مولکولی (MW)، تعداد پیوندهای قابل چرخش (N-rotb)، لگاریتم ضریب توزیع (logP)، پیوندهای هیدروژنی دهنده ($N\text{-}_{OHNH}$)، تعداد پیوندهای هیدروژنی گیرنده ($N\text{-}_{ON}$) و سطح قطبی مولکول (TPSA) بررسی گردید. قواعد پنج‌گانه لیپینسکی با استفاده از سرور Molinspiration محاسبه گردید. نتایج آن در جدول (۵) نشان داده‌شده است. یک ترکیب در صورتی به‌عنوان داروی خوراکی خوب می‌تواند باشد که پارامترهای زیر را دارا باشد: وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰، تعداد پیوندهای قابل چرخش کمتر از ۱۰، لگاریتم ضریب توزیع کمتر از ۵، تعداد پیوندهای هیدروژنی گیرنده کمتر از ۱۰ و تعداد پیوندهای هیدروژنی گیرنده کمتر از ۵ (۳۸). سطح قطبی مولکول یکی از خصوصیات ضروری برای پیش‌بینی زیست دستیابی خوراکی ترکیبات تهیه‌شده است. این سطح قطبی در حقیقت سطوح اشغال‌شده توسط اتم‌های اکسیژن و نیتروژن بوده

جدول ۴- مقادیر MIC برای مشتقات تهیه‌شده و داروهای استاندارد در مقابل گونه‌های باکتریایی مختلف

ردیف	ترکیب	باکتری	MIC(mg/ml)				
		a	b	c	d	e	f
۱	۳a	-	۱۶	۱۶	-	-	۳۲
۲	۳b	۳۲	۶۴	۳۲	۶۴	-	۶۴
۳	۳c	-	۳۲	۸	-	-	۱۶
۴	۶	۳۲	۳۲	۶۴	-	-	۳۲
۵	سیپروفلوکساسین	۰/۰۶	۰/۰۶	۰/۰۶	۰/۰۶	۰/۰۶	۰/۰۶

[a] *اشریشیا کلای*، [b] *سودموناس ائروژینوزا*، [c] *سالمونلا تیفی*، [d] *استافیلو کوکوس اورئوس*، [e] *باسیلوس سوبتیلیس* و [f] *کلبسیلا پنومونیه*
سیپروفلوکساسین به‌عنوان استاندارد مورداستفاده قرارگرفته است
---عدم فعالیت باکتریایی

جدول ۵- مقادیر خواص فیزیکو شیمیایی ترکیبات موجود در این مطالعه

ترکیب	N rotb.	N-OHNH	N-ON	MW	TPSA	logP	Violation
۳a	۲	۰	۲	۱۸۲/۲۳	۲۵/۲۶	۲/۵۷	۰
۳b	۲	۰	۲	۲۱۶/۶۷	۲۵/۲۶	۳/۲۵	۰
۳c	۲	۰	۲	۲۳۰/۷۰	۲۵/۲۶	۳/۳۰	۰
۶	۳	۰	۱	۲۹۷/۸۱	۱۲/۳۶	۵/۶۳	۱

که به هیدروژن متصل شده‌اند. مولکول‌هایی با مقادیر TPSA کمتر از ۱۴۰ آنگستروم از طریق روده جذب خوبی خواهند داشت و مولکول‌هایی با مقادیر کمتر از ۶۰ آنگستروم از طریق سد خونی مغزی عبور خوبی خواهند داشت. تمام مولکول‌های تهیه‌شده در این مطالعه به نظر می‌رسد که نفوذ روده‌ای و مغذی خوبی خواهند داشت. فاکتور دیگری برای پیش‌بینی جذب روده‌ای لیپوفیلیسیته است که تحت عنوان $\log P_{o/w}$ شناخته می‌شود؛ که P آن نسبت غلظت ترکیب در فاز آلی و آبی در تعادل است. بررسی‌های به‌عمل‌آمده نشان می‌دهد که تمام ترکیبات به‌غیراز ۳d لیپوفیلیسیته مناسبی برای جذب روده‌ای از خود نشان می‌دهند. ظرفیت پیوند هیدروژنی مولکول یک فاکتور بسیار مهم برای جذب دارو است. برای نفوذ مناسب تعداد پیوندهای هیدروژنی دهنده باید از ۵ کمتر و تعداد پیوندهای هیدروژنی گیرنده از ۱۰ کمتر باشد. تمام ترکیبات این تحقیق از جذب خوبی ازلحاظ پیوندهای هیدروژنی دارا می‌باشند.

تعداد پیوندهای قابل چرخش یک ترکیب، عامل بسیار مهمی برای اتصال به آنزیم‌ها و یا عبور از انتقال‌دهنده‌ها و همین‌طور جذب روده‌ای است. ترکیباتی با تعداد پیوندهای زیر ۱۰ زیست دستیابی خوراکی خوبی از خود نشان می‌دهند. تمام ترکیبات موجود، تعداد پیوندهای قابل چرخش مناسبی برای عبور از جدار روده را دارا می‌باشند. آنالیز کامپیوتری خواص فیزیکو شیمیایی مشتقات ساخته‌شده نشان داد که تمام ترکیبات از قاعده پنج‌گانه لیپینسکی تبعیت می‌کنند به‌غیراز مشتق شماره ۶ که تنها یک انحراف از این قاعده نشان داد و همگی جذب خوراکی خوبی خواهند داشت.

بحث و نتیجه‌گیری

در این تحقیق یک روش مناسب برای تهیه تعدادی از بازهای شیف دارای ناجورحلقه ارائه‌شده است. در ادامه پژوهش خواص ضد باکتریایی بازهای شیف تهیه‌شده موردبررسی واقع‌شده است. نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد از بین مشتق‌های باز شیف سنتز شده، مشتقات ۳a و ۳c علیه گونه سالمونلا تیفی دارای اثر ضد باکتریایی مناسب‌تری می‌باشند و این ترکیب‌ها می‌توانند به‌عنوان یک الگو برای مطالعات بعدی مورداستفاده قرار گیرند. هم‌چنین بررسی خواص فیزیکو شیمیایی مشتقات ساخته‌شده نشان می‌دهد تمام ترکیب‌های تهیه‌شده از قاعده پنج‌گانه لیپینسکی تبعیت می‌کنند و تمام آن‌ها جذب خوراکی خوبی می‌توانند داشته باشند.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه صنعتی قم به خاطر حمایت از این پژوهش با کد حمایت مالی ۴۷۲۱۴۵ سپاسگزاریم.

تعارض منافع

نویسنده اعلام می‌دارد که هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

References

1. Thierry Y F, Monisola I I, Derek TN, Patrick B N. Microbial activity of some heterocyclic Schiff bases and metal complexes: A review, Trop J Pharm Res. 2018; 17 (12): 2507-2518.
2. Johnson DK, Murphy T B, Rose NJ. Cytotoxic chelators and chelates 1. Inhibition of DNA synthesis in cultured rodent and human cells by aroylhydrazones and by a copper(II) complex of salicylaldehyde benzoyl hydrazone, Inorg Chim Acta. 1982;67(5): 159-165.
3. Yildirim LT, Emregul KC, Kurtaran R, Atakol O. Structure and electrochemical behaviour of Bis(N-(4-methylphenyl)salicylaldimine)copper(II) N,N′dimethylformamide solvate, Cryst Res Technol. 2002; 37(12): 1344-1351.
4. Hao Y, Shen HX. Application of aluminium(III) complex with salicylidene-o-aminophenol to the fluorometric determination of nucleic acids. Spectrochim Acta A. 2000; 56(5), 1013-1020.
5. Ibrahim MN, Sharif SA. Synthesis, Characterization and Use of Schiff Bases as Fluorimetric Analytical Reagents. E J Chem. 2007; 4(4): 531-535.
6. Kaczmarek MT, Zabiszak M, Nowak M, Jastrzab R. (2018). Lanthanides: Schiff base complexes, applications in cancer diagnosis, therapy, and antibacterial activity. Coord Chem Rev.2008; 370(9): 42-54
7. Selwin JR, Sivasankaran NM. Antibacterial and Antifungal Studies on Some Schiff Base Complexes of Zinc(II). Microbiology. 2008; 36(2): 93-98.
8. Bulut H, Karatepe M, Temel H, Sekerci MK. Studies on the antiviral and cytotoxic activity of Schiff bases derived from 1, 2-bis-(o-and p-aminophenoxy) ethane and salicylaldehyde.Asian J Chem. 2005; 17(8): 2793-2796.
9. Cukurovali A, Yilmaz I, Gur SK. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolylhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring. J Med Chem. 2006; 41(2): 201-207.
10. Ispir E. The synthesis, characterization, electrochemical character, catalytic and antimicrobial activity of novel, azo-containing Schiff bases and their metal complexes. Dyes Pigment.2009; 82(1), 13-19.
11. Kwiatkowski E, Romanowski G, wiatkowski MK. Dioxovanadium(V) Schiff base complexes of N-methyl-1,2-diaminoethane and 2-methyl-1,2-diaminopropane with aromatic o-hydroxyaldehydes and o-hydroxyketones: synthesis, characterisation, catalytic properties and structure. Polyhedron. 2003; 22(7): 1009-1018.
12. Tsuchida E, Oyaiz K. Oxovanadium(III–V) mononuclear complexes and their linear assemblies bearing tetradentate Schiff base ligands: structure and reactivity as multielectron redox catalysts. Coord Chem Rev. 2003; 237(1-2): 213-228.
13. Rauf A, Shah A, Khan AA, Shah AH, Abbasi R, Qureshi IZ. Synthesis, pH dependent photometric and electrochemical investigation, redox mechanism and biological applications of novel Schiff base and its metallic derivatives. Spectrochim Acta A Mol Bimol Spectrosc. 2017; 176(1): 155-167.
14. Salva PS, Alegaon SG, Sriram D. Three-component, one-pot synthesis of anthranilamide Schiff bases bearing 4-aminoquinoline moiety as Mycobacterium tuberculosis gyrase inhibitors, Bioorg. Med Chem Lett. 2017; 27(8): 1859-1866.
15. Vashi K, Naik HB. Synthesis of novel Schiff base and azetidinone derivatives and their antibacterial activity.E J Chem. 2004; 1(5): 272-276.
16. Kucukguzel SG, Kucukguzel S, Rollas G, Otuk-Sani O, Ozdemir T, Bayrak I, Altug J. Synthesis of some 3-(Arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. Farmaco. 2004; 59(11): 893-901.
17. Malik MA, Dar OA, Gull P, Wani MY, Hashmi AA. Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy. Med Chem Commun.2018; 9(3), 409-436.
18. Farhan LK, Awad MA, Kshash AH. Synthesis, Characterization and Evaluation Anti-cancer Activity of Fe(III), Co(II), Ni(II) and Cu(II) Complexes Derived from Heterocyclic Schiff bases Ligands.J Pharm Sci Res. 2019: 11(4): 1577-1581
19. Xia Y, Liu X, Zhang L, Zhang J, Li C, Zhang N, Xu H, Li Y. A new Schif base coordinated copper(II) compound induces apoptosis and inhibits tumor growth in gastric cancer. Cancer Cell Int. 2019; 19(81): 1-11.
20. Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Busonera B, Poni G, Kabras CA. Synthesis and biological evaluation of benzo(d)isothiazole, benzothiazole and thiazole Schiff bases. Bioorg Med Chem. 2003; 11(22), 4785-4789.
21. Rana A, Siddiqui M, Khan SA. Benzothiazoles: A new profile of biological activities. Indian J Pharm Sci. 2007; 69(1): 10-17.

22. Priya DS, Kini S, Rathi E, Muralidharan A. Novel schiff's bases of substituted 2-amino benzothiazoles: Design, synthesis and antimicrobial activity. Indian Drugs. 2018; 55(4): 18-26.
23. Zehra S, Khan MS, Ahmad I,Arjmand F. New tailored substituted benzothiazole Schiff base Cu(II)/Zn(II) antitumor drug entities: effect of substituents on DNA binding profile, antimicrobial and cytotoxic activity. J Biomol Struct Dyn. 2019; 37(7): 1863-1879.
24. Daravath S, Kumar MP, Rambabu A. Design, synthesis, spectral characterization, DNA interaction and biological activity studies of copper(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of 6-amino benzothiazole derivatives.J Mol Struct. 2017; 14(18): 147-158.
25. Ommenya FK, Nyawade EA, Andala DM, Kinyua J. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Schiff Base, 4-Chloro-2-{(E)-((4-Fluorophenyl)imino)methyl}phenol Metal (II) Complexes. J Chem. 2020; 1(1): 1-8.
26. Chaviara AT, Cox PJ, Repana KH, Papi RM, Papazisis KT, Zambouli D, Kortsaris AH, Kyriakidis DA. Copper(II) Schiff base coordination compounds of dien with heterocyclic aldehydes and 2-amino-5-methyl-thiazole: synthesis, characterization, antiproliferative and antibacterial studies. J Inorg Biochem. 2004; 98(18), 1271-1283.
27. Celik H, Babagil I. Microwave-assisted synthesis of N-benzylidene-4-fluoroaniline and N-benzylidene-4-Nitroaniline and their inhibitory activities on hCA isoenzymes. Int J Sec Metab. 2019; 6(1): 38-48.
28. Hania MM. Synthesis of Some Imines and Investigation of their Biological Activity. E J Chem. 2009; 6(3): 629-632.
29. Sakthinathan SP, Suresh R, Mala V, Sathiyamoorthi K. Synthesis, Spectral Correlations and Biological Evaluation of Some Aryl (E)-NBenzylidene-3-nitrobenzenamines.Int J Sci Res Knowl. 2013; 1(11), 472-483.
30. Pathak P, Jolly VS, Sharma KP. Synthesis and Biological Activities of Some New Substituted Arylazo Schiff Bases. Orient J Chem. 2000; 16(1): 161-162.
31. Desai SB, Desai PB, Desai KR. Synthesis of some Schiff Bases,thiazolidinones and azetidinones derived from 2,6-diaminobenzo(1,2-d:4,5-d') bisthiazole and their anticancer activities. Heterocycl Commun. 2001; 7(1): 83-90.
32. Bufebo E, Badasa S. Review Synthesis and Characterization of N-benzylidene-2-hydroxybenzohydrazine. Chem Proc Engine Res. 2015; 35: 32-35.
33. Kumar R, Verma A, Gogoi R. Synthesis of halogenated benzylidene aryl amines as potent fungicides against plant pathogenic fungi Rhizoctonia solani, R. bataticola and Sclerotium rolfsii. Int J Chem Studi. 2019; 7(3): 3102-3105.
34. Ayoubi M, Foroughifar N, Khajeh-Amiri A, Foroughifar N. Synthesis, characterization and study the biological evaluation of some Schiff base derivatives in the presence of lemon juice catalys. Bioint Res Appl Chem. 2019; 9(4): 4187 - 4192.
35. More PG, Bhalvankar RB, Pattar SC.Synthesis and biological activity of Schiff bases of aminothiazoles. J Indian Chem Soc. 2001; 78(9): 474-475.
36. Samadhiya S, Halve A. Synthetic Utility of Schiff Bases as Potential Herbicidal Agents. Orient J Chem. 2001; 17(1): 119-122.
37. Shah R, Verma PK. Synthesis of thiophene derivatives and their anti-microbial, antioxidant, anticorrosion and anticancer activity. BMC Chem. 2019;13(54): 1-13.
38. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. J med chem. 2002; 45(12): 2615-2623.

Original Article

Synthesis of Heterocyclic Schiff Bases and Evaluation of Their Antibacterial Activities and Physicochemical Properties

Rabiei KH

Department of Organic Chemistry, Qom University of Technology, Qom, Iran

Received: 04 Oct 2020 Accepted: 21 Nov 2020

Abstract

Background & Objective: Over the past few decades different Schiff bases have been studied which show that these compounds are prepared by condensation reaction of aldehydes and ketones with different amines. In this research, some heterocyclic Schiff bases were synthesized and their antibacterial activity were evaluated against different bacteria. In continuation of research, physicochemical properties of synthetic Schiff bases were predicted.

Materials & Methods: In this research, initially, compounds 3a-3c and 6 were synthesized through condensation reaction of benzaldehyde derivatives with pyridine-2-amine and thiophen-2-amine derivatives. The structures of the synthetic Schiff bases were confirmed by spectroscopy data such as infrared, mass spectrometric, nuclear magnetic resonance of hydrogen and carbon. Antibacterial activity of all synthesized compounds were evaluated against different bacteria (*Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Bacillus subtilis and Klebsiella pneumoniae)*. Also, physicochemical properties perpetrated heterocyclic Schiff bases checked using Molinspiration calculating server.

Results: Among these synthetic derivatives, compounds 3a and 3c are the most effective compounds against Salmonella typhi. Physicochemical analysis indicated that all the synthesized compounds have good oral absorption from intestinal tract.

Conclusion: Among these synthetic heterocyclic Schiff bases, compounds 3a and 3c could be considered as antibacterial agents with broad spectrum. Physicochemical properties showed that all the compounds obeyed Lipinski's rule of five and likely have a good oral absorption.

Keywords: Schiff Base, Antibacterial Properties, Heterocyclic, Physic-chemical Properties

***Corresponding Author: Rabiei Khadijeh,** Department of Organic Chemistry, Qom University of Technology, Qom, Iran
Email: rabiei@qut.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-6848-4473