

اکسیداسیون الکتروشیمیایی داروی کلومیپرامین در حضور و غیاب ۳و۱ دی متیل باربیتوریک اسید : سنتز الکتروشیمیایی مشتق جدیدی از ترکیبات دی بنزوآزپین

شهرام لطفی

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۸/۰۵

تاریخ تصحیح: ۹۹/۰۶/۲۰

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۸/۱۲

چکیده

الکتروشیمی به دلیل عملکرد مناسب (گزینش پذیری، سرعت عمل، حساسیت و دقت بالا) ابزار مناسبی برای بررسی انواع ترکیبات دارویی و زیستی می باشد. در این پژوهش اکسایش الکتروشیمیایی داروی کلومیپرامین در حضور و غیاب ۳و۱ دی متیل باربیتوریک اسید به عنوان نوکلئوفیل در محیط اسیدی به همراه مطالعات مکانیسمی صورت می گیرد و مشتق جدیدی از ترکیبات دی بنزوآزپین، به روش الکتروشیمیایی سنتز می شود. اکسایش الکتروشیمیایی داروی کلومیپرامین در حلال آبی و pH های مختلف با استفاده از تکنیک ولتامتری چرخه ای و کولومتری در پتانسیل ثابت مطالعه می شود. بر اساس نتایج الکتروشیمی به دست آمده دیمر یزاسیون واکنش عمده الکترو اکسیداسیون کلومیپرامین در غیاب نوکلئوفیل براساس مکانیسم ECE است. همچنین نتایج ولتامتری نشان می دهد مولکول دیمر کلومیپرامین تولید شده پس از اکسیداسیون، در واکنش با ۳و۱ دی متیل باربیتوریک اسید از طریق واکنش افزایشی مایکل با مکانیسم ECEC می باشد. نتایج ولتامتری و کولومتری نشان می دهند که یک مکانیسم الکتروکاتالیستی (EC') همزمان با مکانیسم ECEC وجود دارد. در پایان محصول به دست آمده توسط اندازه گیری نقطه ذوب، طیف FTIR، NMR و طیف سنجی جرمی شناسایی شد.

کلمات کلیدی: کلومیپرامین، ۳و۱ دی متیل بایتوریک اسید، ترکیبات دی بنزوآزپین، ولتامتری چرخه ای.

۱- مقدمه

اکسایش ترکیبات آلی، معمولاً از طریق مکانیسم های پیچیده ای اتفاق می افتد. تلاش های بسیاری جهت مطالعه این مکانیسم ها با روشهای مختلف الکتروشیمیایی صورت گرفته است. روشهای الکتروشیمیایی به صورت گسترده ای برای مطالعه ترکیبات دارویی و مایعات زیستی به کار برده شده اند. در این میان، با وجود رشد سریع علم و ظهور تکنیک های مختلف، ولتامتری چرخه ای همچنان یک ابزار قدرتمند در مطالعه مکانیسم واکنشهای الکترودی به حساب می آید. با تجزیه و تحلیل ولتاموگرام های چرخه ای می توان مکانیسم حاکم بر سیستم الکتروشیمیایی را از طریق شناسایی محصولات و حد واسط ها تبیین کرد [۱-۵].

دارو های ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA) یک گروه از ترکیبات دارویی هستند که برای درمان بیماران روانی استفاده می شوند. این داروها معمولاً اولین دسته از داروهای ضد افسردگی هستند که برای شروع درمان استفاده می شوند و پیدایش آنها تحول بزرگی در درمان بیماران افسرده ایجاد کرد [۶, ۷]. کلومیپرامین از داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و از مشتقات ترکیبات دی بنزو آزپین است که برای درمان مشکلاتی مثل افسردگی، شب ادراری، انزال زودرس، اختلالات وسواس و درد عصبی تجویز می‌شود. این دارو در مغز از طریق افزایش فعالیت سروتونین توسط غشاء پایانه سلول عصبی پیش‌سیناپسی، اثر می‌کند [۸-۱۰]. همچنین باربیتوریک اسید و مشتقات آن که به طور گسترده ای در داروسازی بکار می‌روند و نوکلئوفیل های آلی برای افزایش مایکل هستند. واکنش به وسیله حمله نوکلئوفیلی باربیتوریک اسید به محلی که از لحاظ الکترونی فقیر است، انجام می‌شود و وجود دو هیدروژن اسیدی بین دو گروه کربونیل در مولکول باربیتوریک اسید منجر به واکنش پذیری باربیتوریک اسید شده و باعث می‌شود این مولکول خاصیت اسیدی داشته باشد که pK_a آن برابر با ۴/۰۱ می‌باشد و این هیدروژن های اسیدی قابل جایگزینی توسط گروه های الکتروفیل می‌باشند .

مکانیسم بسیاری از واکنش های افزایشی اغلب با یک واکنش اکسایش آغاز می‌شود [۱۱-۱۵]. جفت شدن اکسایشی وسیله قدرتمندی برای سنتز دیمر، تریمر و یا پلیمر ترکیبات می‌باشد. روش های الکتروشیمیایی که بدون استفاده از واکنشگرهای اکسید کننده و تنها با یک گونه الکترواکتیو منجر به وقوع واکنش های افزایشی بعدی می‌شوند، بسیار با اهمیت هستند [۱۸-۱۶]. مطالعات اندکی در مورد مکانیسم واکنش اکسیداسیون دارو های ضد افسردگی سه حلقه ای ذکر شده است. در سال های اخیر تلاش های قابل توجهی صرف شفاف سازی مکانیسم اکسیداسیون الکترولیتی ترکیبات هتروسیکلیک نیتروژن دار و آمین ها شده است. یکی از ویژگی های آمین ها ی اکسید شده دیمر شدن است که از ترکیبات اولیه متفاوت است.

در مورد مطالعه الکتروشیمیایی داروی کلومیپرامین منبعی ذکر نشده و بیشتر اندازه گیری الکتروشیمیایی آن ذکر شده است [۱۹, ۲۰]. به هر حال منابع مختلف در مورد بررسی الکتروشیمیایی دارو های سه حلقه ای ضد افسردگی وجود دارد که عملکرد مشابه دارند [۲۲, ۲۱]. اکسیداسیون الکتروشیمیایی دارو های سه حلقه ای روان پریشی در اتم نیتروژن حلقه هتروسیکل اتفاق می‌افتد و تشکیل کاتیون رادیکال می‌دهد که مانند متیل ایمینو بای بنزیل تشکیل رادیکال می‌دهد [۲۲]. کلومیپرامین نیز مانند سایر دارو های سه حلقه ای در اثر اکسایش به کاتیون رادیکال مربوطه تبدیل می‌شود. کاتیون رادیکال تولید شده، که یک حد واسط ناپایدار است، در یک واکنش شیمیایی با یک مولکول دیگر از کلومیپرامین که به صورت کاتیون رادیکال در آمده وارد واکنش می‌شود و طبق مکانیسم ECE دیمر ایجاد می‌شود [۲۰].

در این پژوهش اکسایش الکتروشیمیایی کلومیپرامین، در محیط آبی و در pH های مختلف با استفاده از تکنیک ولتامتری چرخه ای و کولومتری در پتانسیل ثابت مطالعه می شود. سپس مکانیسم‌های پیشنهادی در غیاب و حضور ۳و۱ دی متیل باربیتوریک اسید (DMBA) به عنوان نوکلئوفیل بررسی می شود و روشی تک مرحله برای سنتز الکتروشیمیایی دیمر جدیدی و مشتقی از این ترکیب ارائه خواهد شد.

۲- بخش تجربی

۲-۱ مواد شیمیایی

داروی کلومیپرامین به صورت ترکیب کلومیپرامین هیدرو کلراید با درجه خلوص بیش از ۹۹/۷ درصد از شرکت داروسازی سپا (ایران) تهیه شد. ۳و۱ دی متیل باربیتوریک اسید (DMBA) با درجه خلوص بیش از ۹۸ درصد از شرکت مرک (آلمان) تهیه شد. نمک‌های مورد استفاده در تهیه بافرها شامل سدیم استات، سدیم دی هیدروژن فسفات، دی سدیم هیدروژن فسفات، فسفریک اسید و اسید استیک مورد استفاده جهت تهیه بافر ساخت شرکت مرک و فلوکا می باشند و بدون خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

۲-۲ وسایل و تجهیزات

برای انجام بررسی‌های ولتامتری و کولومتری در پتانسیل کنترل شده از دستگاه Autolab مدل PGSTAT12 (سوئیس) استفاده شد. هم‌چنین در بررسی‌های ولتامتری از الکتروود کربن شیشه‌ای (GC) با قطر مقطع ۱/۸ میلی متر به عنوان الکتروود کار، الکتروود Ag/AgCl (KCl 3M) به عنوان الکتروود مرجع و از الکتروود پلاتین به عنوان الکتروود مخالف استفاده شد که همگی ساخت شرکت آذر الکتروود (ایران، ارومیه) می باشند. الکتروودهای مورد استفاده در کولومتری و الکتروسنتز، میله‌های گرافیتی با ارتفاع ۷cm و قطر ۶mm می باشد. هم‌چنین برای تنظیم بافرهای مورد استفاده از دستگاه pH متر، ساخت کارخانه مترواهم (سوئیس) مدل ۶۹۱ با دقت ۰/۰۱ واحد pH استفاده شد. نقطه ذوب نمونه با استفاده از دستگاه Digital Melting Point ساخت شرکت Electrothermal (انگلستان) تعیین شد. برای تهیه طیف‌های IR از IR Prestige-21 ساخت شرکت Shimadzo (ژاپن) و طیف‌های FT-NMR 100 MHZ مدل Bruker (آلمان) و طیف سنجی جرمی مدل Agilent Technologies 5973Network (آمریکا) استفاده شده است.

۲-۳ تهیه بافرها و محلول‌ها

تمام بررسی‌ها در محلول‌های بافر انجام شد. مجموع غلظت اجزاء بافر، در بافرهای مورد استفاده ۰/۲ مولار بود. برای تهیه بافرهای مورد نظر از رابطه‌ی هندرسن- هسل باخ ۱ استفاده شد و سپس توسط pH متر با دقت ۰/۰۱، pH بافرهای مورد نظر اندازه‌گیری

^۲ Handerson-Hasselbach

و توسط NaOH یا HCl تنظیم شدند. جهت تمام بررسی‌های ولتامتری، ابتدا از ماده مورد نظر، محلول مادر با غلظت ۰/۰۱ مولار به صورت روزانه ساخته شد. سپس یک میلی لیتر از محلول مذکور برداشته شد و در ظرف ولتامتری با بافر به حجم ۱۰ میلی لیتر رسانده شد و در نهایت محلول مورد نظر با غلظت یک میلی مولار مورد بررسی ولتامتری قرار گرفت.

برای انجام کولومتری در پتانسیل ثابت، و یا الکترولیز از یک ظرف معمولی (بشر) و بدون جداسازی خانه های آندی و کاتدی استفاده شده است. برای انجام الکترولیز به منظور سنتز ترکیب مورد نظر، ابتدا حدود ۸۰ میلی لیتر محلول ۰/۲ مولار از الکترولیت مناسب در ظرف ریخته و سپس مقدار مشخصی از کلومیپرامین و یا کلومیپرامین و ۱ و ۳ دی متیل باربیتوریک اسید (DMBA) به محلول مذکور اضافه می شود و در پتانسیل پیک آندی الکترولیز را آغاز نموده و تا کاهش جریان به میزان ۹۰% مقدار اولیه ادامه می دهیم. پس از خاتمه الکترولیز، محصول با افزودن NaOH رسوب گیری شد و سپس رسوبات ایجاد شده به کمک کاغذ صافی، رسوبگیری و با آب مقطر شستشو داده شدند. پس از خالص سازی، ساختمان محصول با روشهایی همچون IR, NMR, MS و نقطه ذوب تعیین گردیده است.

۳- بررسی‌های الکتروشیمیایی کلومیپرامین

۳-۱ اکسیداسیون کلومیپرامین

بررسی‌های انجام شده نشان داده است که اکسیداسیون الکتروشیمیایی دارو های سه حلقه ای ضد افسردگی در اتم نیتروژن حلقه هتروسیکل اتفاق می افتد که شبیه به متیل ایمینو بای بنزیل است و واکنش اصلی الکترو اکسیداسیون این دسته از ترکیبات دیمر شدن می باشد [۲۲، ۲۳].

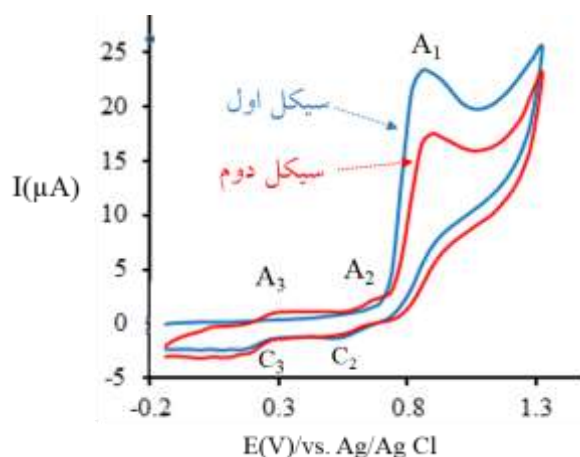
شکل ۱ چرخه اول و دوم ولتاموگرام چرخه‌ای محلول یک میلی مولار از کلومیپرامین در محلول بافر فسفات و در pH ۲/۰۰ را نشان می‌دهد. در سیکل اول ولتاموگرام در روبش آندی یک پیک غیر برگشت پذیر A₁ مربوط به الکترواکسیداسیون کلومیپرامین و در روبش کاتدی دو پیک C₂ و C₃ را نشان می‌دهد. در روبش کاتدی در چرخه اول پیک های C₂ و C₃ می تواند مربوط به کاهش الکتروشیمیایی محصولات واکنش دیمر شدن باشد [۲۲، ۱۸]. در این صورت به نظر می رسد پیک C₂ ناشی از کاهش دیمر پروتون دار شده و پیک C₃ نشان دهنده کاهش دیمر بدون پروتون باشد. در چرخه دوم دو پیک جدید آندی A₂ و A₃ مشاهده می شود که پیک آندی A₃ پیک متناظر C₃ است و می تواند مربوط به اکسیداسیون دیمر کلومیپرامین می باشد در حالی که پیک آندی A₂ پیک متناظر C₂ مربوط به اکسیداسیون فرم پروتونه شده دیمر کلومیپرامین است.

۳-۲ بررسی اثر pH

به منظور بررسی اثر pH بر روی اکسیداسیون کلومیپرامین ، ولتاموگرامها برای این ترکیب در pH های مختلف رسم شدند (شکل ۲). ولتاموگرام ها در چرخه اول در pH های ۱/۰۰ و ۲/۰۰ دارای یک پیک آندی A₁ در ۰/۸۵ ولت مربوط به اکسایش کلومیپرامین

و دو پیک کاتدی C_2 و C_3 در ۰/۶۵ و ۰/۲۶ نسبت به الکتروود مرجع Ag/AgCl را نشان می دهد. با افزایش pH جریان پیک کاتدی C_2 کاهش می یابد و در ۳/۰۰ pH و بالاتر تقریباً به صفر می رسد که این تغییرات می تواند مربوط به کاهش بخش پروتونه شده دایمر کلومیپیرامین اکسید شده همزمان با افزایش pH باشد.

بنا بر این با توجه به نتایج pH ۲/۰۰ مناسب ترین محیط برای مطالعه الکتروشیمیایی و سنتز مشتق جدیدی از ترکیبات دی بنزو آزپین انتخاب شد.



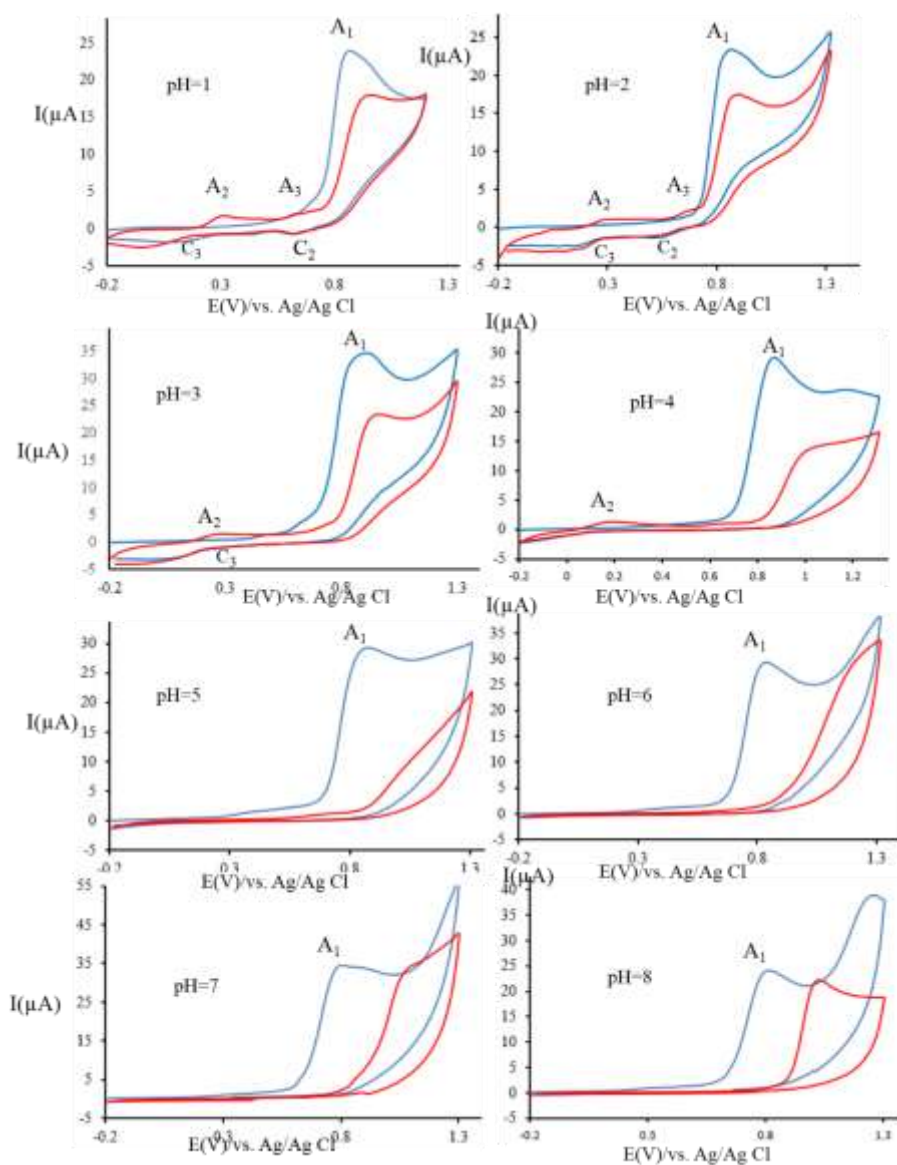
شکل (۱): چرخه اول و دوم ولتاموگرام چرخه‌ای محلول یک میلی مولار کلومیپیرامین در محلول بافر (pH ۲/۰۰) سرعت روبش ۲۰۰ میلی ولت بر ثانیه، در سطح الکتروود کربن شیشه‌ای (GC).

۳-۳- اثر سرعت روبش

برای اطلاعات بیشتر، تأثیر سرعت روبش بر جریان پیک‌ها مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۳ قسمت الف ولتاموگرام‌های چرخه‌ای محلول یک میلی مولار کلومیپیرامین در محلول ۰/۲ مولار بافر فسفات (pH ۲/۰۰) در سرعت‌های روبش مختلف را نشان می دهد. جریان پیک آندی A_1 و پیک کاتدی C_2 وابسته به سرعت روبش پتانسیل می باشد و با افزایش سرعت روبش میزان جریان افزایش

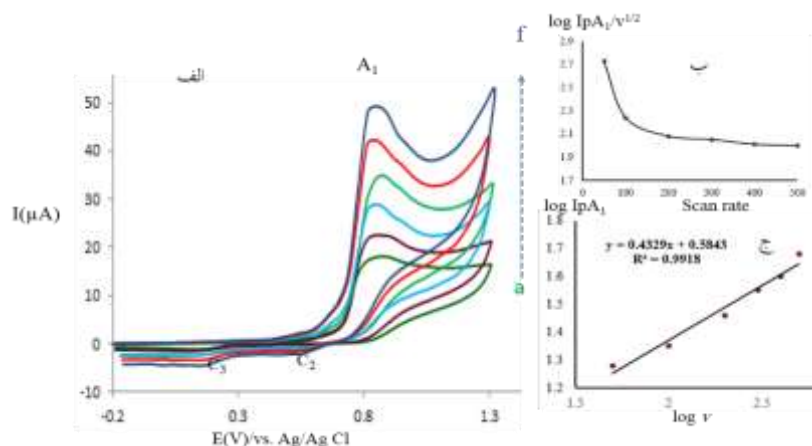
می یابد. همچنین برای مطالعه دقیق تر در مورد مکانیسم الکتروشیمیایی سیستم، اثر سرعت روبش بر روی تابع جریان $(I_p A_1 / v^{1/2})$ مورد مطالعه قرار گرفت. شکل ۳ قسمت ب نمودار تابع جریان پیک آندی A_1 بر حسب سرعت روبش را نشان می دهد، روند کاهشی تابع جریان پیک A_1 ، $(I_p A_1 / v^{1/2})$ که با افزایش سرعت روبش پتانسیل مشاهده می شود نشان‌دهنده وجود یک واکنش شیمیایی همراه و شواهدی از وقوع مکانیسم ECE می باشد [۲۴].

یکی از روش‌های تشخیص جذب سطحی ضعیف، رسم نمودار لگاریتم جریان پیک بر حسب لگاریتم سرعت روبش پتانسیل است.



شکل (۲): ولتاموگرام چرخه ای محلول یک میلی مولار کلومیپرامین در محلول بافر فسفات با pH های مختلف، از ۱/۰۰ تا ۸/۰۰ ، سرعت رویش پتانسیل ۲۰۰ میلی ولت بر ثانیه، در سطح الکتروود کربن شیشه‌ای (GC).

شیب نمودار حاصل وجود رفتار انتشاری در فرایند اکسایش الکتروشیمیایی کلومیپرامین را مشخص می کند. نمودار مذکور برای کلومیپرامین در شکل ۳ قسمت ج نشان داده شده است که به طور خطی با شیب برابر ۴۳/۰ افزایش می یابد که این مقدار کمتر از ۵/۰ است که قبلا در مراجع گزارش شده است که اگر شیب ۵/۰ یا کمتر باشد مکانیسم انتشاری و اگر بیشتر باشد مکانیسم جذب سطحی می باشد [۲۵]. بنا بر این شیب به دست آمده به میزان تئوری نزدیک است و نشان دهنده رفتار انتشاری در فرایند اکسایش الکتروشیمیایی کلومیپرامین بر روی الکتروود است.



شکل (۳): (الف) ولتاموگرام های چرخه ای محلول ۱ میلی مولار کلومیپرامین در محلول بافر فسفات در سطح الکتروود کربن شیشه ای (GC). سرعت های روبش از (a) تا (f) به ترتیب عبارتند از: ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میلی ولت بر ثانیه. (ب) نمودار تابع جریان پیک A₁ برحسب سرعت روبش پتانسیل. (ج) نمودار log IpA₁ را برحسب log v برای پیک آندی.

۴- بررسی مکانیسم اکسایش کلومیپرامین در حضور و غیاب نوکلئوفیل

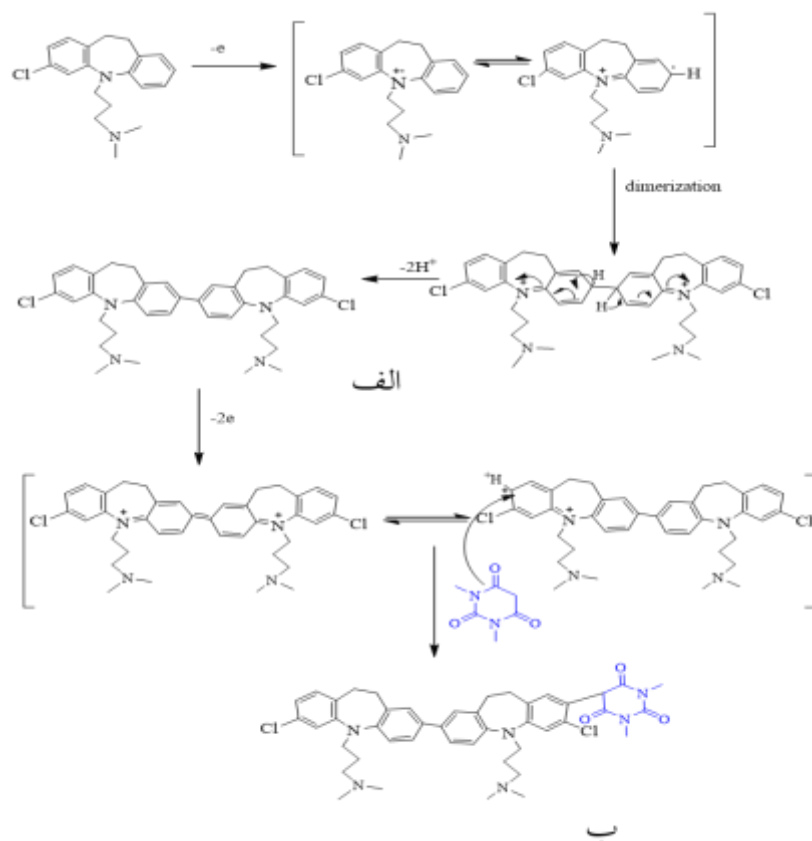
بر خلاف دو انتقال تک الکترونی در حلال های پروتیک، اکثر ترکیبات آلی در آب و حلال های پروتیک یک پیک اکسایش تک الکترونی دارند. برخی ترکیبات آلی حتی در محلول های آبی نیز اکسایش تک الکترونی انجام می دهند. در این نوع اکسایش، مرحله اول معمولاً یک فرآیند تک الکترونی است، که کاتیون رادیکال تولید می کند. این وقتی اتفاق می افتد که کاتیون رادیکال پایدار باشد و تسهیم نامتناسب سخت باشد. کاتیون رادیکال معمولاً یک گونه واکنش پذیر است و طول عمر آن بسته به واکنش پذیری ذاتی آن و فعالیت محیط تا حد زیادی تغییر می کند [۲۶].

برای بررسی دقیقتر مکانیسم، اکسایش کلومیپرامین توسط کولومتری در پتانسیل کنترل شده انجام شد. این آزمایش برای یک میلی مول از کلومیپرامین در پتانسیل ۰/۸۵ ولت نسبت به الکتروود Ag/AgCl انجام شد. فرایند کولومتری با ولتامتری چرخه ای دنبال شد. نتایج نشان می دهند که با پیشرفت کولومتری، پیک آندی A₁ کاهش پیدا کرده و رنگ محلول به شدت آبی شده و نهایتاً با مصرف ۱/۱ مول الکترون به ازای هر مول کلومیپرامین جریان پیک آندی به صفر میل می نماید.

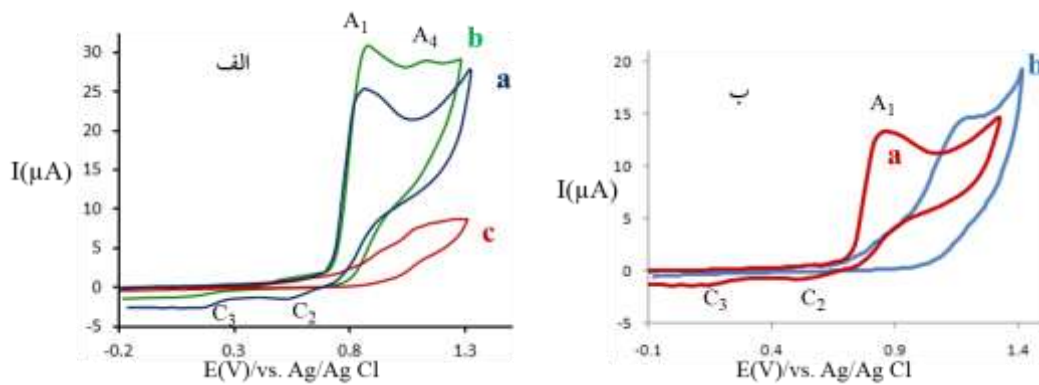
براساس داده های ولتامتری چرخه ای، نتایج حاصل از کولومتری و داده های اسپکتروسکوپی مکانیسم دیمریزاسیون کلومیپرامین به صورت طرح ۱ قسمت الف پیشنهاد شده است. طبق نتایج به دست آمده واکنش افزایش مایکل از طریق تشکیل پیوند کربن-کربن منجر به تولید دimer می شود.

شکل ۴ الف ولتاموگرام چرخه ای یک میلی مولار کلومیپرامین در محلول بافر فسفات (C = ۰/۲ M ، pH ۲/۰۰) در غیاب و در حضور ۳و۱ دی متیل باربیتوریک اسید (DMBA) به عنوان نوکلئوفیل را نشان می دهد. در شکل ۴ منحنی a مربوط به کلومیپرامین در غیاب نوکلئوفیل است، که حاوی یک پیک آندی در ۰/۸۵ ولت و دو پیک کاتدی در ۰/۶۵ و ۰/۲۶ ولت می

باشد. منحنی b، ولتاموگرام چرخه‌ای کلومیپرامین را در حضور DMBA نشان می‌دهد. حضور نوکلئوفیل موجب افزایش قابل توجه پیک آندی A1 در مقایسه با ولتاموگرام چرخه‌ای کلومیپرامین به تنهایی و ناپدید شدن پیک های کاتدی C2 و C3 شده و یک پیک جدید A4 نیز در پتانسیل‌های مثبت‌تر ظاهر شده است که می‌تواند مربوط به اکسایش محصول نهایی باشد. این مشاهدات نشان می‌دهد که واکنش شیمیایی بعد از انتقال الکترون اتفاق می‌افتد. در این شکل منحنی c، ولتاموگرام چرخه‌ای DMBA نشان می‌دهد. همچنین شکل ۴ ب منحنی a و ولتاموگرام چرخه‌ای ۰/۵ میلی مولار کلومیپرامین و منحنی b ولتاموگرام چرخه‌ای ۳ میلی مولار ۱ و ۳ دی متیل باربیتوریک اسید (DMBA) در محلول بافر فسفات (C = ۰/۲ M، pH ۲/۰۰) را نشان می‌دهد. در این شکل واضح است که با توجه به این که پیک اکسایش DMBA در ۱/۱۸ ولت می‌باشد و فاصله پیک اکسایش کلومیپرامین تا DMBA ۰/۳۳ است برای اکسیداسیون کلومیپرامین مزاحمتی ایجاد نمی‌کند.

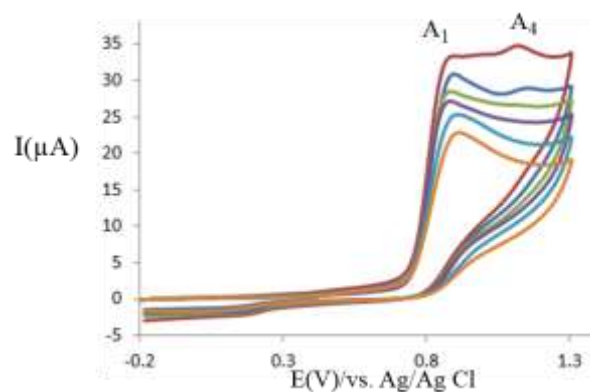


طرح (۱): مکانیسم دیمریزاسیون کلومیپرامین و مکانیسم افزایش DMBA به کلومیپرامین در pH ۲/۰۰.



شکل (۴): الف) ولتاموگرام چرخه‌ای محلول یک میلی مولار کلومیپیرامین ، b : ولتاموگرام چرخه‌ای محلول یک میلی مولار کلومیپیرامین در حضور یک میلی مولار ۱ و ۳ دی متیل باربیتوریک اسید ، c : ولتاموگرام چرخه‌ای محلول یک میلی مولار ۱ و ۳ دی متیل باربیتوریک اسید در غیاب کلومیپیرامین ، ب) a ولتاموگرام چرخه‌ای محلول ۰/۵ میلی مولار کلومیپیرامین و b ولتاموگرام چرخه‌ای محلول ۳ میلی مولار ۱ و ۳ دی متیل باربیتوریک اسید در بافر فسفات (۰/۲ M ، pH ۲/۰۰) ، بر روی سطح الکتروود کربن شیشه‌ای، سرعت روبش پتانسیل: ۲۰۰ mV/s.

مطالعات بیشتر با تغییر غلظت DMBA در طول آزمایشات ولتامتری چرخه ای انجام شد. ولتاموگرام‌های چرخه‌ای کلومیپیرامین در حضور غلظت‌های مختلف از نوکلئوفیل در سطح الکتروود کربن شیشه‌ای در بافر فسفات ۰/۲ مولار و pH ۲/۰۰ در شکل ۵ نشان داده شده‌اند. همانطور که در شکل مشاهده می‌شود، به ازای افزایش غلظت نوکلئوفیل جریان پیک آندی A1 افزایش می‌یابد و پتانسیل آن نیز اندکی به سمت مقادیر مثبت‌تر جابه‌جا می‌شود. افزایش جابه‌جائی مثبت پتانسیل پیک آندی (A1) همراه با افزایش غلظت نوکلئوفیل را می‌توان به تشکیل فیلم نازکی از محصول در سطح الکتروود و غیر فعال شدن سطح الکتروود مربوط دانست [۲۷].



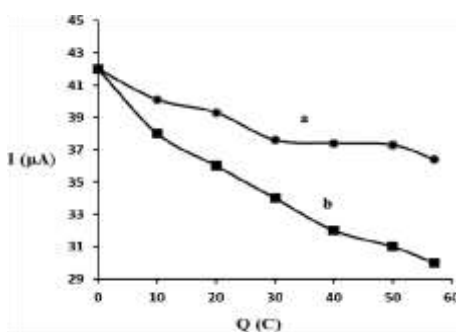
شکل (۵): ولتاموگرام‌های چرخه‌ای ۱ میلی مولار تری‌میپیرامین در حضور غلظت‌های نوکلئوفیل (۰/۲ ، ۰/۴ ، ۰/۶ ، ۰/۸ ، ۱/۵ میلی مولار) در محلول ۰/۲ مولار بافر فسفات (pH ۲/۰۰) ، بر روی سطح الکتروود کربن شیشه‌ای، در سرعت روبش ۲۰۰ میلی ولت بر ثانیه.

ولتاموگرام‌های به دست آمده نشان می‌دهند که جریان پیک‌های آندی و کاتدی شدیداً وابسته به غلظت DMBA می‌باشند. از طرفی افزایش جریان پیک آندی و کاهش جریان پیک کاتدی نشان‌دهنده وجود یک واکنش شیمیایی بین DMBA و

کلومیپرامین اکسید شده در سطح الکتروود می باشد. افزایش جریان پیک آندی اکسیداسیون کلومیپرامین در حضور DMBA را به دو صورت می توان توجیه کرد: اول اینکه دایمر کلومیپرامین تولید شده وارد واکنش افزایش مایکل شده و بر اساس طرح ۱ قسمت ب به سمت اکسیداسیون ۲ الکترونی سوق پیدا می کند. دوم اینکه دایمر ایجاد شده با توجه به شکل ۶ واکنش شیمیایی یک مکانیسم کاتالیستی داشته باشد.

شکل ۶ نشان می دهد که شیب کمتر جریان پیک اکسیداسیون کلومیپرامین در حضور DMBA در مقایسه با جریان پیک اکسیداسیون DMBA در طول کولومتری نشان می دهد که یک مکانیسم EC' همزمان با یک مکانیسم ECEC رخ می دهد. همچنین با توجه به شکل ولتاموگرام هاو نتایج کولومتری هیچکدام از این دو مکانیسم رد نمی شود. اگر مکانیسم کاتالیستی باشد با افزایش غلظت DMBA باید جریان پیک رفت شدیداً افزایش و جریان پیک برگشت کاهش یابد که این رفتار مشاهده می شود [۱].

از طرفی اگر مکانیسم واکنش، افزایش DMBA به دایمر کلومیپرامین تشکیل شده در سطح الکتروود ECEC باشد و واکنش شیمیایی ثابت سرعت بالایی داشته باشد، با توجه به اینکه DMBA متصل شده به دایمر کلومیپرامین به عنوان گروه الکترون دهنده عمل می کند، اکسیداسیون محصول راحت تر از اکسیداسیون کلومیپرامین خواهد بود. در نتیجه با افزایش غلظت DMBA و یا کاهش سرعت روبش پتانسیل افزایش جریان پیک رفت و کاهش جریان پیک برگشت باید مشاهده شود [۱] که این رفتار به طور واضح دیده می شود.



شکل (۶): (a) نمودار جریان پیک اکسیداسیون آندی (A_1) کلومیپرامین در حضور DMBA در مقایسه با (b) نمودار جریان پیک اکسیداسیون آندی DMBA در غیاب کلومیپرامین.

براساس داده های ولتامتری چرخه ای، نتایج حاصل از کولومتری و داده های اسپکتروسکوپی مکانیسم دایمریزاسیون کلومیپرامین در حضور DMBA به صورت طرح ۱ قسمت ب پیشنهاد شده است. مراحل این مکانیسم به ترتیب عبارتند از:

۱- کلومیپرامین در اثر اکسایش به کاتیون رادیکال مربوطه تبدیل می شود.

۲- کاتیون رادیکال تولید شده، که یک حد واسط ناپایدار است، در یک واکنش شیمیایی با یک مولکول دیگر از کلومیپرامین که به صورت کاتیون رادیکال در آمده وارد واکنش می شود و دایمر ایجاد می شود.

۳- دایمر تشکیل شده به دلیل داشتن یک گروه الکترون دهنده آمینی بروی حلقه هتروسیکل به راحتی در پتانسیل اکسایش کمتر از پتانسیل اکسایش کلومیپرامین اکسید شده.

۴- دایمر اکسید شده گونه بسیار واکنش پذیری است و به عنوان یک پذیرنده مایکل با یک مولکول DMBA موجود در محیط به عنوان هسته دوست در یک واکنش افزایشی شرکت کرده و محصول نهائی P₂ سنتز می شود.

۴-۱ سنتز الکتروشیمیایی دایمر

برای انجام سنتز، یک بشر ۱۰۰ میلی لیتری به عنوان ظرف واکنش بدون جداسازی خانه‌های کاتدی و آندی از هم انتخاب شد. برای انجام الکترولیز حدوداً ۸۰ میلی لیتر از محلول بافر فسفات (c = ۰/۲ M ، pH ۲/۰۰) سپس ۰/۳ میلی مول کلومیپرامین به محلول مذکور اضافه شد و در پتانسیل ۰/۸۵ ولت نسبت به Ag/AgCl الکترولیز آغاز گردید. فرایند الکترولیز، در حین انجام، چندین مرتبه متوقف شد. میله های گرافیتی برای فعال شدن در استون، شستشو داده شد. هنگامیکه جریان نهایی بیشتر از ۹۰٪ مقدار جریان اولیه کاهش پیدا کرد، الکترولیز پایان می یابد. پس از خاتمه الکترولیز، محصول با افزایش سود رسوب داده شد سپس رسوب موجود در محلول بوسیله کاغذ صافی جدا شد و با مقدار زیادی آب شستشو داده شد. محصول P₁ پس از تبلور مجدد در اتانول خالص سازی شد. سپس محصول سنتز شده، توسط روشهای اسپکتروسکوپی همچون FTIR و MS شناسایی شد.

نتایج نشان می دهد که محصول اصلی اکسیداسیون الکتروشیمیایی کلومیپرامین دایمر می باشد. مشخصات محصول در زیر آمده است. درطیف جرمی محصول P₁ پیک در m/e = ۶۳۰ مشاهده گردید که با ساختار اتصال دو مولکول کلومیپرامین مطابقت دارد.

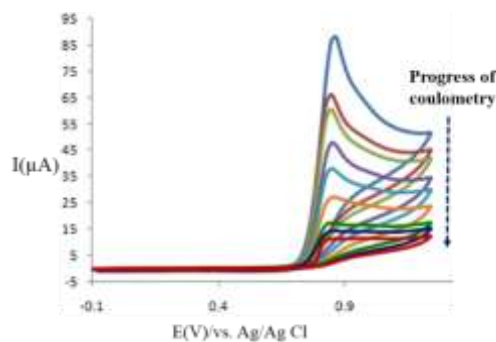
۴-۱-۱ مشخصات طیفی محصول P₁

M.p=132-134 °C. IR (KBr)=3420, 2926, 1597, 1486, 1322,1238, 845 cm⁻¹. MS: m/z (% relative intensity); 630 (M+, 16.8), 614 (4.9), 542(4.5), 445 (10.1), 419 (6.3), 349 (3.2), 210(17.7), 154 (15.8), 47 (34.5), 23 (100).

۴-۲ سنتز الکتروشیمیایی محصول P₂

برای انجام سنتز، یک بشر ۱۰۰ میلی لیتری به عنوان ظرف واکنش انتخاب بدون جداسازی خانه‌های کاتدی و آندی از هم انتخاب شد. برای انجام الکترولیز ۸۰ میلی لیتر از محلول بافر فسفات (c = ۰/۲ M ، pH ۲/۰۰) سپس ۰/۴ میلی مول کلومیپرامین و ۰/۴ میلی مول از DMBA به محلول مذکور اضافه شد و در پتانسیل ۰/۸۵ ولت نسبت به Ag/AgCl الکترولیز آغاز گردید. پیشرفت کولومتری با استفاده از رسم ولتاموگرامهای چرخه‌ای دنبال گردید (شکل ۷). سایر شرایط همانند سنتز

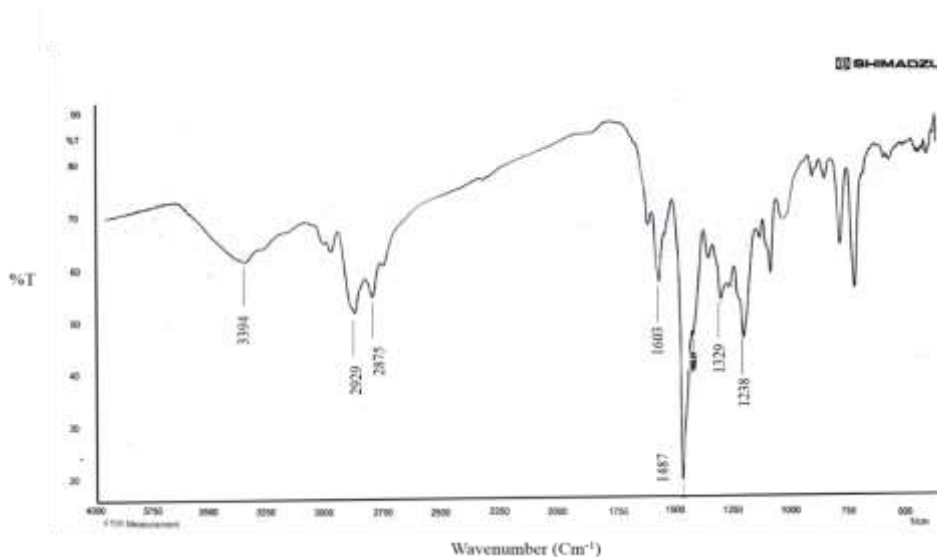
محصول P₁ می باشد. محصول P₂ پس از تبلور مجدد در اتانول خالص سازی شد. سپس محصول سنتز شده، توسط روشهای اسپکتروسکوپی همچون FTIR، ¹³C NMR، ¹H NMR، MS شناسایی شد. در طیف جرمی محصول P₂ یک پیک در m/e ۷۷۳ = مشاهده گردید که با ساختار اتصال یک مولکول DMBA به دایمر کلومیپرامین مطابقت دارد. مشخصات محصولات واکنش در زیر آمده است (شکل های ۸ تا ۱۱).



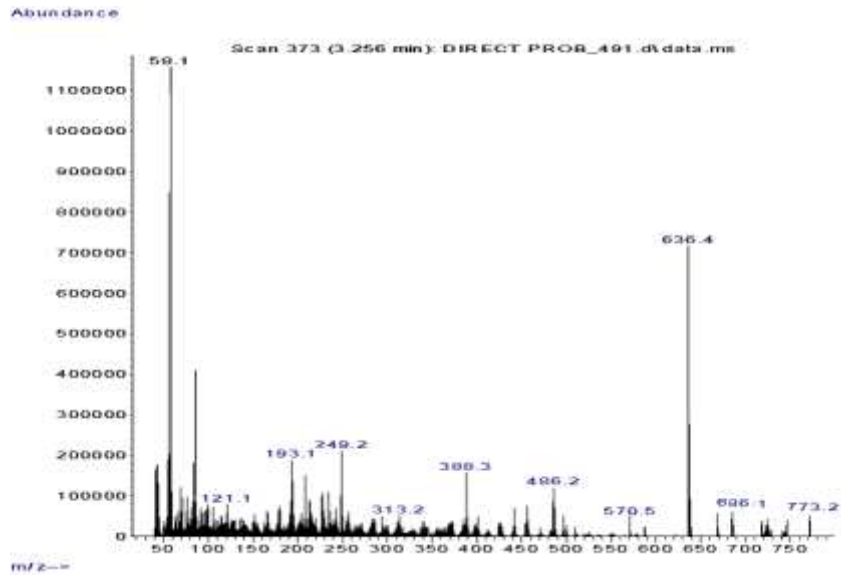
شکل (۷): ولتاموگرامهای چرخه‌ای به دست آمده طی کولومتري از ۰/۴ میلی مول DMBA و ۰/۴ میلی مول کلومیپرامین.

۴-۲-۱ مشخصات طیفی محصول P₂

M.p=163–165°C. IR(KBr)=3394, 2929, 2857, 1603, 1487, 1329, 1238, 1044cm⁻¹. MS: m/z (relative intensity); 773 (M+, 5), 727 (5.3), 719 (4.6), 686 (6.2), 636 (43.4), 570 (6.5), 486 (18.8), 388 (21.3), 249 (32.3), 193 (27.4), 58 (100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δH (ppm) .۰91–2.69 (20H, m, 10CH₂), 2.91-3.89 (18H, m, CH₃ and 1H, CH), 6.90-7.38 (11H, m, H-Ar). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δC (ppm) 17.59, 29.21, 31.93, 32.04, 45.73, 55.45, 55.46, 64.41, 115.73, 116.01, 117.9, 118.4, 120.26, 122.82, 126.80, 126.98, 130.22, 133.98, 134.18, 135.42, 136.32, 137.23, 148.72, 150.32, 153.42, 164.45, 171.24 (C=O), 173.54 (2C, C=O).

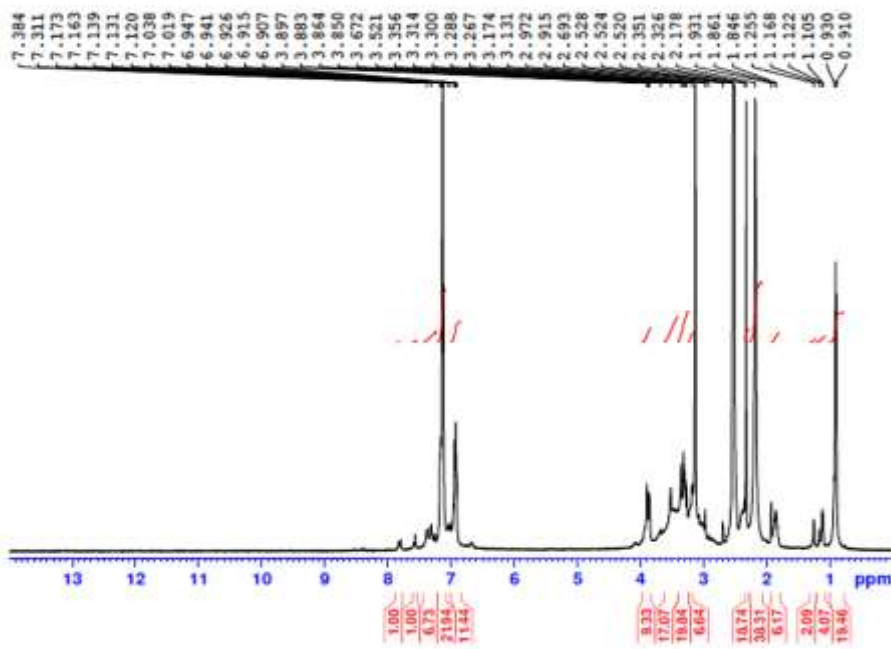


شکل (۸): طیف FT-IR محصول P₂ در KBr.



شکل (۹): طیف جرمی محصول P₂

Sample code: 2 (lotfi)



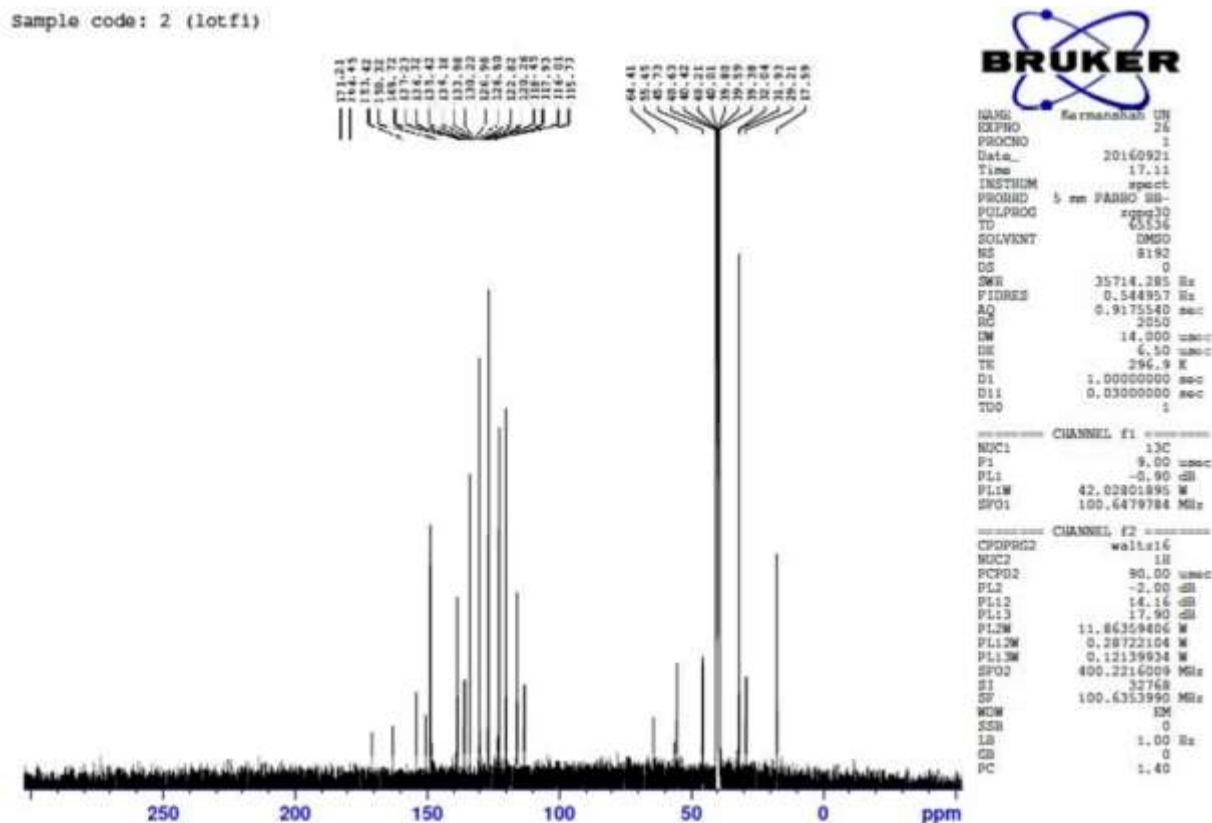
BRUKER

NAME: farmocobah (H)
 EXPNO: 25
 PROCNO: 1
 Date_: 20160921
 Time: 13.28
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm PABBO BB-
 PULPROG: zg30
 TD: 65536
 SOLVENT: DMF0
 NS: 40
 DS: 0
 SWH: 8012.820 Hz
 FIDRES: 0.122266 Hz
 AQ: 4.0894966 sec
 RG: 181
 DW: 52.400 usec
 DE: 6.50 usec
 TE: 297.0 K
 D1: 4.0000000 sec
 TDO: 1

CHANNEL F1

NUC1: 1H
 P1: 14.00 usec
 PL1: -2.00 dB
 PL1W: 11.86359406 W
 SFO1: 400.2236020 MHz
 SI: 32768
 SF: 400.2200000 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 0.30 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00

شکل (۱۰): طیف ¹H NMR محصول P₂.



شکل (۱۱): طیف ^{13}C NMR محصول P_2 .

۵- نتیجه گیری

نتایج این کار نشان می دهد، کلومیپرامین در بافر فسفات ۲/۰۰ pH در اثر اکسایش با از دست دادن یک الکترون به کاتیون رادیکال تبدیل می شود. کاتیون رادیکال تولید شده، که یک حد واسط ناپایدار است، در یک واکنش شیمیایی با یک مولکول دیگر از کلومیپرامین که به صورت کاتیون رادیکال در آمده وارد واکنش می شود و بر طبق مکانیسم ECE و طرح ۱ قسمت الف دیمر ایجاد می شود. دیمر اکسید شده گونه بسیار واکنش پذیری است و به عنوان یک پذیرنده مایکل با یک مولکول DMBA موجود در محیط به عنوان هسته دوست در یک واکنش افزایشی شرکت کرده و محصول نهائی P_2 سنتز می شود. بر اساس طرح ۱ قسمت ب واکنش دیمر کلومیپرامین با DMBA از طریق یک مکانیسم ECEC انجام می شود. همچنین داده های ولتامتری نشان می دهند که یک مکانیسم EC' همزمان با مکانیسم ECEC برای واکنش کلومیپرامین با DMBA وجود دارد. نتایج بدست آمده از ولتامتری چرخه ای، کولومتری و اطلاعات طیفی مکانیسم ارائه شده را تأیید می کند.

۶- مراجع

- [1] H. Lund, O. Hammerich, "Organic Electrochemistry", 4th ed.; Marcel Dekker, New York, (2001).
- [2] M. Ebadi, *Electrochim. Acta*, **48** (2003) 4233.
- [3] A. J. Bard, L. R. Faulkner, "Electrochemical Methods", 2nd ed.; Wiley, New York, (2001).
- [4] B. Habibi, Z. Aiazi, J. Rostami, *J. Of Applied Chemistry*, **46** (1397) 9, in Persian.

- [5] H. Beiginejad, D. Nematollahi, S. Khazalpour, *J. Of Applied Chemistry*, 48 (1397) 75, in Persian.
- [6] W. Reimann, H. Schlutz, N. Selve, *Anesth. Analg.* **88** (1999)141-145.
- [7] A. Rousseau, P. Marquet, J. F. Lagorce, M. F. Sauvage, J. Buxeraud, G. Lachatre, C. Raby, *Pharmacology*, **57** (1998) 242.
- [8] Fa. Hamidi, M R. Hajmohammadi, Ali B.G. Aghaie, *J. Chromatography B*, **1063** (2017) 18.
- [9] T. Noguchi, K. Shimoda, S. Takahashi, *J. affective disorders*, **29** (1993) 267.
- [10] M. Saraji, A.A.H. Bidgoli, T. Khayamian, A. Moradmand, *J. Chromatography A*, **1218** (2011) 8600.
- [11] R. Esmaili, D. Nematollahi, *Electrochim. Acta*, **56** (2011) 3899.
- [12] E. Tammari, M. Bashiri, F. Ganjeizadeh Rohani, *J. Of Applied Chemistry*, **51** (1398) 177, in Persian.
- [13] D. Nematollahi, A. Amani, E. Tammari, *J. Org. Chem.*, **72** (2007) 3646.
- [14] Sh. Lotfi, E. Tammari, A. Nezhadali, *Materials Science and Engineering C*, **76** (2017) 153.
- [15] D. Nematollahi, M. S. Workentin, E. Tammari, *Chem. Commun.*, (2006) 1631.
- [16] S. Besbes-Hentati, H. Said, M. Bouvet, *Electrochim. Acta*, **52** (2007) 4715.
- [17] J. Rault-Berthelot, E. Raoult, F. L. Floch, *J. Electroanal. Chem.*, **546** (2003) 29.
- [18] E. Tammari, A. Nezhadali, Sh. Lotfi, *Electroanalysis*, **27** (2015) 1693.
- [19] B. Mirzaei, A. Zarrabi, M. Rafienia, *J. Of New Materials*, **7** (1396) 113, , in Persian.
- [20] M. Singh Jat, K. Meena, K.K. Jhankal and D. K. Sharma, *J. Pharm. Sci. & Res.* **11**(3) (2019) 700.
- [21] E. Bioship, W. Hussein, *Analyst*, 109 (1984) 73.
- [22] S.N. Frank, A. Bard, A. Ledwith, *J. Electrochem. Soc.*, **122** (1975) 898.
- [23] W. Misiuk, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **22** (2000) 189.
- [24] A.J. Bard, L.R. Faulker, *Electrochemical Methods*, second ed. Wiley, New York, (2001).
- [25] E. Laviron, *J. Electroanal. Chem.* **101** (1979)19.
- [26] K. Izutsu, *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, (2002).
- [27] M.D., Rayan, A.Y., Ueh, C. Wen-yu, *J. Electrochem. Soc.*, **17**(1980) 1489.

