

Síntesis de una base de Schiff a partir de dopamina y cinamaldehído

Synthesis of a Schiff Base Derivade from Dopamine and Cinamaldehyde

Eliana Marítza Tulcán Mejía¹, Johan Fabian Galindo² y Carmen Rosa Pérez Figueredo³

Resumen

En el presente trabajo de investigación se reportan evidencias de la síntesis de una base de Schiff, a partir de dopamina y cinamaldehído, obtenida mediante condensación por vía húmeda. El compuesto se analizó por espectroscopia de infrarrojo y de ultravioleta visible y se compararon los resultados experimentales con los obtenidos mediante el método computacional de Teoría de la Densidad Funcional (DFT). Los análisis permitieron confirmar la obtención de la especie química: 4-(2-((1E,2E)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno]amino)etil)benzeno-1,2-diol.

Palabras clave: cinamaldehído, dopamina, base de Schiff

Abstract

In this research paper, evidences of the synthesis of a Schiff's base from dopamine and cinnamaldehyde, synthesized via wet condensation are reported. This compound was analyzed by infrared and visible ultraviolet spectroscopy; the experimental results were compared with those obtained by the Density Functional Theory (DFT) method. The analyzes allowed the research to confirm the obtained specie: 4-(2-((1E,2E)-3-phenylprop-2-en-1-ylidene]amino)ethyl)benzene-1,2-diol.

Keywords: cinnamaldehyde, dopamine, Schiff base

Recepción: 28-Abr-2020

Aceptación: 05-May-2021

¹Químico de Alimentos, Escuela de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Correspondencia autor: eliana.tulcan@uptc.edu.co

²Ph.D. en Química, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

³M.Sc. en Química y Magíster en Docencia de la Química, Escuela de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

1 Introducción

Las bases de Schiff o iminas son compuestos orgánicos derivados de la reacción de aminas primarias con aldehídos o cetonas, que se caracterizan por presentar un doble enlace $C=N$ y actúan como bases de Lewis. La respectiva reacción de condensación, conlleva la eliminación de agua [1]. En la última década, las investigaciones sobre bases de Schiff han resultado útiles para sintetizar nuevos compuestos de gran estabilidad y versatilidad estructural, en ocasiones, con rutas diferentes de síntesis, ya sea por vía seca [2-4] o por la típica vía húmeda. Las iminas juegan un papel importante como ligantes, como intermediarios de otras moléculas [5] y en el desarrollo de modelos estereoquímicos de grupos principales [6]. Son de gran importancia biológica, como sistemas modelo y presentan gran variedad de aplicaciones clínicas con reconocidas propiedades antibacteriales [7, 8], antifúngicas [9], anticancerígenas [10] y antiinflamatorias [11, 12]; también son utilizadas a nivel industrial como en perfumería [12-15] y en análisis químico [16]. Algunas bases de Schiff, son el resultado de la condensación de los derivados del ácido salicílico con diaminas alquílicas o alifáticas, con gran aplicación como precursores de drogas [17]; otras son derivadas de cefalosporinas y actúan como agentes antimicrobianos [18]. La diversidad de sustratos carbonílicos [19] y los grupos sustituyentes de las aminas primarias, permiten obtener bases de Schiff, con diferentes funciones, donde el enlace $C=N$, es esencial para la actividad biológica [20]. La inclusión de sustituyentes en la imina, promueve un gran interés por la búsqueda de nuevos compuestos con actividad biológica o catalítica.

Las iminas se coordinan a especies de metales de transición y los compuestos que forman, pueden actuar como moduladores del crecimiento de células tumorales humanas [21] o catalizan diversas reacciones de polimerización y epoxidación, entre otras [22, 23]; estos compuestos de coordinación, generalmente tienen aplicaciones en la industria [24], en química analítica y algunos presentan actividad bactericida [7, 21, 25, 26], fungicida [12], antiviral [20, 27], agroquímica [12, 13], anticorrosiva [14, 15] y catalítica [28-31].

La dopamina, DA, es una biomolécula es una hormona catecolamina, que actúa como precursor de los neurotransmisores noradrenalina y epinefrina. Por su actividad electroquímica y espectroscópica, resulta útil en el desarrollo de biosensores validados para su cuantificación [32] y, además, como reactivo de partida en la síntesis de bases de Schiff, empleadas como ligantes en compuestos de coordinación con estructuras especiales, por ejemplo tripodal-trinucleares [33].

El cinamaldehído, CA, aldehído aromático, es el componente principal de la canela. Conocido por su actividad su actividad como agente antimicrobiano contra una variedad de bacterias patógenas, por lo cual se ha constituido en precursor en la síntesis de bases de Schiff con actividad biológica de importancia medicinal. Actúa como un inhibidor eficaz de corrosión, debido a su capacidad para formar una monocapa sobre la superficie a proteger [34]. El CA es un agente antifúngico, que causa daño en la pared, en la membrana celular, en el contenido citoplasmático y en otras estructuras membranosas de células fúngicas [35].

En este documento se reporta la síntesis de una base de Schiff a partir de dopamina y cinamaldehído y su caracterización por espectroscopia de IR y UV. Asimismo, los cálculos computacionales (DFT), realizados a la molécula que complementan las evidencias espectroscópicas. El procedimiento aquí planteado, difiere del propuesto por Quevedo R. y Díaz-Oviedo C. [36], en que utiliza etanol como medio de reacción y ácido acético glacial como catalizador. Además, el tiempo de reacción y la temperatura son diferentes.

2 Metodología

2.1 Síntesis de las Bases

Para la síntesis de la base de Schiff se utilizó como precursor la amina primaria dopamina, DA, en forma de clorhidrato, una solución inyectable de 200 mg/5 mL (LAB. Sanderson S. A., Reg. San. No. INVIMA 2008M-0127921R-1) y cinamaldehído, CA (Sigma-Aldrich). Las pruebas de solubilidad se emplearon etanol, diclorometano, acetona, éter etílico, n-heptano y n-hexano (Sigma-Aldrich). La

rotaevaporación, requerida para la obtención del sólido, se llevó a cabo en un equipo IKA RV 8V a 180 °C y 300 rpm. Los espectros UV fueron registrados en un equipo MAPADA UV1800 con un rango de longitud de onda entre 190-1100 nm y los espectros IR en un equipo Spectrometer/Data System Nicolet 6700.

Para la obtención de la imina, se disolvieron a 60 °C, por separado, cantidades estequiométricas (1:1) de DA (400 mg, 2.61 mmol en 25 mL de etanol) y CA (415 mg, 3.14 mmol en 25 mL de etanol), con un ligero exceso del aldehído, para asegurar la reacción completa. A continuación, se mezclaron las soluciones de DA y CA, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 4.5 con unas gotas de ácido acético glacial, como lo sugiere Baluja y Chanda [8, 19] y se sometió a reflujo bajo agitación continua durante 10 horas. Se comprobó un solo producto de reacción, mediante cromatografía en capa fina, CCF, empleando etanol como eluyente. La mezcla de reacción, de color amarillo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó, primero con 10 mL de una solución saturada de NaHSO₃, para retirar los excesos de aldehído y después con etanol frío (5x10 mL), como lo sugiere Chigurupati et al [8, 16, 37], para retirar los residuos de aldehído y NaHSO₃. El solvente se retiró por rotaevaporación y el producto sólido de color amarillo, etiquetado como *BS-DA-CA*, se dejó secar sobre sílica gel [38] a temperatura ambiente. Posteriormente, se realizaron las pruebas de solubilidad.

2.2 Detalles Computacionales

Se realizó una exploración del espacio conformacional, a nivel de dinámica molecular para la imina *BS-DA-CA*. La estructura inicial fue construida empleando el programa Avogadro y su geometría fue optimizada al nivel de teoría B3LYP/6-311++G**, con el paquete computacional Gaussian 16 [39], se empleó este nivel de teoría porque ha mostrado buenos resultados para las bases de Schiff [40]. La estructura resultante se utilizó como punto de partida para la realización de la dinámica molecular. La molécula fue parametrizada usando las cargas RESP, resultado de la optimización previa, y para los parámetros tales como ángulos y diedros se

empleó el campo de fuerza GAFF. Estos parámetros se emplearon para la construcción del archivo de topología, mediante el empleo del módulo Leap, el cual está presente en el paquete computacional AMBER 18 [41]. Para la dinámica molecular, las ecuaciones de Newton se integraron usando un tamaño de paso de 1fs. El sistema fue minimizado y calentado de 0 a 500 K durante 2.5 ns. En conclusión, se realizó una producción de 500 ns y se tomaron fotos cada ns, 500 fotos en total. Cada una de las 500 estructuras, resultado de la dinámica, se minimizó usando mecánica molecular y un análisis de agrupamientos, con el fin de eliminar la redundancia de estructuras, todo ello con el módulo *cpptraj* de AMBER 18. Como resultado de la exploración, se obtuvieron 70 estructuras y cada una se optimizó con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G**. Finalmente, para los análisis espectroscópicos y de orbitales, se tomó la molécula con la menor energía.

3 Resultados y discusión

3.1 Reacción de dopamina con cinamaldehído

Se obtuvo por condensación un sólido color amarillo, estable al aire, soluble en agua y etanol, parcialmente soluble en acetona e insoluble en n-hexano y n-heptano. Las pruebas de solubilidad indicaron la presencia de grupos polares en la molécula a consecuencia de los heteroátomos nitrógeno, proveniente del grupo amino, y oxígeno, proveniente de los hidroxilos de la dopamina, disponibles para establecer interacciones tipo puente de hidrógeno con los solventes polares agua y etanol. El compuesto presenta punto de fusión entre 88-90 °C, conservando su color.

La reacción presentó un rendimiento del 37%, calculado con base en la cantidad obtenida de imina. Con base en la estructura de la DA, la presencia de los dos grupos hidroxilo en el anillo, propicia una disminución del carácter nucleofílico del átomo de nitrógeno y, por efecto inductivo, decrece su densidad electrónica. Por su parte, el efecto de resonancia incrementa la densidad electrónica en el anillo aromático y la conjugación del aldehído α β -insaturado impone barreras de alta energía frente a la adición nucleofílica, tomando en cuenta

la descripción de Quevedo R. y Díaz-Oviedo C. [36] sobre la formación de bases de Schiff a partir de β -feniletilaminas con aldehídos no enolizables, lo cual explicaría el rendimiento alcanzado.

El espectro IR del CA, Figura 1, se registró una banda intensa a 1665 cm^{-1} , característica de la frecuencia de tensión simétrica del grupo carbonilo, $\nu_s\text{C}=\text{O}$, y una banda fina de intensidad media a 1449 cm^{-1} , asignada a la tensión $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ en el plano, del grupo aldehído [42, 43]. El espectro IR de *BS-DA-CA*, registró una señal de baja intensidad a 1603.76 cm^{-1} , que se asignó a la vibración de tensión $\nu_{\text{C}=\text{N}}$; la señal de baja intensidad a 1449 cm^{-1} propia de la vibración de torsión $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ del aldehído, presentó un desplazamiento a 1437 cm^{-1} en la imina sintetizada. La ausencia de la banda intensa del grupo carbonilo $\nu_s\text{C}=\text{O}$, propia del aldehído, permitió inferir la formación del enlace imino, $\text{C}=\text{N}$. Otras bandas características del cinamaldehído y del producto obtenido se indican en la Tabla 1.

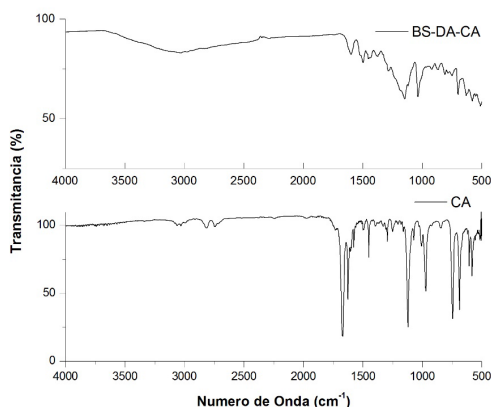


Figura 1. Espectro IR del CA y de la base de Schiff BS-DA-CA.

La banda de tensión $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ para la imina *BS-DA-CA*, esperada hacia 1650 cm^{-1} , en el espectro se asignó a la registrada a 1603.76 cm^{-1} , cuya menor frecuencia se explica por el efecto conjugado extendido de los grupos aromáticos [44]. La banda ancha de baja intensidad alrededor de 3400 cm^{-1} , se asignó a la vibración de estiramiento $\nu_{\text{O}-\text{H}}$ de los grupos hidroxilo, unidos al fenilo proveniente de la dopamina [45], característica de la tensión del O-H sin puente de hidrógeno.

El espectro IR se comparó con los resultados com-

putacionales DFT, como se indicó en la metodología, y se calculó con el método B3LYP y la base 6-311++G**, para la molécula que presentó la menor energía. Se empleó un factor de corrección de 0,964 [46] en las bandas IR (la geometría de esta molécula se puede encontrar en el material suplementario). Los resultados obtenidos y otras asignaciones se reportan en la Tabla 1. Al comparar los cálculos, se observó una total consistencia con los datos experimentales y las vibraciones asignadas.

Para el análisis del espectro UV, se tomó en cuenta que el cromóforo carbonilo del CA, en su estado basal, contiene cuatro electrones de valencia en los dos orbitales σ , un par de electrones en el orbital π y dos pares de electrones no enlazantes sobre el átomo de oxígeno. La presencia de éste con sus pares electrónicos libres, hace posible las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ y $n \rightarrow \pi^*$, cercanas a 150, 170 y 285 nm, respectivamente. Por su parte, es bien conocido, que el espectro de un anillo bencénico debe presentar tres bandas de absorción, que para este caso con CA corresponden a 184, 204 y 256 nm: α , ρ y β respectivamente [49].

En el espectro UV de la imina *BS-DA-CA*, Figura 2, se registró una banda de absorción intensa, cercana a los 235 nm, que se atribuyó a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$, debida a la deslocalización electrónica del anillo aromático del benceno proveniente del CA [50]. La banda de intensidad media, a 311 nm se atribuyó a la transición $n \rightarrow \sigma^*$ del grupo cromóforo formado por el heteroátomo nitrógeno, N, de la imina $\text{C}=\text{N}$, el cual tiene un par de electrones libre. La banda de baja intensidad, que se registró a 370 nm, se atribuyó a la transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ de los pares libres de los oxígenos y el anillo DA, al doble enlace $\text{C}=\text{N}$. Esta transición se observa con mayor claridad, en el diagrama de los orbitales resultantes del cálculo teórico, para la transición HOMO-LUMO (Figura 3). Si no hay solapamiento entre ambos orbitales, la probabilidad de que ocurra esta transición es baja y, al considerarla prohibida, se explica su baja intensidad. Las absorciones reportadas en la Tabla 2 para la imina *BS-DA-CA*, son características de grupos con electrones π deslocalizados y electrones libres.

Tabla 1. Bandas de IR Registradas y Calculadas para CA y BS-DA-CA

Vibraciones	IR registrado		IR calculado
	CA* (cm ⁻¹)	BS1-DA-CA (cm ⁻¹)	BS-DA-CA (cm ⁻¹) (DFT)
ν_{O-H}		~ 3400	3650
ν_{C-H} Aromático	3063.23(as) 3024.24(s)	3036.42 2975.05	3048 3041
δ_{C-H} Resonancia de fermi	2815.15 2743.03	2825	2851
δ_{C-H} Aromático	1980-1780	2090-1790	
$\nu_{C=O}$	1666.06		
$\nu_{C=N}$		1603.76	1628
$\nu_{C=C}$ Alqueno	1623.03		
$\nu_{C=C}$ Anillo aromático	1493.93	1498.43	1490
ν Aldehído	1449.69		
ν_{C-H} Imina		1437.49	1422
δ_{C-H} Alqueno trans	1296.96	1287.02	1316
ν_{C-O} α, β -aldehído insaturado	1118.78		
δ_{C-H} Anillo aromático		1030.47	
ν_{C-N-C}		1148.50	1131
δ_{C-H} Anillo arom. monosust. en el plano	750.30		1077
δ_{C-C} Alqueno, fuera del plano	971.51	916.52	985
		863.76	955
		809.96	831
		780.08	790
		750.18	766
$\delta_{C=C}$ Anillo arom. monosust. fuera del plano	693.06	698.68	
ν_{C-C} Anillo arom. fuera del plano			737

*Basado en Mohan Jag [47] y Omkant Jha et al [48].

La conjugación del anillo aromático proveniente del aldehído, CA, con un sustituyente que posee un enlace doble y un par electrónico solitario del grupo imino, C = N, y la presencia de los sustituyentes OH⁻ provenientes de la DA, que se comportan como un auxocromo, propiciaron un desplazamiento batocrómico de las bandas características del benceno libre, ya mencionadas, de 184-256 nm.

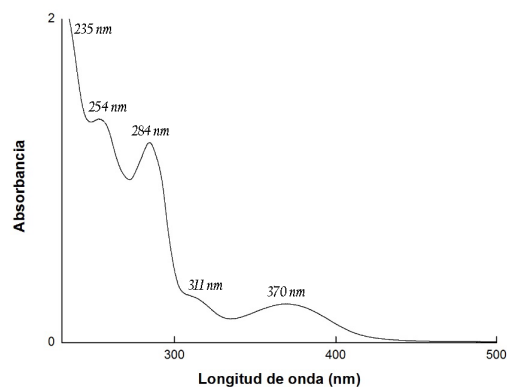


Figura 2. Espectro UV-Vis de la imina BS1-DA-CA.

Tabla 2. Bandas de absorción de BS-DA-CA en la región ultravioleta

Transición	BS-DA-DA		
	λ (nm)	Abs.	
$n \rightarrow \pi^*$ C = N	370	0.05	
$n \rightarrow \sigma^*$ C = N	311	0.07	
	Banda β	284	1.23
$\pi \rightarrow \pi^*$	Banda ρ	254	1.37
	Banda α	235	>2.0

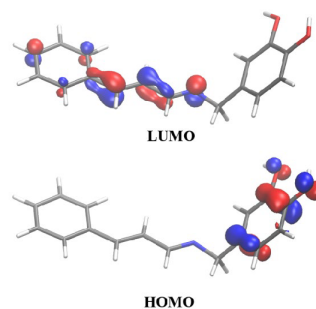


Figura 3. HOMO y LUMO, resultado del análisis de los orbitales de Kohn y Sham para la imina BS1-DA-CA.

De acuerdo con la discusión realizada, se infiere la formación de la Base de Schiff o imina, 4-(2-[(1E,2E)-3-fenilprop-2-en-1-iliden] amino)etil)benzeno-1,2-diol, BS-DA-CA (Figura 4), cuyo proceso químico se representa mediante la ecuación:

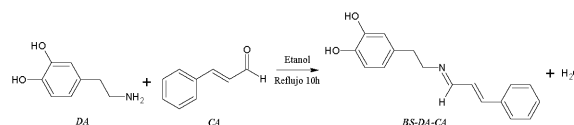


Figura 4. Reacción de obtención de la imina BS-DA-CA.

En general, en bases de Schiff con estructuras aromáticas, los anillos bencénicos confieren liposolubilidad a la molécula, aunque con la presencia de los grupos hidroxilo unidos directamente al anillo bencénico, como en el caso particular de la DA, esta tiende a disminuir [51]. La liposolubilidad es una característica deseable en moléculas con actividad antimicrobiana, dado que las moléculas se difunden con mayor rapidez a través de la membrana celular.

De otro lado, las iminas son consideradas especies de nitrógeno reactivo, por sus pares electrónicos solitarios, imprescindibles en la respiración mitocondrial, en reacciones enzimáticas redox y en el proceso fundamental de fotosíntesis [52]. Las características descritas y la estructura de la base de Schiff, permiten predecir posibles propiedades antimicrobianas, cuya comprobación podrá constituir los objetivos de futuros trabajos, con base en la funcionalidad de los reactivos, asociada a la versatilidad de las iminas.

4 Conclusiones

Se sintetizó una base de Schiff, BS-DA-CA, a partir de dopamina con cinamaldehído. La imina obtenida corresponde a un sólido de color amarillo, soluble en agua y en solventes orgánicos polares. El compuesto se caracterizó por espectroscopia IR, la cual evidenció la formación de la especie, principalmente por ausencia de la señal típica del grupo $C=O$ del aldehído, alrededor de 1600 cm^{-1} y el registro de una banda menos intensa a menor longitud de onda, 1590 cm^{-1} , asignada al grupo $C=N$. El espectro UV registró las bandas propias de los anillos aromáticos y del cromóforo $C=N$ de las iminas. Los resultados del análisis computacional, realizados con DTF, fueron congruentes con los resultados experimentales obtenidos en el espectro IR. El conjunto de los resultados y el análisis realizado, confirmamos que la base de Schiff sintetizada, corresponde a 4-(2-((1E,2E)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno)amino)etil)benzeno-1,2-diol.

Referencias

[1] C. Godoy-Alcántar, A. K. Yatsimirsky, and J. M. Lehn, "Structure-stability correlations for imine formation in aqueous solution," *Journal*

of Physical Organic Chemistry, vol. 18, pp. 979-985, 2005.

- [2] Y. Hijji, R. Rajan, H. B. Yahia, S. Mansour, A. Zarrouk, and I. Warad, "One-pot microwave-assisted synthesis of water-soluble pyran-2,4,5-triol glucose amine schiff base derivative: Xrd/hsa interactions, crystal structure, spectral, thermal and a DFT/TD-DFT," *Crystals*, vol. 11, pp. 1-14, 2021.
- [3] L. Zhao, S. Liu, Y. Cai, and J. Chen, "A New Synthesis of the Schiff Base Derived from 2, 3, 4-Trihydroxybenzaldehyde and 4-Aminobenzoic Acid via Airflow Grinding Technology," in *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2020.
- [4] D. S. Chauhan, M. A. J. Mazumder, M. A. Quraishi, K. R. Ansari, and R. K. Suleiman, "Microwave-assisted synthesis of a new Piperonal-Chitosan Schiff base as a bio-inspired corrosion inhibitor for oil-well acidizing," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 158, pp. 231-243, 2020.
- [5] M. T. Asadi, Susan; Mohammadi, Khosro, "Synthesis, characterization, and thermodynamics of some new unsymmetrical Schiff bases of salicylaldehyde with 3,4-diaminopyridine and their cobalt(III) complexes," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 122, pp. 676-681, 2014.
- [6] S. H. Rahaman, R. Ghosh, and B. K. Ghosh, "Heteromeric hydrogen bonded 2D supramolecule using heptacoordinated end-on azido bridged centrosymmetric dinuclear cadmium(II)Schiff base building block," *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 9, pp. 1011-1014, 2006.
- [7] A. B. K. Subhash B Junne, Sainath B Zangade, Saheb L Shinde, Yeshwant B Vibhute, "Synthesis and antibacterial activity of some new schiff bases and 2-Azetidinones containing iodohydroxy biphenyl moiety,"

- [8] B. Shipra and C. Sumitra, "Synthesis and Investigation of Antibacterial activity of Some Schiff bases," *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences (JCBPS)*, vol. 2, pp. 1176-1183, May-Jul 2012.
- [9] K.-R. Aggarwal-Nisha, Dureja-Prem, Rawat-Diwan S., "Schiff Bases as Potential Fungicides and Nitrification Inhibitors," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 57, pp. 8520-8525, 2009.
- [10] T. Aboul-Fadl, A. A. Radwan, M. I. Attia, A. Al-Dhfyhan, and H. A. Abdel-Aziz, "Schiff bases of indoline-2,3-dione (isatin) with potential antiproliferative activity," *Chemistry Central Journal*, vol. 6, p. 49, 2012.
- [11] S. Adsule, V. Barve, D. Chen, F. Ahmed, Q. P. Dou, S. Padhye, *et al.*, "Novel Schiff Base Copper Complexes of Quinoline-2 Carboxaldehyde as Proteasome Inhibitors in Human Prostate Cancer Cells," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 49, pp. 7242-7246, 2006.
- [12] J. Joseph and K. Nagashri, "Novel Copper-Based Therapeutic Agent for Anti-Inflammatory: Synthesis, Characterization, and Biochemical Activities of Copper(II) Complexes of Hydroxyflavone Schiff Bases," *Applied Biochemistry and Biotechnology*, vol. 167, pp. 1446-58, 2012.
- [13] U. Markandan, A. Ekamparam, and R. Rangappan., "Synthesis and spectral investigations of binuclear Schiff base metal complexes derived from 1, 5-diaminonaphthalene," *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences (JCBPS)*, vol. 2, pp. 677-682, 2012.
- [14] G. D. Yadav and M. S. Krishnan, "An Ecofriendly Catalytic Route for the Preparation of Perfumery Grade Methyl Anthranilate from Anthranilic Acid and Methanol," *Organic Process Research & Development*, vol. 2, pp. 86-95, 1998.
- [15] S. M. A. Hosseini and A. Azimi, "The inhibition effect of the new Schiff base, namely 2,2'-[bis-N(4-choloro benzaldimin)]-1,1'-dithio against mild steel corrosion," *Materials and Corrosion*, vol. 59, pp. 41-45, 2008.
- [16] F. K. Abbas Afkhami*, and Hamid Khan-mohammadi, "Spectrophotometric Determination of Complex Formation Constants Between a New Schiff Base and Some Transition Metals by Rank Annihilation Factor Analysis," *J. Chem. Eng.*, vol. 54, pp. 866-870, 2009.
- [17] R. Yan, P. G. Liu, Z. M. Zhang, X. Y. Fang, X. W. Zhang, J. L. Deng, *et al.*, "Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of Schiff bases derived from 4-methylsalicylic acid as potential immunosuppressive agents," *Medicinal Chemistry Research*, vol. 22, pp. 5707-5716, 2013.
- [18] R. R. L. Beltrán, "Síntesis, caracterización y actividad antibacteriana de complejos metálicos con bases de Schiff que contienen cefradina," Departamento de Química, UNIVERSIDAD DE ORIENTE, Cumaná - Venezuela, 2009.
- [19] K. Gangarapu, *Development of Isatin as CNS Agents: Anticonvulsant activity*. Germany: Anchor Academic Publishing, 2015.
- [20] M. Sirajuddin, N. Uddin, S. Ali, and M. N. Tahir, "Potential bioactive Schiff base compounds: Synthesis, characterization, X-ray structures, biological screenings and interaction with Salmon sperm DNA," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 116, pp. 111-121, 2013.
- [21] N. A. Illán-Cabeza, F. Hueso-Ureña, M. N. Moreno-Carretero, J. M. Martínez-Martos, and M. J. Ramírez-Expósito, "Synthesis, characterization and antiproliferative activity of metal complexes with the Schiff base derived from the condensation 1:2 of 2,6-diformyl-4-methylphenol and 5,6-diamino-1,3-dimethyluracil," *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 102, pp. 647-655, 2008.

- [22] K. C. Gupta and A. K. Sutar, "Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 252, pp. 1420-1450, 2008.
- [23] M. Lenz, N. Borlinghaus, L. Weinmann, and B. M. Nestl, "Recent advances in imine reductase-catalyzed reactions," *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, vol. 33, 2017.
- [24] S. Yu, J. Feng, T. Cai, and S. Liu, "Schiff Base Bridged Phenolic Diphenylamines for Highly Efficient and Superior Thermostable Lubricant Antioxidants," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 56, 2017.
- [25] M. D. Rudrapal, Biplab, "Chemistry and Biological Importance of Heterocyclic Schiff's Bases," *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, vol. 3, pp. 232-249, Jul-Sep2013 2013.
- [26] A. A. Al-Amiery, "Synthesis and antioxidant, antimicrobial evaluation, DFT studies of novel metal complexes derivate from Schiff base," *Res Chem Intermed*, vol. 38, pp. 745-759, 2012.
- [27] A. Kawashima, S. Shu, R. Takeda, A. Kawamura, T. Sato, H. Moriwaki, *et al.*, "Advanced asymmetric synthesis of (1R,2S)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid by alkylation/cyclization of newly designed axially chiral Ni(II) complex of glycine Schiff base," *Amino Acids*, vol. 48, pp. 973-986, 2016.
- [28] B. Bouzerafa, A. Ourari, D. Aggoun, R. Ruiz-Rosas, Y. Ouennoughi, and E. Moralon, "Novel nickel(II) and manganese(III) complexes with bidentate Schiff-base ligand: synthesis, spectral, thermogravimetry, electrochemical and electrocatalytic properties," *Research on Chemical Intermediates*, vol. 42, pp. 4839-4858, 2016.
- [29] R. Antony, S. T. D. Manickam, and S. Balakumar, "Cu(II), Co(II) and Ni(II) Complexes Installed on Functionalized Silica Surface for Hydrogen Peroxide Assisted Cyclohexane Oxidation," *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, vol. 27, pp. 418-426, 2017.
- [30] [30] M. Nikoorazm, A. Ghorbani-Choghmarani, and N. Noori, "Synthesis, characterization, and catalytic application of Cr and Mn Schiff base complexes immobilized on modified nanoporous MCM-41," *Research on Chemical Intermediates*, vol. 42, pp. 4621-4640, 2016.
- [31] A. G. Mahmoud, K. T. Mahmudov, M. F. C. Guedes Da Silva, and A. J. L. Pombeiro, "Reaction of sodium 2-(2-(2,4-dioxopentan-3-ylidene)hydrazinyl) benzenesulfonate with ethylenediamine on Cu(ii) and Ni(ii) centres: Efficient Cu(ii) homogeneous catalysts for cyanosilylation of aldehydes," *RSC Advances*, vol. 6, pp. 54263-54269, 2016.
- [32] S. Chumillas, M. C. Figueiredo, V. Climent, and J. M. Feliu, "Study of dopamine reactivity on platinum single crystal electrode surfaces," *Electrochimica Acta*, vol. 109, pp. 577-586, 2013.
- [33] O. Kocyigit, "A novel Schiff base bearing dopamine groups with tripodal structure. Synthesis and its salen/salophen-bridged Fe/Cr(III) capped complexes," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1034, pp. 69-74, 2013.
- [34] M. H. Amir Adabiardakani, Hadi Kargar, "Cinnamaldehyde Schiff Base Derivatives: A Short Review," *World Applied Programming*, vol. 2, pp. 472-476, 2012.
- [35] S. Shreaz, R. A. Shiekh, V. Raja, W. A. Wani, and J. M. Behbehani, "Impaired ergosterol biosynthesis mediated fungicidal activity of Co(II) complex with ligand derived from cinnamaldehyde," *Chemico-Biological Interactions*, vol. 247, pp. 64-74, 2016.
- [36] R. Quevedo, C. Díaz-Oviedo, and Y. Quevedo-Acosta, "Role of hydroxyl groups on the aromatic ring in the reactivity and selectivity of

- the reaction of β -phenylethylamines with non-enolizable aldehydes," *Research on Chemical Intermediates*, vol. 41, pp. 9835-9843, 2015.
- [37] S. Chigurupati, M. Selvaraj, V. Mani, J. I. Mohammad, K. K. Selvarajan, S. S. Akhtar, *et al.*, "Synthesis of azomethines derived from cinnamaldehyde and vanillin: in vitro acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and insilico molecular docking studies," *Medicinal Chemistry Research*, vol. 27, pp. 807-816, 2018.
- [38] I. Khan, M. Shahid, and D. Kabir ud, "Kinetics of the complex formation of chromium(III) with L-hydroxyproline. Mechanistic difference between hexaaquachromium(III) ion and pentaquahydroxochromium(III) ions in their complexation," *Transition Metal Chemistry*, vol. 12, pp. 393-397, 1987.
- [39] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, *et al.*, "Gaussian 16 Rev. C.01," ed. Wallingford, CT, 2016.
- [40] H. P. Ebrahimi, J. S. Hadi, Z. A. Abdulnabi, and Z. Bolandnazar, "Spectroscopic, thermal analysis and DFT computational studies of salen-type Schiff base complexes," *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, vol. 117, pp. 485-92, Jan 3 2014.
- [41] D. A. Case, H. M. Aktulga, K. Belfon, I. Y. Ben-Shalom, S. R. Brozell, D. S. Cerutti, *et al.*, "Amber 2021," ed. San Francisco: University of California, 2021.
- [42] Y. Ma, B. Fan, T. Zhou, H. Hao, B. Yang, and H. Sun, "Molecular assembly between weak crosslinking cyclodextrin polymer and Trans-cinnamaldehyde for corrosion inhibition towards mild steel in 3.5% NaCl solution: Experimental and theoretical studies," *Polymers*, vol. 11, 2019.
- [43] M. G. Prakash, R. Mahalakshmy, K. R. Krishnamurthy, and B. Viswanathan, "Selective hydrogenation of cinnamaldehyde on nickel nanoparticles supported on titania: Role of catalyst preparation methods," *Catalysis Science and Technology*, vol. 5, pp. 3313-3321, 2015.
- [44] A. B. K. Subhash B. Junne, Sainath B. Zangade, Saheb L. Shinde, Yeshwant B. Vibhute, "Synthesis and antibacterial activity of some new schiff bases and 2-Azetidinones containing iodohydroxy biphenyl moiety," *International Multidisciplinary Research Journal*, vol. 2, pp. 44-47, 2012.
- [45] A. Lagutschenkov, J. Langer, G. Berden, J. Oomens, and O. Dopfer, "Infrared spectra of protonated neurotransmitters: dopamine," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 13, pp. 2815-2823, 2011.
- [46] A. L. Nicely, D. J. Miller, and J. M. Lisy, "Charge and Temperature Dependence of Biomolecule Conformations: K+Tryptamine(H₂O)_{n=0-1}Arm=0-1 Cluster Ions," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 131, pp. 6314-6315, 2009.
- [47] J. Mohan, *Organic Spectroscopy: Principles and Applications*, Second ed. India: Alpha Science International Ltd., 2004.
- [48] O. Jha, T. K. Yadav, and R. A. Yadav, "Structural and vibrational study of a neurotransmitter molecule: Dopamine [4-(2-aminoethyl) benzene-1,2-diol]," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 189, pp. 473-484, 2018.
- [49] R. T. Conley, *Espectroscopia Infrarroja*, Primera Edición ed. Madrid: Editorial Ihambra S. A., 1979.
- [50] C. Hernandez T and R. G. E. Morales, "Bridge effect in charge-transfer photoconduction channels. 1. Aromatic carbonyl compounds," *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 97, pp. 11649-11651, 1993.
- [51] W. O. Foye, *Principles of Medicinal Chemistry*, Lea & Febiger ed. United States of America, 1989.

[52] P. Kovacic, R. S. Pozos, R. Somanathan, N. Shangari, and P. J. O'Brien, "Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: Focus on electron transfer, free

radicals, and structure-activity relationships," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 12, pp. 2601-2623, 2005.