

سنتز مشتقات جدید بنزیل ایمیدازولیل هیدانتوئین به عنوان ضد صرع

*دکتر فرزین هادی زاده، دکتر مهدی کریمی نوغابی

*دانشکده داروسازی و پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

به منظور مطالعه اثر حاصل از جایجایی حلقه اروماتیک فنیل با حلقه هتروسیکل ایمیدازول در داروی ضد تشنج، اتوتوئین اقسام به سنتز مشتقات بنزیل ایمیدازولیل هیدانتوئین گردید. در ابتدا با استفاده از دی هیدروکسی استن و بنزیل آمین هیدروکلراید، ترکیب ۵- هیدروکسی متیل -۱- فنیل متیل -۲- (۳ H) - ایمیدازولین تیون [۱] سنتز گردید. سپس توسط الکیل ها لیدها، الکیل شد. با اکسیداسیون مشتق ۱- بنزیل -۲- الکیل تیو -۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول [۲] حاصله، توسط دی اکسید منگنز، مشتقات ۱- بنزیل -۲- الکیل تیو -۵- فرمیل ایمیدازول [۳] بدست آمدند. در نهایت هر یک از مشتقات آلدئیدی [۳] طی واکنش بوشرر با استفاده از کربنات آمونیوم و سیانیدسدیم به مشتقات ۵- (۱- بنزیل -۲- الکیل تیو -۵- ایمیدازولیل) ایمیدازولین -۴،۲- دی ان [۴] تبدیل گردید.

کلمات کلیدی: ضد صرع، هیدانتوئین، بنزیل ایمیدازولیل

مقدمه

تاکنون ترکیبات ضد تشنج زیادی با تغییر استخلافها روی حلقه هیدانتوئین ساخته شده است. در هیچ یک حلقه هتروسیکل به عنوان استخلاف در موقعیت C₅ واقع نشده است (۲). براین اساس، در این مقاله حلقه هتروسیکل ایمیدازول بعنوان استخلاف موقعیت C₅ حلقه هیدانتوئین انتخاب شد.

جدول ۱: ساختمان شیمیایی داروهای مهم ضد تشنج از دسته هیدانتوئین ها



نام	R _۳	R _۵
فنی توئین	H-	C ₆ H ₅ -
مفنی توئین	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -
اتوتوئین	C ₂ H ₅ -	H-
نیروانول	H-	C ₆ H ₅ -

هیدانتوئین ها وابسته ساختمان باریتوراتها هستند که فاقد ۶- اکسومی باشند. این ترکیبات روی صرع ژانرالیزه تونیک -- کلونیک بیشتر از صرع غایب موثر هستند. این تمایل مربوط به فعالیت ذاتی حلقه هیدانتوئین نیست. تمام ترکیبات با فعالیت بالینی مفید دارای استخلاف آریل در موقعیت C₅ حلقه هیدانتوئین می باشند (۴). از مهمترین داروهای پرمصرف این دسته، فنی توئین، مفنی توئین و اتوتوئین را می توان نام برد (جدول ۱). پوپارت و همکارانش با بررسی یک سری از آنالوگهای فنی توئین با اثر ضد تشنجی که در آنها پیوند هیدروژنی یک فاکتور اساسی جهت دارا بودن فعالیت ضد تشنجی فنی توئین می باشد و برای آنکه حلقه هیدانتوئین بتواند با رسپتور پیوند هیدروژنی تشکیل دهد، وجود گروه کربونیل در موقعیت C₂ و NH در موقعیت ۳ لازم است. نیروانول (جدول ۱) متابولیت فنی توئین می باشد که در موقعیت ۳ حلقه هیدانتوئین فاقد استخلاف و بصورت NH است، لذا قدرت اثر بالایی دارد (۴ و ۲).

مواد و روش کار

مواد و دستگاهها: تمام مواد و حلالهای مورد استفاده از منابع تجاری داخلی و خارجی تهیه شدند و همگی از درجه سنتزی بودند. نقاط ذوب به کمک دستگاه نقطه ذوب کاپیلری الکتروترمال اندازه گیری شد و تصحیح نشده است. طیف های مادون قرمز توسط دستگاه اسپکترومتر پرکین مدل پاراگن ۱۰۰۰ گرفته شد و طیف پروتون توسط دستگاه طیف سنج رزونانس مغناطیسی هسته ای بروکر AC80 گرفته شد.

روش کار: در ابتدا با استفاده از دی هیدروکسی استن و بنزیل آمین هیدروکلراید، ترکیب ۵- هیدروکسی متیل -۱- فنیل متیل -۲- (۳ II) ایمیدازولین تیون [۱] سنتز گردید و سپس توسط الکیل ها لیدها، الکیل شد. با اکسیداسیون مشتق ۱- بنزیل -۲- الکیل تیو -۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول [۲] حاصله، توسط دی اکسید منگنز، مشتقات ۱- بنزیل -۲- الکیل تیو -۵- فرمیل ایمیدازول [۳] به دست آمدند. از واکنش ۱- بنزیل -۲- الکیل تیو -۵- فرمیل ایمیدازول [۳] با ترکیبات آمونیوم و سیانیدسدم (۳) به نسبت مولی بترتیب ۲:۳:۱ به روش یوشور (۸.۷) ترکیبات نهایی ۵- (۱- بنزیل -۲- الکیل تیو -۵- ایمیدازولیل) ایمیدازولین -۴،۲- دی ان [۴] به دست آمدند (شکل ۱).

سنتر ۵- هیدروکسی متیل -۱- فنیل متیل -۲- (۳ II) ایمیدازولین تیون [۱]

۱۶ گرم (۱۷۵ میلی مول بر پایه مونومر) دیمر دی هیدروکسی استن، ۲۵/۸۷ گرم (۲۶۲/۵ میلی مول) پتاسیم تیوسیانات و ۳۵/۸۷ گرم بنزیل آمین هیدروکلراید (۲۵۰ میلی مول) به محلول درحال به هم خوردن ۲۰ میلی لیتر استیک اسید گلاسیال و ۲۵۰ میلی لیتر ۱- بوتانول اضافه گردید. سوسپانسیون سفید رنگ حاصل به مدت ۷۰ ساعت به هم خورد. پس از افزودن ۲۵ میلی لیتر آب مخلوط حاصل صاف گردید. رسوب ابتدا با ۱۰۰ میلی لیتر آب و سپس با ۱۰۰ میلی لیتر اتر شسته شد. پس از خشک شدن ۳۱/۹ گرم (۱۴۵ میلی مول) ۵- هیدروکسی متیل -۱- فنیل متیل -۲- (۳ II) ایمیدازولین تیون [۱] بدست آمد.

بازده: ۸۲ درصد

نقطه ذوب: ۲۱۹-۲۱۷ °C

طیف مادون قرمز

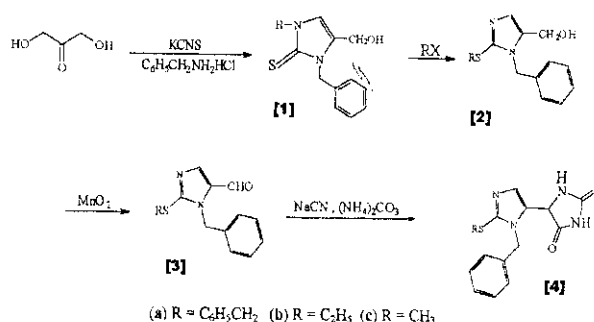
IR(KBr): ۳۱۱۵(OH), ۱۲۹۰ cm⁻¹ (C-O)

طیف پروتون

¹H-NMR (DMSO-d₆): ۱۰/۳ (bs, 1H, NH), ۷/۴۶ - ۷/۰۷ (m, 5H, arom), ۶/۷ (s, 1H, H-C₄ imidazole), ۵/۳(s, 3H, CH₂N, OH), ۲/۹۱ ppm (s, 2H, CH₂O)

سنتر ۱- بنزیل -۲- بنزیل تیو -۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول [۲a]

به مخلوط درحال به هم خوردن ۱۰ گرم (۴۵/۵ میلی مول) از [۱] در ۴۵۰ میلی لیتر متانول ۵۰ میلی لیتر سود نرمال اضافه شد. مخلوط حاصل به مدت ۱۰ دقیقه به هم خورد تا کاملاً شفاف شد. ۵ میلی لیتر بنزیل کلراید (۴۴/۵ میلی مول) قطره قطره به آرامی به محلول اضافه شد. سپس به مدت یک شب به هم خورد. پس از تقطیر متانول در خلاء به باقیمانده ۲۰۰ میلی لیتر آب اضافه شد و سه بار هر بار با ۱۰۰ میلی لیتر کلروفرم استخراج گردید. ۱۲/۷ گرم (۴۱ میلی مول) ۱-



شکل ۱: شمای سنتز ترکیبات نهایی

اضافه شد. مخلوط حاصل به مدت ۱۰ دقیقه به هم خورد تا کاملاً شفاف شد. ۳ میلی لیتر (۴۷/۸ میلی مول) متیل یدید قطره قطره به آرامی به محلول اضافه شد. سپس به مدت یک شب به هم خورد. پس از تقطیر متانول در خلاء به باقیمانده ۲۰۰ میلی لیتر آب اضافه شد و سه بار هر بار با ۱۰۰ میلی لیتر کلروفرم استخراج گردید. ۸ گرم (۳۴/۱ میلی مول) ۱- بنزیل-۲- متیل تیو-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول [۲c] به دست آمد.

بازده: ۷۵ درصد

نقطه ذوب: ۱۰۵-۱۰۳ °C (اتیل استات)

طیف مادون قرمز:

IR(KBr): ۳۲۰۰ cm⁻¹ (OH)

طیف پروتون:

¹H-NMR (CDCl₃): ۷/۳۸-۶/۹۹ (m, 6H, arom, H-C₄ imidazole), ۵/۲۸ (s, 2H, CH₂ N), ۴/۴۵ (s, 2H, CH₂ O), ۳/۵ (s, 3H, CH₃S).

سنتر ۱- بنزیل-۲- بنزیل تیو-۵- فرمیل ایمیدازول [۳a] ۵ گرم (۱۶/۱ میلی مول) از [۲a] و ۱۲/۵ گرم (۱۴۳/۷۵ میلی مول) دی اکسید منگنز در ۳۰ میلی لیتر کلروفرم به مدت یک شب رفلو شد. مخلوط حاصل روی خاک دیاتومه صاف شد. پس از تقطیر کلروفرم در خلاء ۴/۲۵ گرم (۱۳/۸ میلی مول) ۱- بنزیل-۲- بنزیل تیو-۵- فرمیل ایمیدازول [۳a] به دست آمد.

بازده: ۸۵ درصد

نقطه ذوب: ۶۸-۶۶ °C (اتر)

طیف مادون قرمز:

IR(KBr): ۱۶۶۸ cm⁻¹ (C=O)

طیف پروتون:

¹H-NMR (CDCl₃): ۹/۵ (s, 1H, CHO), ۷/۷۳ (s, 1H, H-C₄ imidazole), ۷/۳۲-۶/۹۷ (m, 10H, arom), ۵/۳۶ (s, 2H, CH₂ N), ۴/۴۲ ppm (s, 2H, CH₂S).

سنتر ۱- بنزیل-۲- اتیل تیو-۵- فرمیل ایمیدازول [۳b] ۵ گرم (۲۰/۱۵ میلی مول) از [۲b] و ۱۲/۵ گرم (۱۴۳/۷۵ میلی مول) دی اکسید منگنز در ۳۰ میلی لیتر کلروفرم به مدت یک شب رفلو شد. مخلوط حاصل روی خاک

بنزیل-۲- بنزیل تیو-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول [۲a] به دست آمد.

بازده: ۹۰ درصد

نقطه ذوب: ۱۱۰-۱۰۸ °C (اتیل استات)

طیف مادون قرمز:

IR (KBr): ۳۲۱۴ cm⁻¹ (OH)

طیف پروتون:

¹H-NMR (CDCl₃): ۷/۴-۶/۸۱ (m, 11H, H-arom, H-C₄ imidazole), ۵ (s, 2H, CH₂N), ۴/۳۸ (s, 2H, CH₂S), ۴/۱۲ ppm (s, 2H, CH₂O)

سنتر ۱- بنزیل-۲- اتیل تیو-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول [۲b]

به مخلوط در حال به هم خوردن ۱۰ گرم (۴۵/۵ میلی مول) از [۱] در ۴۵۰ میلی لیتر متانول ۵۰ میلی لیتر سود نرمال اضافه شد. مخلوط حاصل به مدت ۱۰ دقیقه به هم خورد تا کاملاً شفاف شد. ۴ میلی لیتر (۴۸ میلی مول) اتیل یدید قطره قطره به آرامی به محلول اضافه شد. سپس به مدت یک شب به هم خورد. پس از تقطیر متانول در خلاء به باقیمانده ۲۰۰ میلی لیتر آب اضافه شد و سه بار هر بار با ۱۰۰ میلی لیتر کلروفرم استخراج گردید. ۸/۸ گرم (۳۵/۴۹ میلی مول) ۱- بنزیل-۲- اتیل تیو-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول [۲b] (اتیل استات) به دست آمد.

بازده: ۷۸ درصد

نقطه ذوب: ۱۰۶-۱۰۳ °C (اتیل استات)

طیف مادون قرمز:

IR (KBr): ۳۱۱۰ cm⁻¹ (OH)

طیف پروتون:

¹H-NMR (CD₃OD): ۷/۶۳-۷/۰۷ (m, 6H, arom, H-C₄ imidazole), ۵/۵۸ (s, 2H, CH₂ N), ۴/۶۳ (s, 2H, CH₂ O), ۳/۷۰ (q, 2H, CH₂S, J= ۸ Hz), ۱/۳۹ ppm (t, 3H, CH₃, J= ۸ Hz)

سنتر ۱- بنزیل-۲- متیل تیو-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول [۲c]

به مخلوط در حال به هم خوردن ۱۰ گرم (۴۵/۵ میلی مول) از [۱] در ۴۵۰ میلی لیتر متانول ۵۰ میلی لیتر سود نرمال

مغناطیسی تا انحلال همزه شد. سپس ۴۶۲ میلی گرم (۱/۵) میلی مول) از [۳a] به محلول فوق اضافه شد. پس از اتصال بالون به مبرد، محلول در حمام روغن °C ۵۸-۶۰ ضمن همزدن مداوم به مدت ۱۲ ساعت باقی ماند. در طی این مدت رنگ محلول به تدریج زرد متمایل به قهوه ای شد. محلول حاصله تا دو سوم حجم اولیه اش، حذف حلال شد. ضمن حذف حلال، رسوب زرد اندکی متمایل به قهوه ای در ته بالون تشکیل شد. رسوب حاصل به کمک قیف بوختر و کاغذ صافی واتمن شماره ۴۰ جمع آوری شد. پس از خالص سازی با انحلال در اتانول ۹۶ درجه، مقدار ۳۳۷/۳ میلی گرم (۰/۹۴ میلی مول) ۵-۱ بنزیل-۲-بنزیل تیو-۵-ایمیدازولیل (ایمیدازولین-۴،۲-دی ان [۴a] بدست آمد.

بازده: ۶۸ درصد

نقطه ذوب: °C ۲۰۹-۲۱۰

طیف مادون قرمز:

IR (KBr): ۳۴۱۶ (NH), ۱۷۲۰ cm⁻¹ (C=O)

طیف پروتون:

¹H-NMR(CD₃OD): ۷/۲۷-۶/۷۷ (m, 1H, arom, H₄-imidazole), ۵/۸۵(s, 2H, CH₂ N), ۵/۰۶ (s, 1H, H₃-Hydantoin), ۴/۱ ppm (s, 2H, CH₂).

سنتز ۵- (۱- بنزیل-۲-اتیل تیو-۵-ایمیدازولیل) ایمیدازولین-۴،۲-دی ان [۴b]

مطابقت روش شرح داده شد برای [۴a] از ۷۳۸ میلی گرم

(۳ میلی مول) [۳b] ۳۳۲ میلی گرم (۱/۰۵ میلی مول) [۴b]

بدست آمد.

بازده: ۳۵ درصد

نقطه ذوب: °C ۲۱۹-۲۲۱

طیف مادون قرمز:

IR(KBr): ۳۳۹۵(NH), ۱۷۱۰ cm⁻¹ (C=O)

طیف پروتون:

¹H-NMR (CD₃OD): ۷/۳۹-۶/۸۹ (m, 6H, arom, H₄-imidazole), ۵/۷۷ (s, 2H, CH₂ N), ۳/۲(q, 2H, CH₂ S, J= ۷/۰ Hz), ۴/۱ ppm (t, 3H, CH₃, J= ۷/۰ Hz).

دیاتومه صاف شد. پس از تقطیر کلروفرم در خلاء ۴ گرم (۱۶/۳ میلی مول) ۱- بنزیل-۲-اتیل تیو-۵-فرمیل ایمیدازول [۳b] به دست آمد.

بازده: ۸۰ درصد

نقطه ذوب: °C ۴۴-۴۵ (اتر)

طیف مادون قرمز:

IR(KBr): ۱۶۶۱ cm⁻¹ (C=O)

طیف پروتون:

¹H-NMR (CDCl₃): ۹/۶ (s, 1H, CHO) ۷/۷۸ (s, 1H, H-C₄ imidazole), ۷/۴۶- ۷/۰۴ (m, 5H, arom), ۵/۴۹ (s, 2H, CH₂N), ۳/۲۷(q, 2H, CH₂S, J=۸ Hz), ۱/۳۹ (t, 3H, CH₃, J=۸ Hz)

سنتز ۱- بنزیل-۲- متیل تیو-۵- فرمیل ایمیدازول [۳c]

۵گرم (۲۱/۳۵ میلی مول) از [۲c] و ۱۲/۵ گرم

(۱۴۳/۷۵ میلی مول) دی اکسید منگنز در ۳۰ میلی لیتر

کلروفرم به مدت یک شب رفلو شد. مخلوط حاصل روی خاک

دیاتومه صاف شد. پس از تقطیر کلروفرم در خلاء ۴ گرم

(۱۷/۲ میلی مول) ۱- بنزیل-۲-اتیل تیو-۵-فرمیل

ایمیدازول [۳c] به دست آمد.

بازده: ۸۰ درصد

نقطه ذوب: °C ۸۷-۸۹ (اتیل استات)

طیف مادون قرمز:

IR(KBr): ۱۶۶۱ cm⁻¹ (C=O)

طیف پروتون:

¹H-NMR (CDCl₃): ۹/۶ (s, 1H, CHO) ۷/۷۶ (s, 1H H-C₄ imidazole) ۷/۴۶- ۷/۰۴ (m, 5H, arom), ۵/۴۹(s, 2H, CH₂N), ۲/۶۸(s, 3H, CH₃S)

سنتز ۵- (۱- بنزیل-۲- بنزیل تیو-۵- ایمیدازولیل)

ایمیدازولین-۴،۲-دی ان [۴a]

۵۰ میلی لیتر اتانول ۵۰درصد داخل بالون ته گردی ریخته

شد. بالون به زیر هود منتقل و داخل حمام روغن

°C ۵۸-۶۰ قرار داده شد. دماسنجی جهت کنترل دما کنار

حمام روغن به همراه مبرد نصب شد. ۱۴۷ میلی گرم (۳ میلی

مول) سیانید سدیم و ۴۳۲ میلی گرم (۴/۵ میلی مول) کربنات

آمونیم به اتانول اضافه شد، مخلوط حاصل با کمک هزن

مشابه اتوتوئین داشته باشند. نتایج آزمون های فارماکولوژیک بطور جداگانه منتشر خواهد شد.

تقدیر و تشکر

این مقاله به پشتوانه مالی شورای محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام پذیرفت. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی و اعضا محترم شورای پژوهشی دانشگاه صمیمانه تشکر می شود.

Reference

1. Bromne T. R. and Szabo G. K., 1989, A pharmacokinetic rationale for three times daily administration of ethotoin (peganone), *J. Clin. Pharmacol.*, 29: 270-1.
2. Edafiogho J. O. and Scott K. R., Anticonvulsants, In: Wolff M. E. (ed), *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5th Ed., Vol. 3, John Wiley and Sons, Washington, 1996, 179-188.
3. Henze H. R. and Speer R. J., 1942, Identification of carbonyl compounds through conversion into hydantions, *J. Am. Chem. Soc.*, 64: 522.
4. Isaacson E. I., Central nervous system depressants, In: Delgado J. N., and Remers W. A., (eds), *Text book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 10th Ed., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998, 456-458.
5. McNamara J. O., Drugs effective in the therapy of epilepsies, In: Hardman J. G. and Limbird L. E. (eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 20th Ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2001, 521-547.
6. Parfitt K. (ed), *Antiepileptics in Martindale, The complete Drug Reference*, 32 Ed., 1999, 335-366.
7. Shafiee A. and Hadizadeh F., 1997, Syntheses of substituted pyrrolo [2, 3- d] imidazoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 34: 549-550.
8. Vida J. A., Anticonvulsants, In: Foye W. O., Lemke T. L. and Williams D. A., (eds), *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th Ed., Williams and Wilkinss, Philadelphia, 1995, 182-192.

سنتز ۵- (۱- بنزیل -۲- متیل تیو- ۵- ایمیدازولیل) ایمیدازولین-۴،۲- دی ان [۴c]

مطابق روش شرح داده شده برای [۴a] از ۳۴۸ میلی گرم (۱/۵ میلی مول) [۳c]، ۱۵۱ میلی گرم (۰/۵ میلی مول) [۴c] به دست آمد.

بازده: ۳۳ درصد

نقطه ذوب: ۲۲۴-۲۲۵ °C

طیف مادون قرمز:

IR (KBr): ۳۳۹۵(NH), ۱۶۸۱cm⁻¹(C=O)

طیف پروتون

¹H-NMR (CD₃OD): ۷/۵۲-۷/۱۳ (m, 6H, arom, H₄-imidazole), ۵/۶ (s, 2H, CH₂ N), ۵/۳۵ (s, 1H, H₅-Hydantoin), ۲/۶۹ ppm (s, 3H, CH₃)

بحث و نتیجه گیری

داروی اتوتوئین (جدول ۱) در بدن طی متابولیسم به متابولیت فعال N- دآلکیل تبدیل می شود (۱). ترکیبات سنتز شده ۴a-c به لحاظ ساختمانی آنالوگهای متابولیت فعال اتوتوئین هستند که در آن حلقه فنیل برای اولین بار به توسط حلقه هتروسیکل ایمیدازول جایگزین شده است. نظر به قطبی بودن حلقه ایمیدازول در مقایسه با حلقه فنیل و به خاطر آنکه این ترکیبات جهت موثر بودن می بایست از سد خونی مغزی عبور کنند برای جبران نقصان حلالیت در چربی از استخلاف بنزیل در موقعیت یک حلقه ایمیدازول استفاده شد.

اثرات فارماکولوژیک داروی اتوتوئین با قدرت اثر کمتر مشابه فنی توئین (جدول ۱) می باشد. لیکن سمیت آن کمتر است. فنی توئین عوارض سمی متنوعی دارد که به طرز تجویز مدت مصرف و میزان دوز مصرفی آن بستگی دارد (۵، ۶). امید است ترکیبات سنتز شده ۴a-c در آزمون فارماکولوژیک اثراتی