

بهبود سازی سنتز ۱- آلکیل ایمیدازولها

*دکتر صغری خواب نادیده، دکتر زهرا رضائی، دکتر فرزین دلیلی، دکتر لیلا شجاعت

*گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان فارس

خلاصه

اخیراً اثرات بیولوژیکی زیادی از ۱-آلکیل ایمیدازولها به اثبات رسیده است. اگر چه سنتز این ترکیبات پروسه پیچیده ای ندارد اما تخلیص آنها کار ساده ای نیست. این ترکیبات معمولاً در حلال بزن سنتز و به روش تقطیر در خلاء خالص می شوند که با توجه به نقطه جوش بالای آنها نیاز به خلاء بسیار قوی می باشد که گاهی مشکلاتی را به همراه دارد. در این مطالعه سعی بر این است که این مشتقات را در حلال با سمیت کمتر سنتز و به روش ساده ستون کروماتوگرافی خالص کرد. در این صورت می توان روش سنتز ترکیبات فوق را به عنوان مواد اولیه دارویی بهبود کرد و راندمان واکنش را بالا برد.

در این مطالعه از واکنش بین ایمیدازول و بروموآلکانها با تکنیک انتقال فاز، آلکیل ایمیدازولها در محیط قلبایی سنتز و با حلال آلی استخراج شدند. کاتالیست انتقال فاز يك نمك آمونیوم کواترنر بود. ۱۴ آلکیل ایمیدازول با ریشه های اتیل، پروپیل، بوتیل، هگزیل، هپتیل، اکتیل، نونیل، دسیل، اندسیل، دودسیل، تری دسیل، تترا دسیل، هگزا دسیل و اکتا دسیل سنتز شدند. تمام این ترکیبات به روش ستون کروماتوگرافی خالص شدند و ساختمان شیمیایی آنها با روشهای طیف سنجی IR و NMR و Mass مورد تأیید قرار گرفت. با طولانی تر شدن زنجیره آلکیل در آلکیل ایمیدازولها نقطه جوش نیز بالا می رود که برای تخلیص آنها به روش تقطیر در خلاء باید خلاء قوی برقرار کرد. این مسئله هم احتیاج به امکانات آزمایشگاهی پیشرفته ای داشته و هم بازده پایینی دارد. در اینجا مشتقات فوق به روش ستون کروماتوگرافی خالص شدند و نتایج شناسایی این ترکیبات به روشهای طیف سنجی حاکی از مؤثر بودن این روش می باشد. همچنین جهت سنتز ترکیبات فوق به جای بزن از تولوئن استفاده شد که سمیت آن بسیار کمتر است. کلمات کلیدی: آلکیل هالید، ایمیدازول، کروماتوگرافی.

مقدمه

ایمیدازول تمایل زیادی برای واکنشهای شیمیایی دارد، از این خاصیت آن برای سنتز مشتقات ایمیدازول استفاده می شود (۱۰). در این مطالعه قصد بر این است که روش مناسبی برای سنتز آلکیل ایمیدازولها با راندمان بالا انتخاب شود. این ترکیبات يك گروه آلکیل روی ازت شماره ۱ ایمیدازول دارند که این گروه آلکیل می تواند از ریشه های سبک مثل اتیل (C_2H_5 -) تا ریشه های سنگین مثل اکتا دسیل ($C_{18}H_{37}$ -) متغیر باشد (شکل ۱) (۱۳).

معمولاً برای سنتز آلکیل ایمیدازولها واکنش ساده ای بین ایمیدازول و هالوآلکانها در حلالهای آپروتیک مثل بزن انجام و سپس با قلبایی کردن محیط و استخراج توسط حلال، محصول را جدا نموده و در نهایت با تقطیر در خلاء آن را خالص می کنند. کاتالیست انتقال فاز (PTC) استفاده می شود و سعی بر این است که بزن را با تولوئن که سمیت کمتری دارد، جایگزین کرد (۱۰). کاتالیستهای انتقال فاز در مواردی که مواد اولیه يك واکنش نمی توانند با هم مجاور شوند، استفاده می گردند (۱۲). این کاتالیزورها در واقع تسریع کننده واکنشهایی هستند که به علت عدم همژنیسیته مواد اولیه سرعتشان کند است (۶). این مشکل به خصوص در مورد واکنشهای استخلافی نوکلئوفیلی وجود دارد، چون در این گونه واکنشها سوبسترا در آب و سایر حلالهای پلار نامحلول است در حالی که نوکلئوفیل يك آنیون محلول در آب و نامحلول در حلالهای آلی است و غلظت

رابطه بین فعالیت بیولوژیکی و ساختمان شیمیایی اهمیت خاصی دارد. در این خصوص معمولاً اثر یک گروه استخلاف شده به عنوان یک پارامتر فیزیکوشیمیایی که مبین خاصیت هیدروفوبیک، الکترونی و خصوصیات فضایی می باشد، مورد بحث قرار می گیرد. با استفاده از نتایج موجود از آریل ایمیدازولها می توان آلکیل ایمیدازولها را نیز بررسی کرد. مطالعات نشان می دهد که آریل ایمیدازولها با تأثیر بر روی آنزیمهای میکروزومال کبد از اکسیداسیون داروها جلوگیری می کنند. آلکیل ایمیدازولها نیز بسته به نوع گروه آلکیل می توانند اثرات آریل ایمیدازولها را از خود نشان دهند (۱۳). امروزه ثابت شده است که مشتقاتی از ایمیدازول که روی ازت استخلاف دارند، مهار کننده های قوی برای سیتوکروم P-450 می باشند (۳).

آلکیل ایمیدازولها معمولاً به روش تقطیر در خلاء خالص می شوند، این روش ضمن اینکه به امکانات مجهز آزمایشگاهی نیاز دارد، راندمان پائینی دارد. آلکیل ایمیدازولها ترکیباتی هستند با نقطه جوش بالا که با طولانی تر شدن زنجیره آلکیل نقطه جوش بالاتر نیز می رود. لذا تقطیر مشتقات سنگین این ترکیبات نیاز به خلاء شدید دارد و این امر مشکلات و خطراتی را در پی خواهد داشت. لذا با توجه به اثرات متنوعی که آلکیل ایمیدازولها دارند و اهمیتی که این ترکیبات می توانند در درمان بیماریهای مختلف داشته باشند در این مطالعه بر آن شدیم که سنتز و تخلیص آنها را مورد بررسی قرار داده و روش ساده تری برای تخلیص آنها به کار گیریم تا به این ترتیب گامی در جهت بهینه سازی تهیه مواد اولیه دارویی برداشته باشیم.

روش و مواد کار

مواد شیمیایی و حلالهای مورد استفاده از شرکت Merck آلمان خریداری شد. دستگاههای IR, NMR و Mass مورد استفاده به ترتیب از نوع Bruker AW80, Perkin Elmer و Finnigan TSQ 70 بودند. بروموآلکانها با ریشه آلکیل ۲ تا ۱۸ کرینه ($C_nH_{2n+1}Br$, $n = 2-18$) به عنوان آلکیله

دو ماده اولیه در یک فاز برای انجام واکنش کافی نیست. در این تکنیک معمولاً حلالهای غیر پلار و آپروتیک به کار می روند و چون آنیونها برای این حلالها تمایلی ندارند، لذا برای پیشرفت واکنش از کاتالیستهای انتقال فاز استفاده می شود (۱۲). اخیراً کرینهای قلبیایی به عنوان کاتالیست بازی برای آلکیلاسیون ایمیدازول استفاده شده است. این روش برای تهیه ترکیبات ضد ویروس مثل آسیکلوویر و فام سیکلوویر به کار رفته شده است (۸). همچنین در طی قرن گذشته استفاده از کاتالیستهای انتقال فاز مثل تترا بوتیل آمونیوم برومید (TBAB) برای آلکیلاسیون آمیدها، لاکتام ها و پیریدازینونها نیز گزارش شده است. در این موارد آلکیل برومیدهای نوع اول و دوم راندمان بهتری از آلکیل برومیدهای نوع سوم دارند (۱۴). علاوه بر این آلکیلاسیون آروها با استفاده از کاتالیستهای انتقال فاز مثل تترا بوتیل آمونیوم برومید (TBAB) در غیاب حلال نیز انجام گرفته است (۴). مطالعات نشان می دهد مشتقات آزول، اعم از ایمیدازولها و تری آروها با مهار سیستم آنزیمی P-450 کبد از بیوسنتز ارگوسترول ممانعت به عمل می آورند (۷). با توجه به این که ارگوسترول برای حفظ تمامیت غشاء سلولی قارچ ضروری است پس این ترکیبات می توانند اثرات ضد قارچی داشته باشند (۹). اما تاثیر تمام آروها روی سیستم سیتوکروم P-450 یکسان نیست و اگرچه نوع آزول یک فاکتور کلیدی است، استخلافات حلقه آزول و به خصوص استخلاف موقعیت ۱ این حلقه نقش تعیین کننده دارد (۲). ۱- آلکیل ایمیدازولها اثرات بیولوژیکی متنوعی دارند. یکی از این اثرات مهار سنتز کلسترول در رت می باشد. این اثر با افزایش طول زنجیره آلکیل تا حد C_{10} یا C_{12} افزایش یافته و از آن به بعد کاهش می یابد. علاوه بر این، اضافه شدن یک گروه متیل در موقعیت ۲ ایمیدازول این اثر را تشدید می کند. همچنین آلکیل ایمیدازولها آنزیمهای میکروزومال را در کبد رت مهار می کنند، این خاصیت نیز بستگی به طول زنجیره آلکیل دارد و حداکثر فعالیت مربوط به مشتقی است که آلکیل آن ۱۰ کرینه باشد (۱).

نتایج

در این مطالعه ۱۴ مشتق مختلف از آلکیل ایمیدازولها سنتز شدند که شرایط مختلف برای سنتز آنها در جدول ۱ آمده است و نتایج حاصل از شناسایی این ترکیبات به روشهای مختلف طیف سنجی در زیر می آید.

نتایج IR: اگر چه طیفهای IR آلکیل ایمیدازولها کمک چندانی به شناسایی آنها نمی کند ولی نکته مهمی که در این طیفها قابل توجه می باشد، این است که پیک مربوط به N-H آزاد حلقه ایمیدازول دیده نمی شود و این خود حاکی از این است که هیدروژن موقعیت ۱ حلقه ایمیدازول بارشده آلکیل استخلاف شده است.

نتایج NMR: با توجه به این که ترکیبات سنتز شده در این مطالعه هولوگ یکدیگر هستند، لذا طیفهای NMR مشابه دارند. در کلیه این طیفها هیدروژن C_2 ایمیدازول در ناحیه ۷-۸ ppm به صورت تک شاخه، هیدروژنهای C_4 و C_5 ایمیدازول در ناحیه ۶-۸ ppm به صورت دو پیک تک شاخه، هیدروژنهای CH_2 متصل به ازت (a) (شکل ۱) در ناحیه ۳-۵ ppm به صورت سه شاخه، هیدروژنهای سایر گروههای متیلن (b) در ناحیه ۱-۲ ppm به صورت چند شاخه (گاهی از بین این گروههای متیلن، هیدروژنهای CH_2 نزدیکتر به ازت جداگانه ظاهر می شود) و هیدروژنهای متیل انتهایی (c) در ناحیه ۰-۱ ppm به صورت سه شاخه ظاهر می شود.

نتایج MASS: در طیفهای جرمی ترکیبات فوق پیک مربوط به جرم مولکولی به صورت آزاد و یا پروتونه شده دیده می شود. در این طیفها شکستهای ناشی از جدا شدن گروههای متیلن و همچنین پیک مربوط به حلقه ایمیدازول مشاهده می شود. ترکیبات سنتز شده عبارتند از: ۱- اتیل ایمیدازول، ۱- پروپیل ایمیدازول، ۱- بوتیل ایمیدازول، ۱- هگزیل ایمیدازول، ۱- هپتیل ایمیدازول، ۱- اکتیل ایمیدازول، ۱- نونیل ایمیدازول، ۱- دسیل ایمیدازول، ۱- اندسیل ایمیدازول، ۱- دودسیل ایمیدازول، ۱- تری دسیل ایمیدازول، ۱- تترادسیل ایمیدازول، ۱- هگزادسیل ایمیدازول و ۱- اکتادسیل ایمیدازول.

کننده استفاده شدند. کاتالیز انتقال فاز تترا اتیل آمونیوم یدید $[(C_2H_5)_4N^+, I^-]$ بود، واکنش در حلال تولوئن، در محیط قلبایی و در حرارت رفلاکس انجام گرفت (شکل ۱). تخلیص محصولات به روش ستون کروماتوگرافی با استفاده از سیلیکاژل (با اندازه ذره ای ۰/۲۰۰ mm و ۰/۰۶۳) و سیستم حلال کلروفرم / اتانول به نسبت ۹ به ۱ انجام و ساختمان آنها به روشهای طیف سنجی IR، NMR و Mass تأیید شد. در اینجا سنتز ۱- اکتیل ایمیدازول به عنوان نمونه ذکر می گردد. سایر مشتقات با تغییر برموآلکان در شرایط مشابهی تهیه شدند (جدول ۱).

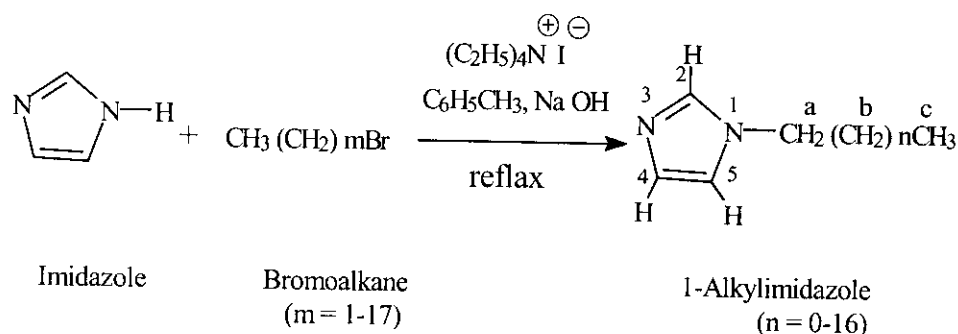
سنتر ۱- اکتیل ایمیدازول، (شکل ۱، n=6): ۵۹۰ mg ایمیدازول (۰/۰۰۸۷ مول، MW=۶۸)، ۱/۵ ml بروموآکستان (۰/۰۰۸۷ مول، MW=۱۹۳/۱۳، d=۱/۱۱)، ۸۹ mg تترا اتیل آمونیوم یدید (۰/۰۰۳۵ مول، MW=۲۵۷/۱۶)، ۲/۵ ml سود ۱۸ مولار در ۱۷ ml تولوئن به مدت ۴۸ ساعت زیر گاز ازت رفلاکس شد. سپس، فاز آبی و آلی از هم جدا و به فاز آلی اسید کلریدریک ۵۰٪ اضافه شد. آنگاه فاز آبی با سود جامد، قلبایی و با تولوئن دکانته گردید. فاز آلی با سولفات سدیم انیدر خشک و در فشار پایین تغلیظ شد. محصول خام به دست آمده به روش ستون کروماتوگرافی با استفاده از سیلیکاژل و سیستم حلال متانول/کلروفرم خالص شد (۱/۰۱g و ۶۴٪).

IR (cm⁻¹): 3112 (Aromatic C-H), 2855 (Alkane C-H), 1675 (C=N), 1507 (C=C), 1467 (Aliphatic C-H), 1228 (C-N).

¹H NMR (CDCl₃): δ=7.4 (s, 1H, C₂), 7 (s, 1H, C₄), 6.9 (s, 1H, C₅), 3.9 (t, 2H, N-CH₂, J=7.5 Hz), 1.7 (m, 2H, N-CH₂-CH₂), 1.2 (m, 10H, (CH₂)₅), 0.9 (t, 3H, CH₃, J=6 Hz).

MS: (m/z, %) = 181 (M+1, 65), 96 (M-C₆H₁₃, 45), 82 (M-C₇H₁₅, 91), 41 (M-C₉H₁₈N, 100).

دکتر صغری خواب نادیده



شکل ۱: سنتز ۱-آلکیل ایمیدازولها

جدول ۱: نتایج سنتز مشتقات مختلف از آلکیل ایمیدازولها

¹ H NMR (δ)	بازده (%)	برموآلکان	n	ردیف
7.45(s,1H,C ₂), 7.01(s,1H,C ₄), 6.91(s,1H,C ₅), 3.95 (t,2H, NCH ₂ , J=7.3Hz), 1.40 (t,3H,CH ₃ ,J=7.3Hz).	۶۱/۱۶	برمواتان	۰	۱
7.32(s,1H,C ₂), 6.9(s,1H,C ₄), 6.77(s,1H,C ₅), 3.73(t, 2H, NCH ₂ , J=7.05Hz), 1.5 (m,2H,N-CH ₂ -CH ₂), 0.76(t, 3H, CH ₃ ,J=7.1Hz).	۶۳/۶	برموپروپان	۱	۲
7.47(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.6(s,1H,C ₅), 3.6(t,2H,N-CH ₂ ,J=7Hz), 1.5 (m,4H,(CH ₂) ₂), 0.09 (t,3H,CH ₃ ,J=6.91Hz).	۶۸/۶	برموپوتان	۲	۳
7.44(s,1H,C ₂),7(s,1H,C ₄),6.6(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ ,J=7.05Hz), 1.7 (m,2H,N-CH ₂ -CH ₂),1.2(m,6H,(CH ₂) ₃), 0.8(t,3H,CH ₃ ,J=7.01Hz).	۶۸/۴	برموهگزان	۴	۴
7.44(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.6(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ ,J=7.06 Hz), 1.7 (m,2H, N-CH ₂ -CH ₂), 1.2(m,8H,(CH ₂) ₄), 0.88 (t,3H, CH ₃ , J=7Hz).	۶۴/۸	برموهپتان	۵	۵
7.4(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.9(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ , J=7.5Hz), 1.7 (m,2H, N-CH ₂ -CH ₂), 1.2(m,10H,(CH ₂) ₅), 0.9(t,3H,CH ₃ ,J=6Hz).	۶۴	برمواکتان	۶	۶
7.4(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.9(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ , J=7.2Hz), 1.7 (m,2H, N-CH ₂ -CH ₂), 1.2(m,12H,(CH ₂) ₆), 0.9(t,3H,CH ₃ ,J=5.6Hz).	۶۷	برمرنونان	۷	۷
7.4(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.9(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ , J=7.5Hz), 1.7 (m,2H, N-CH ₂ -CH ₂), 1.2(m,14H,(CH ₂) ₇), 0.9(t,3H, CH ₃ ,J=6Hz).	۶۳	برمودکان	۸	۸
7.4(s,1H,C ₂), 6.9(s,1H,C ₄), 6.8(s,1H,C ₅), 3.8(t,2H,N-CH ₂ , J=7.2Hz), 1.7 (m,2H, N-CH ₂ -CH ₂), 1.2(m,16H,(CH ₂) ₈), 0.8(t,3H,CH ₃ ,J=5.6Hz).	۶۷	برمواندکان	۹	۹
7.4(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.9(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ , J=7.2Hz), 1.7 (m,2H,N-CH ₂ -CH ₂), 1.2(m,18H, (CH ₂) ₉), 0.9(t,3H,CH ₃ ,J=5.6Hz).	۷۰	برمودودکان	۱۰	۱۰
7.4(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.8(s,1H,C ₅), 3.8(t,2H,N-CH ₂ , J=7.2Hz), 1.7 (m,2H,N-CH ₂ -CH ₂), 1.2(m,20H,(CH ₂) ₁₀), 0.8(t,3H,CH ₃ ,J=5.6Hz).	۶۵	برموتری دکان	۱۱	۱۱
7.4(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.9(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ ,J=7.2Hz), 1.8(m,2H, N-CH ₂ -CH ₂), 1.2(m,22H,(CH ₂) ₁₁), 0.8(t,3H,CH ₃ ,J=5.6Hz).	۶۳	برموتترادکان	۱۲	۱۲
7.4(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.6(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ , J=6.85Hz), 1.2(m,28H, (CH ₂) ₁₄), 0.8(t,3H,CH ₃ ,J=6.8Hz).	۶۹	برموهگزادکان	۱۴	۱۳
7.4(s,1H,C ₂), 7(s,1H,C ₄), 6.6(s,1H,C ₅), 3.9(t,2H,N-CH ₂ , J=6.9Hz), 1.2(m,32H, (CH ₂) ₁₆), 0.8(t,3H, CH ₃ , J=6.8 Hz).	۶۹	برمواکتادکان	۱۶	۱۴

بحث

احتیاج به تجهیزات پیشرفته آزمایشگاهی برای برقراری خلاء بسیار شدید می باشد. معذک این روش مشکلاتی را نیز در پی خواهد داشت. به عنوان مثال مشتقاتی که زنجیره آلکیل طولانی دارند حتی در خلاء کمتر از ۱ mmHg نقطه جوش بالای 200°C دارند.

برای رفع این مشکل در این مطالعه بر آن شدیم که محصولات خام را به روش ساده ستون کروماتوگرافی خالص کنیم. برای این منظور از سیلیکاژل مخصوص ستون و سیستم حلال کلروفرم-تانول استفاده شد که تمام مشتقات به راحتی با این سیستم خالص شدند. محصولات نهایی از نظر درجه خلوص و راندمان شرایط بهینه و مطلوبی را داشتند.

قدردانی و تشکر

نویسندگان از سرکار خانم دکتر شکرپور و آقای دکتر بونس قاسمی کمال تشکر را دارند.

References

1. Baggaley K. H., Atkin S. D., English P. D., Hindley R. M., Morgan B., Grrn J., 1975, Inhibition of cholesterol biosynthesis by 1-alkylimidazoles, *Biochem. Pharmacol.*, 24: 1092-1093.
2. Ballard S. A., Iodola A., Tarbit M. H. A., 1988, Comparative study of 1-substituted imidazole and 1,2,4-triazole antifungal compounds as inhibitors of testosterone hydroxylations catalyzed by mouse hepatic microsomal cytochromes P-450, *Biochem. Pharmacol.*, 37: 4643-4651
3. Brian Houston J., Humphrey M. J., Matthew D. E., Tarbit M.H., 1988, Comparison of twoazole antifungal drugs, ketoconazole and fluconazole as modifiers of rat hepatic monooxygenase activity, *Biochem. Pharmacol.*, 37: 401-408.
4. Defez-Barra E., La Hoz A., Sanchez-Higalio A., Tejada J., 1992, Phase transfer catalysis without solvent: Synthesis of bisazolyalkanes, *Heterocycles*, 34:1365-1373
5. Dou H. J. M., Gallo R., Hassanaly P., Metzger J., 1977, Behavior and stability of catalysts in bi and triphase transfer catalysis, *J. Org. Chem.*, 42: 4275-4276
6. *Encyclopedia of science & technology*, 6th ed., McGraw- Hill Book Company, 1987.
7. Kenna S., Bligh H. F. J., Watson P. F., Kelly S. L., 1989, Genetic and physiological analysis of azole sensitivity in *saccharomyces cerevisiae*, *J. Med. Vet. Mycol.*, 27: 397-406

استفاده از کاتالیستهای انتقال فاز برای سنتز مواد شیمیایی بسیار رایج است (۵). این کاتالیستها در واکنشهای آلکیلاسیون باعث افزایش راندمان، سرعت واکنش و همچنین کاهش میزان محصولات جانبی می گردند. به عنوان مثال اگر چه روش استاندارد برای سنتز آلکیل ایمیدازولها، انجام واکنش تراکمی بین ایمیدازول و یک هالید مناسب می باشد ولی چون این روش راندمان پایینی دارد امروزه از نمکهای تتراآلکیل آمونیوم که به صورت جامدهای کریستالی می باشند برای این منظور استفاده می شود. این نمکها با ترکیبات هالوژنه به راحتی در شرایط ملایم با راندمان بالا واکنش می دهند (۱۱). در این مطالعه از واکنش بین برمواآلکانها و ایمیدازول در حضور کاتالیستهای انتقال فاز یک زنجیره آلکیل در موقعیت ۱ حلقه ایمیدازول استخلاف گردید. واکنش در حلال تولوئن انجام گرفت. جایگزین کردن تولوئن به جای بنزن نه تنها سمیت کمتری داشت بلکه زمان واکنش نیز کوتاهتر شد.

با توجه به مکانیسم اثر کاتالیستهای انتقال فاز می توان گفت ایمیدازول در فاز آبی به جفت یونی $\text{Imidazole}^+, \text{H}^+$ تبدیل می شود. آنیون ایمیدازول برای واکنش با برمواآلکان باید از فاز آبی به فاز آلی برسد و کاتیون مربوط به کاتالیست انتقال فاز $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}^+]$ که به خاطر داشتن گروههای حجیم توسط مولکولهای آب حلال پوشی نمی گردد، نقش حامل را برای آنیون ایمیدازول بازی می کند. سپس آنیون ایمیدازول به عنوان نوکلئوفیل به ریشه آلکیل حمله و Br^- را آزاد می کند. به این ترتیب آلکیل ایمیدازول در فاز آلی سنتز و Br^- توسط گروه آمونیوم کواترنر وارد فاز آبی می شود و با جدا کردن هیدروژن از ایمیدازول مجدداً تولید آنیون ایمیدازول می کند. این آنیون دوباره به همراه کاتالیست انتقال فاز وارد فاز آلی می شود و این فرآیند تا تکمیل واکنش به طور مرتب تکرار می گردد.

معمولاً آلکیل ایمیدازولها به روش تقطیر در خلاء خالص می شوند که با توجه به نقطه جوش بسیار بالای این ترکیبات

دکتر صغری خواب نادیده

- nitroimidazoles, Synthetic Communication, 19: 1309-1315.
12. Starks C. M., Liotta C. L., Halpern M., Phase transfer catalysis, Chapman & Hall, New York, London., 1993.
 13. Wilkinson C. F., Hetnarski K., 1974, Structure activity relationship in the effects of 1-alkylimidazoles on microsomal oxidation in vitro and in vivo, Biochem. Pharmacol., 23: 2377-2386
 14. Yamada T., Ohk M., 1981, Phase transfer catalyzed N-alkylation of 3(2H)Pyridazinones (3-oxo-2,3-dihydropyridazines), Communications, 631.
 8. Martin-Aranda R. M., Rojas Cervantes M. L., Lopez-Peinado A. J., Lopez-Gonzalez J. de D., 1993, Alkaline carbons as base catalysts: Alkylation of imidazole with alkylhalides, Journal of Molecular Catalysis, 85: 253-264
 9. Rotstein D. M., Kertesz D. J., Walker K. A. M., Swinney D. C., 1992, Stereoisomers of ketoconazole, preparation and biological activity, J. Med. Chem., 35: 2818-2825.
 10. Savignac de A., Roques C., Hinedi M., Michel G., Lattes A., 1990, Synthese et proprietes 1-alkylimidazoles, Eur. J. Med. Chem., 25: 449-454
 11. Searcey M., Pye P. L., Lee J B., 1989, Improved synthesis of N-substituted