

سنتز ۲-متیل - ۴(۵) - نیتروایمیدازول به عنوان ماده حد واسطه در سنتز مترونیدازول

دکتر فرزین هادیزاده، دکتر مریم مولودی
 مشهد، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی

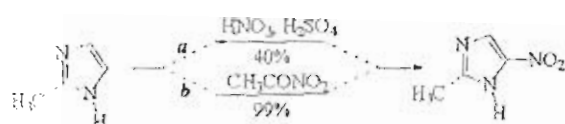
خلاصه

۲-متیل - ۴(۵) - نیتروایمیدازول یکی از مواد حد واسطه در سنتز مترونیدازول می باشد. روشهایی که تاکنون برای سنتز این ماده از ۲-متیل ایمیدازول گزارش شده است مستلزم نیتراسیون در مخلوط اسید سولفوریک و اسید نیتریک بوده است. بازده روش مذکور بین ۵ تا ۷۰ درصد گزارش شده است. در این مقاله ضمن بررسی روشهای نامبرده شده، از نیترونیوم استات برای اولین بار برای نیتراسیون ۲-متیل ایمیدازول استفاده شده است. بازده روش اخیر ۹۹ درصد بوده است.

کلمات کلیدی: مترونیدازول، ۲-متیل ایمیدازول، ۲-متیل - ۴(۵) - نیتروایمیدازول، نیتراسیون، نیترونیوم استات

مقدمه

متغیر است که در این روش نیتراسیون، استفاده از اسید سولفوریک به عنوان عامل تسریع کننده واکنش مطرح است (۴). در این مقاله ضمن انجام نیتراسیون به کمک اسید سولفوریک و اسید نیتریک با بازده ۴۰ درصد، برای اولین بار از نیترونیوم استات (۳) برای نیتراسیون ۲-متیل ایمیدازول استفاده گردید (شکل ۱-b). بازده روش اخیر ۹۹ درصد بود.



شکل ۱: روشهای تهیه ۲-متیل - ۴(۵) - نیتروایمیدازول

بخش تجربی

مواد و دستگاهها

تمام مواد مورد استفاده از شرکت مرک تهیه شده است. نقاط ذوب به کمک دستگاه نقطه ذوب کاپیلری الکتروترمال اندازه گیری شد و تصحیح نشده است. طیف مادون قرمز توسط دستگاه اسپکترومتر پرکین - المر مدل پاراگن ۱۰۰۰ گرفته شد و طیف پروتون توسط دستگاه طیف سنج رزونانس مغناطیسی هسته ای بروکر AC 80 گرفته شد. از تترا متیل سیلان به عنوان استاندارد داخلی استفاده شده است.

در بین داروهای ضد آمیب که در درمان آلودگیهای آمیبی به کار می روند، مترونیدازول یا ۲-متیل - ۵-نیترو - ۱- (۲ - هیدروکسی اتیل) ایمیدازول یکی از داروهای انتخاب اول برای آلودگیهای روده ای و عمرمی آمیبی که آبسه های آمیبی را نیز شامل می شود، در نظر گرفته می شود. این دارو در گروه ۵-نیتروایمیدازولها قرار دارد که در این گروه حضور گروه نیترو در مرتعیت ۵ برای فعالیت ضروری است (۱).

در سنتز مترونیدازول از ۲-متیل ایمیدازول، به عنوان ماده حد واسطه از ۲-متیل - ۴(۵) - نیتروایمیدازول استفاده می شود که تهیه آن به روش نیتراسیون با مخلوط اسید سولفوریک و اسید نیتریک روشی مشکل، وقت گیر و نسبتاً خطرناک می باشد (شکل ۱-a). با توجه به اینکه ۲-متیل ایمیدازول یک باز آزاد است می توان از این ماده بصورت ملح سولفات یا نیترات استفاده کرد. چنانچه از ملح نیترات ۲-متیل ایمیدازول استفاده شود بازده ۶۳ درصد خواهد شد که روشی خطرناک بوده و فقط در مقیاس آزمایشگاهی قابل انجام است. ولی عمده از ملح سولفات ۲-متیل ایمیدازول استفاده می شود که به تدریج به مخلوط اسید نیتریک و اسید سولفوریک افزوده می گردد (۲، ۵). با رعایت شرایط واکنش بازده بین ۵ تا ۷۰ درصد

روشهای عملی

الف) نیتراسیون ۲- متیل ایمیدازول با استفاده از اسید سولفوریک و اسید نیتریک

در یک بالن شیشه‌ای، ۵ گرم (۶۱ میلی مول) ۲- متیل ایمیدازول به آرامی در ۵ میلی لیتر اسید سولفوریک ($d=1/84$) در حال هم زدن اضافه شد. دقت گردید دما از 50°C تجاوز نکند، واکنش شدیدی همراه با خروج گاز خرمائی رنگ NO_2 مشاهده گردید. زمانی که شدت خروج گاز کمتر شد، مجدداً ۲ میلی لیتر اسید سولفوریک به آرامی به مخلوط اضافه گردید و به تدریج دمای واکنش اضافه شد (150°C - 130°C). مخلوط به مدت ۳۰ دقیقه در این دما رفلکس شد، سپس دمای واکنش را به تدریج کم کرده و پس از سرد کردن مخلوط به کسک یخ خرد شده، با آمونیاک ۲۵ درصد یا سود ۲ نرمال به تدریج pH محلول اسیدی بالا برده شد. از $\text{pH}=3$ تا $\text{pH}=6$ رسوبات زرد رنگی بر سطح محلول ظاهر شد که به کسک قیف بوختر روی کاغذ واتمن شماره ۴۲ رسوبات صاف گردید و با کمی آب سرد، اسید باقیمانده بر سطح رسوبات شستشو داده شد، پس از خشک شدن و بلوری کردن در آب ۳ گرم (۲۳/۶ میلی مول) بلورهای سوزنی شکل سفید مایل به کرم ۲- متیل -۴(۵)- نیتروایمیدازول با بازده ۴۰ درصد و نقطه ذوب 254°C - 251°C به دست آمد (۵۲).

هم زده شد، به طوری که بوی اسید استیک ناشی از تشکیل نیترونیوم استات کاملاً محسوس بود. لازم به توضیح است که این واکنش به دما و حضور آب در محیط بسیار حساس است به طوری که هر یک از عوامل ذکر شده باعث برگشت واکنش و کاهش نیترونیوم استات تولید شده می گردد که با ظهور گاز NO_2 بر جدار، ظرف اثر هر یک از عوامل نامبرده شده مشخص می شود (۳).

۲- نیتراسیون ۲- متیل ایمیدازول با نیترونیوم استات

به محلول نیترونیوم استات آماده شده در 10°C - در حال هم زدن به تدریج مخلوط ۵ گرم (۶۱ میلی مول) ۲- متیل ایمیدازول در ۱۰ میلی لیتر اسید سولفوریک ($d=1/84$) اضافه شد و به تدریج دمای مخلوط (ظرف ۱۰ الی ۲ ساعت) به دمای محیط نزدیک شد و به مدت ۴۰ ساعت در دمای محیط هم زده شد. بعد از این مدت، مخلوط سرد گردید و به کمک آمونیاک ۲۵ درصد مخلوط خنثی شد ($\text{pH}=6$) و رسوبات حاصل جمع آوری گردید. پس از خشک شدن و بلوری کردن (از آب) ۷/۵ گرم (۵۹/۵ میلی مول) ۲- متیل -۴(۵)- نیتروایمیدازول با بازده ۹۹ درصد به دست آمد.

طیف مادون قرمز

IR (KBr): 3160 (N-H), 1505 & 1381 $\text{cm}^{-1}(\text{NO}_2)$

طیف پروتون

الف) در آب دوتره و تری کلرواستیک اسید
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_3\text{COOH}$) 7.39 (s, 1H, C-H Imidazole), 1.87 ppm (s, 3H, CH_3).

ب) در متانول دوتره

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.02(s, -1H, C-H Imidazole), 2.52 ppm (s, 3H, CH_3).

بحث و نتیجه گیری

بازده نیتراسیون ۲- متیل ایمیدازول با نیترونیوم استات (۹۹ درصد) در مقایسه با نیتراسیون آن با اسید

ب) نیتراسیون ۲- متیل ایمیدازول با استفاده از نیترونیوم استات

این روش نیتراسیون در مورد ۲- متیل ایمیدازول تاکنون گزارش نشده و برای نخستین بار انجام شده است. عامل نیترو کننده در این روش نیترونیوم استات است که قبل از نیتراسیون باید تهیه شود.

۱- تهیه استیل نیترات (نیترونیوم استات)

در یک بالن شیشه‌ای به ۱۴/۹۱ گرم (۱۴۶ میلی مول) انیدرید استیک در دمای (5°C تا 10°C) - به تدریج و در حال هم زدن، قطره قطره ۷/۶ گرم (۱۲۱ میلی مول) اسید نیتریک دود کننده ($d=1/52$) افزوده شد به طوری که اثری از گاز نیترو بر جدارهای ظرف مشاهده نشد. این مخلوط به مدت ۴ ساعت در 10°C -

3. Kolb V.M., Darling S.D., Koster D.F. and Meyers C.Y., 1984, Nitration of methyl-2-furoate with a acetyl nitrate, J. Org. Chem., 49, 1636-1639.
4. Stelmachewski W., Urabanski K., Utecht E. and Zmojdzil A., 1980, Safe nitration of 2-methylimidazole, U. S. Pat. 4, 209, 631. Chem Abst: 93, 1863545.
5. Zmojdzil A., Utecht E., Stelmachewski W. and Urabanski K., 1975, 2-Methyl-5-Nitroimidazole, pol. Pat. Appl. 75, -268. Chem Abst: 84, 59474.

سرلغزریک و اسید نیتریک (۴۰ درصد) به میزان قابل توجهی بالاتر می باشد. بنابراین استفاده از این روش در مقیاس صنعتی قابل توجه می باشد.

منابع

۱. آندرجرس، ک، شیمی دارویی، شفیعی، عباس، فرزام فر، بردیا (مترجمین) جلد دوم، انتشارات دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۷۶، ۱۱۱۲-۱۱۱۳
2. Fargher R.G. and Pyman F.L., 1919, Nitroglyoxlines, J. Chem. Soc., 115, 234.