

سنتز پربازده داروی فنی توئین از بنزالدهید در شرایط سبز

محمد مجید مجتهدی^{۱*} و زهرا نجارزاده^۲

۱- دانشیار شیمی شیمی آلی، پژوهشکده علوم و فناوری‌های نوین، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی، تهران، ایران

۲- دانشجوی کارشناس ارشد شیمی کاربردی، پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران، ایران

دریافت: اردیبهشت ۱۳۹۲، بازنگری: اردیبهشت ۱۳۹۲، پذیرش: خرداد ۱۳۹۲

چکیده: فنی توئین یا ۵،۵-دی فنیل ایمیدازولیدین-۲،۴-دی‌ان، یک داروی ضد صرع است و برای کنترل حمله ناگهانی صرع همراه با تشنج و غش به کار می‌رود. در این پژوهش روشی آسان، بی‌خطر و بهبود یافته با به‌کارگیری اصول شیمی سبز برای تهیه فنی توئین و با استفاده از حلال آب برای دسترسی به بازده بالایی از این ماده ارایه شده است. بنزیل واکنشگر مورد نیاز است که از تراکم دو مولکول بنزالدهید در حضور مقادیر کاتالیستی از تیامین (ویتامین B₁) و هم‌چنین یون مس (II) و آمونیم نیترات به‌دست می‌آید. در ادامه کار فنی توئین با تراکم بنزیل و اوره در حضور ۳۰٪ وزنی / حجمی سدیم هیدروکسید با بازده ۸۳٪ به‌دست می‌آید. خلوص دارویی مورد نیاز دارو با نوبلور سازی به‌دست می‌آید. خلوص دارویی این ماده با استفاده از استانداردهای معتبر دارویی کنترل می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فنی توئین، ۵،۵-دی فنیل ایمیدازولیدین-۲،۴-دی‌ان، شیمی سبز، داروی ضد صرع، حلال آب

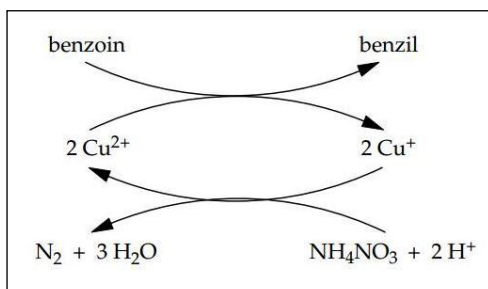
مقدمه

عصبی را با این روش کاهش می‌دهد. نتیجه‌های آزمایش‌های تعیین ولتاژ نشان داده است که فنی توئین جریان سدیم را با انسداد کانال‌های ورود سدیم کاهش می‌دهد. فنی توئین هم‌چنین برای کنترل بی‌نظمی ضربان قلب و سردردهای میگرنی نیز استفاده می‌شود [۲ و ۳]. فنی توئین نخستین بار توسط بیلتر پزشک آلمانی در سال ۱۹۰۸ ساخته شد. در سال ۱۹۳۸ دو دانشمند به نام‌های مریت و پوتنام به مفید بودن فنی توئین برای کنترل صرع پی بردند. در سال ۱۹۵۶ دوناوانت نشان داد که واکنش تهیه این دارو از طریق نوآرایی بنزیلیک انجام می‌شود [۴]. فنی توئین در شکل نمک سدیمی می‌تواند به محلول پروپیلن‌گلیکول-الکل-آب فرمول بندی شده و برای استفاده تزریقی به کار رود [۵]. هم‌چنین در موارد تزریقی

حمله صرعی یکی از بیماری‌های شایع است که حدود ۰٫۵ تا ۱٪ از جمعیت جهان (۱۰ تا ۴۵ میلیون نفر) به آن مبتلا هستند. حمله صرعی به‌عنوان یک تشنج، حرکت خود به خودی، غیر ارادی و آشفته‌گی در اعصاب تعریف می‌شود که با انفصال بیش از اندازه و غیر عادی منحنی موج نگار مغزی و کاهش هوشیاری مشخص می‌شود [۱]. فنی توئین سدیم یک داروی ضد صرع متداول است که برای درمان انواع متفاوت تشنج و حمله ناگهانی صرع به کار می‌رود. این دارو میزان رسانایی الکتریکی سلول‌های مغز را با غیر فعال کردن کانال‌های دریچه‌دار سدیمی کاهش می‌دهد، این عمل باعث افت فعالیت ناخواسته مغز که در صرع شایع است می‌شود. فنی توئین مقدار ورود یون‌های سدیم به سلول

حدود ۳۰٪ است [۱]. به طور کلی براساس روش‌های گزارش شده در مورد سنتز فنی توئین، حلال غیر از آب نقش مهمی در تغییر پلی مورفیسم خواهد داشت [۱۹]. بنابراین، در این‌جا از روشی استفاده می‌شود که در آن بنزیل و اوره در حضور باز و در حلال آب واکنش داده که منجر به تهیه فراورده با بازده بالا خواهد شد.

سنتر بنزیل نیز با اکسایش گروه هیدروکسیل بنزوئین و با استفاده از کاتالیست مس (II) استات و آمونیم نیترات انجام می‌شود. فقط مقدار کاتالیتیکی از یون مس (II) نیاز است چون این یون به طور پیوسته بازیابی می‌شود (شکل ۱) [۲۰].



شکل ۱ چرخه تولید بنزیل و بازیابی کاتالیست مس با آمونیم نیترات

ماده بنزوئین نیز که در سنتز بنزیل استفاده می‌شود از طریق تراکم بنزوئین بنزآلدئید ساخته می‌شود. تراکم بنزوئین یک واکنش مهم تشکیل پیوند کربن-کربن است، این واکنش با تولید آنیون آسیل از یک مولکول آلدئید که به یک آلدئید دیگر افزوده می‌شود انجام می‌شود [۲۱]. این واکنش به‌طور معمول با کاتالیست سیانید انجام می‌شود و به‌طور کامل شبیه تراکم بنزوئین که در بدن ما انجام می‌شود است، که در بدن اگر چه شامل حدواسط سیانوهدیرین است اما هرگز با یون سیانید به‌عنوان کاتالیست انجام نمی‌شود بلکه قسمت تیزولیم در کوآنزیم تیامین پیروفسفات (TPP) نقش کاتالیست را به عهده دارد. بنابراین، واکنش به جای یون سیانید که بسیار خطرناک است با تیامین نیز انجام می‌شود [۲۲].

از فسفنی توئین^۱ نیز به جای فنی توئین استفاده می‌شود. این ماده با داشتن گروه فسفات انحلال‌پذیری بیشتری در آب دارد و در بدن با جدا شدن گروه فسفات به فنی توئین تبدیل می‌شود [۶]. استفاده از حلال‌های سازگار با محیط زیست همانند مایعات یونی، کربن‌دی‌اکسید و از همه مهم‌تر آب مورد توجه شیمی‌دان‌ها در سنتزهای آلی قرار گرفته است. مقالات، کتاب‌ها و گزارش‌های بسیاری در این موضوع منتشر شده است [۷ تا ۹]. به ویژه زمانی که فراورده واکنش شیمیایی یک مولکول دارویی باشد عدم حضور مواد سمی در مسیر فرایند واکنش شیمیایی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است [۱۰]. در راستای فعالیت‌های پژوهشی که تاکنون در این آزمایشگاه در محیط‌های پاک زیست محیطی انجام گرفته است [۱۱ و ۱۲]، توسعه روشی برای تهیه داروی فنی توئین مورد توجه قرار گرفت.

دستیابی به این دارو از دو مسیر متفاوت امکان‌پذیر است در مسیر اول بنزوفنون با پتاسیم سیانید و آمونیم کربنات واکنش می‌دهد که حلقه‌زایی و نوآرایی همزمان فراورده منجر به تشکیل فنی توئین می‌شود [۱۳]. مسیر دوم شامل واکنش بنزیل و اوره در حضور یک کاتالیست بازی است که با نوآرایی بنزیلیک اسید انجام می‌شود و به سنتز بیلتز معروف است [۱۴ و ۱۵]. از جمله روش‌های بهبود دهنده بازده در روش سنتز بیلتز، استفاده از ریزموج^۲ [۴ و ۱۶]، امواج فراصوت^۳ [۱۷] و استفاده از کاتالیست ناهمگن [۱۸] است. هر چند روش‌هایی که از ریزموج استفاده می‌کنند در زمان کم‌تری نسبت به روش گرمایی انجام می‌شوند اما حلال مورد استفاده در آن‌ها دی‌متیل‌سولفوکسید است که از لحاظ زیست محیطی و داشتن قیمت بالا حلال مناسبی نیست و نیز هزینه کار برد دستگاه تولید ریزموج و یا دستگاه تولید امواج فراصوت از لحاظ اقتصادی، استفاده صنعتی از این روش‌ها را محدود می‌کند، افزون‌بر آن بازده این روش‌ها نیز در مقایسه با روش ذکر شده در این پژوهش قابل توجه نیست و هزینه تولید کاتالیست ناهمگن نیز برای سنتز این ماده هزینه‌ای قابل توجه است. در صورتی که از حلالی غیر از آب استفاده شود، برآورد هزینه اضافی

1. Fosphenytoin

2. Microwave

3. Ultrasonic irradiation

بخش تجربی

مواد و دستگاهها

بنزوئین، ۱٫۴۳ میلی لیتر استیک اسید، ۰٫۲۳ گرم آمونیم نیترات و ۰٫۲۸ میلی لیتر مس استات (۲٫۰ mol%) قرار گرفت و در حالی که محلول با مگنت در حال به هم خوردن بود، برای مدت ۳ ساعت تحت بازروانی قرار گرفت. بعد از اتمام واکنش آن را در حمام آب و یخ قرار داده و رسوب زرد رنگ به دست آمده با قیف بوختر صاف شد. سپس فرآورده ایجاد شده با اتانول ۹۶٪ نوبلور شد. بازده در این مورد ۹۵٪ است. نقطه ذوب رسوب به دست آمده ۹۵ درجه سانتی گراد است که با نقطه ذوب بنزیل مطابقت دارد [۲۴].

سنتز ۵،۵-دی فنیل ایمیدازولیدین-۲،۴-دی ان (فنی-توئین)

۱٫۲۶ میلی مول بنزیل، ۲٫۵۲ میلی مول اوره با ۲٫۵ میلی لیتر آب به عنوان حلال و ۱٫۰ میلی لیتر سدیم هیدروکسید (۳۰٪ w/v) در یک بالن ۲۵ میلی لیتری مجهز به مبرد به مدت ۲ ساعت تحت بازروانی قرار گرفت. بعد از سرد شدن محلول تا دمای اتاق، به مخلوط واکنش ۱۰ میلی لیتر آب افزوده و در حمام آب و یخ برای ۱۵ دقیقه قرار گرفت. سپس فرآورده جانبی نامحلول با قیف بوختر جدا شد. محلول زیر صافی با استفاده از کلریدریک اسید غلیظ اسیدی شده و رسوب به دست آمده با کاغذ صافی جدا شد. فرآورده به دست آمده با آب سرد شسته و با اتانول ۹۵٪ نوبلور شد که نقطه ذوب آن ۲۹۵ درجه سانتی گراد است که با نقطه ذوب این ماده مطابق است [۲۵]. بازده فرآورده پس از نوبلور کردن ۸۳٪ است. فرآورده جانبی ۳a-۶a-دی فنیل گلیکورید است که با بازده ۱٫۹٪ و نقطه ذوب ۳۳۹ درجه سانتی گراد ایجاد می شود [۲۶].

نتیجه‌ها و بحث

با در نظر گرفتن واکنش سنتز فنی توئین (واکنش زیر) به منظور

در این پژوهش، مواد استفاده شده از درجه سنتزی بوده و از شرکت مرک تهیه شده است، واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با حلال اتیل استات/پترولیوم اتر (۴:۶) مورد بررسی قرار گرفت، طیف FT-IR با قرص پتاسیم برمید و دستگاه اسپکترومتری مادون قرمز (Bruker Vector-22) ثبت شد. کروماتوگرام HPLC نیز با دستگاه (KNAUER- PDA Detector 2800) و فاز متحرک متانول به آب با نسبت ۵۵:۴۵ ثبت شد.

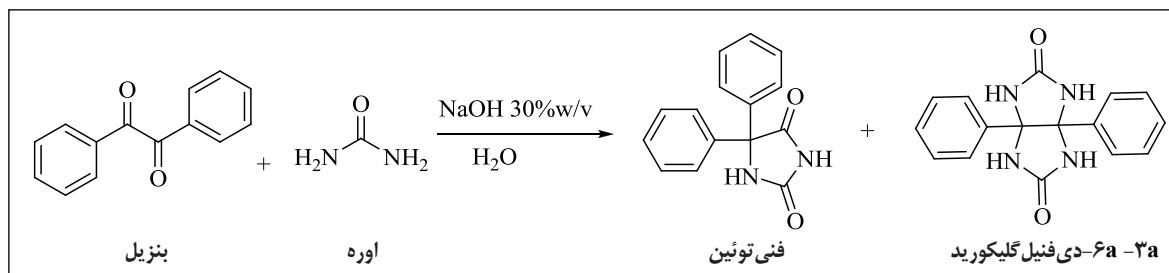
سنتز بنزوئین از بنزالدهید

در یک بالن ۲۵ میلی لیتری مجهز به مبرد، ۲٫۴ میلی مول بنزالدهید، ۰٫۲ میلی لیتر سود ۱۰٪ (w/v)، ۰٫۰۸۵ گرم تیامین هیدروکلرید (۱۰ mol%)، ۱٫۰ میلی لیتر حلال آب به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۵۵ درجه سانتی گراد به هم زده شد. سپس واکنش با قرار دادن ظرف در حمام یخ سرد شد. رسوب زرد رنگ به دست آمده با کاغذ صافی جدا و با اتانول ۹۶٪ نوبلور شد. بازده واکنش ۷۰٪ است. نقطه ذوب ماده به دست آمده ۱۳۴٫۳ درجه سانتی گراد است؛ که با نقطه ذوب بنزوئین مطابقت دارد [۲۳].

در بین حلال‌های اتانول، متانول، آب، اتیلن گلیکول/آب و دی‌متیل سولفوکسید که استفاده شد، حلال آب از بقیه مناسب تر بوده و از بین بازهای Et_3N ، K_2CO_3 ، NaHCO_3 ، NaOH و Et_3N که استفاده شد، NaOH و Et_3N بازده‌های مناسب‌تری داشتند.

سنتز بنزیل از بنزوئین

در یک بالن ۲۵ میلی لیتری مجهز به مبرد، ۲٫۳۵ میلی مول



جدول ۳ اثر زمان افزایش اوره به مخلوط واکنش بر بازده واکنش سنتر فنی توئین

شماره آزمایش	زمان تأخیر (دقیقه)	بازده (%)
۱	همه مواد با هم اضافه شد	۵۰
۲	۳	۷۰
۳	۱۰	۷۶
۴	۱۵	۸۳
۵	۳۰	۸۳

برای شناسایی این ماده طبق فارماکوپه (USP)، طیف IR مورد تأیید است که این طیف را در شکل ۲ مشاهده می‌کنید. جدول ۴ اطلاعات به‌دست آمده از این طیف را نشان می‌دهد این اطلاعات با داده‌های مربوط به فنی توئین مطابقت دارد [۲۵].

جدول ۴ داده‌های طیف IR فنی توئین سنتر شده

گروه عاملی	IR(KBr)(cm ⁻¹)
ارتعاش خمشی فنیل	۶۹۸ و ۷۴۶
ارتعاش کششی C-N	۱۴۰۱
ارتعاش کششی C=O	۱۷۴۳ و ۱۷۱۷
ارتعاش کششی C-H حلقه آروماتیک	۳۰۶۹
ارتعاش کششی N-H	۳۲۶۷ و ۳۲۰۷

درصد خلوص به‌دست آمده برای این دارو از طریق کروماتوگرافی HPLC (شکل ۳) مورد بررسی قرار گرفت که مقدار خلوص ۹۹٫۷٪ را نشان می‌دهد که مقدار ناخالصی به‌دست آمده از حداکثر مقدار مجاز برای این دارو که در فارماکوپه (USP) آن ذکر شده کم‌تر است. شکل ۳ کروماتوگرام HPLC داروی سنتر شده را نشان می‌دهد، پیک با زمان بازداری ۸٫۸۵ مربوط به فنی توئین است و پیک‌های کوچک مربوط به ناخالصی است که نسبت به پیک فراورده مقدار آن بسیار کم است و قابل چشم‌پوشی است. ویژگی‌های فیزیکی فنی توئین ساخته شده در جدول ۵ قابل مشاهده است.

جدول ۵ ویژگی‌های فیزیکی فنی توئین سنتر شده

عامل‌ها	نتیجه
رنگ، حالت فیزیکی	بی‌رنگ، بلوری
بازده	٪۸۳
TLC	پترولیم‌اتر/ اتیل‌استات (۴:۶)
نقطه ذوب	۲۹۶-۲۹۷ درجه سانتی‌گراد
درصد خلوص	٪۹۹٫۷

بررسی نسبت مناسب بین بنزیل و اوره واکنش‌هایی با مقدارهای مشخص شده در جدول ۱ انجام شد. همان‌گونه که از جدول مشخص است نسبت ۲:۱ بنزیل به اوره به بازده بالاتری منجر می‌شود.

جدول ۱ تأثیر نسبت بنزیل به اوره بر بازده واکنش سنتر فنی توئین

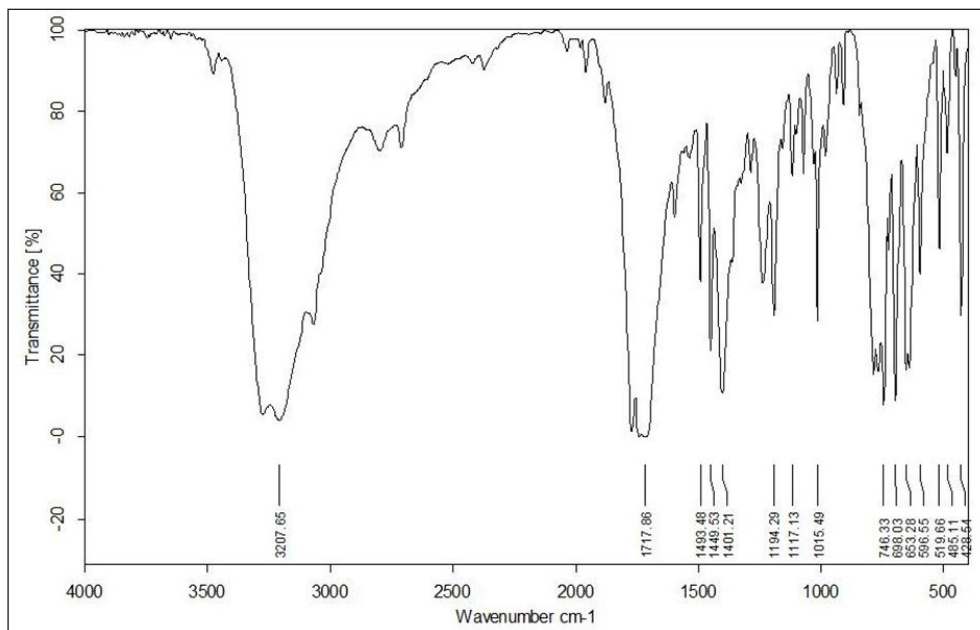
شماره واکنش	بنزیل: اوره	بازده (%)
۱	۱:۱	۲۵
۲	۱:۲	۷۰
۳	۱:۳	۶۷

بازهای متفاوت نیز جهت تراکم بنزیل و اوره مورد بررسی قرار گرفت که در جدول ۲ نتیجه‌ها را مشاهده می‌کنید. بدون حضور باز واکنشی انجام نمی‌شود و بازهای معدنی نسبت به بازهای آلی واکنش را بهتر پیش می‌برند که در بین این بازها، NaOH از بقیه مناسب‌تر است.

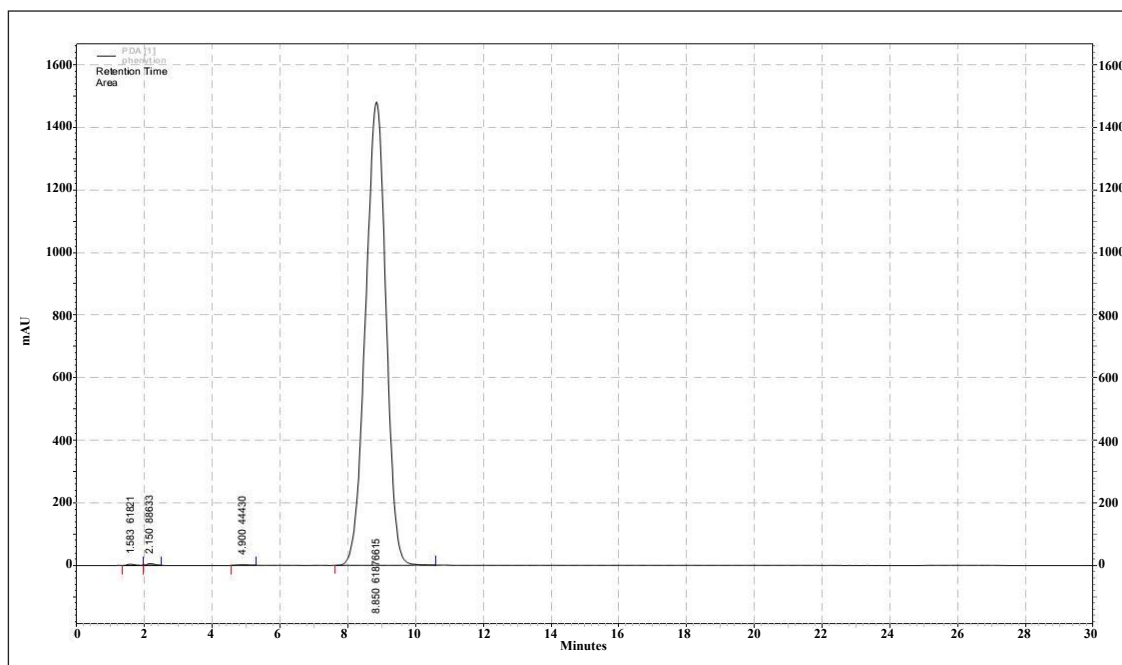
جدول ۲ تأثیر بازهای متفاوت بر بازده واکنش سنتر فنی توئین

شماره واکنش	نوع باز	بازده (%)
۱	بدون باز	واکنش انجام نشد
۲	N(Et) ₃	واکنش انجام نشد
۳	HN(Et) ₂	۱۲
۴	LiOH	۴۳
۵	KOH	۶۰
۶	NaOH	۷۰

تأثیر افزودن تدریجی اوره نیز بررسی شد که نتیجه‌ها در جدول ۳ قابل مشاهده است، در این بررسی پس از زمان مشخص شده هر بار ۰٫۲ میلی‌لیتر محلول اوره (به‌دست آمده از واکنش ۰٫۵ میلی‌لیتر سدیم هیدروکسید (w/v)٪۳۰ با ۰٫۲ گرم اوره) به ظرف واکنش در حال بازروانی افزوده شد، در تراکم بنزیل با اوره نخست اوره تحت اثر باز، یک هیدروژن از دست داده و به بنزیل متصل می‌شود. بنابراین، افزودن سود به اوره و واکنش دادن این محلول با بنزیل نتیجه بهتری خواهد داد، که در جدول ۳ قابل مشاهده است.



شکل ۲ طیف FT-IR فنی توئین



شکل ۳ کروماتوگرام HPLC فنی توئین سنتز شده

زیست‌محیطی کم‌تری جهت تهیه داروی فنی توئین به روش سنتز بیلتز و با استفاده از آب به‌عنوان حلال سبز در بازده و خلوص بالا ارایه شد.

نتیجه گیری

در این پژوهش یک روش ساده، سریع، مقرون به صرفه و با آلودگی

مول اوره با بنزیل واکنش دهد. در ادامه بازهای متفاوت به عنوان کاتالیست بررسی شد، بازهای معدنی بازده بالاتری نسبت به بازهای آلی مثل دی اتیل آمین و تری اتیل آمین دارند. استفاده از سود و نسبت اوره به بنزیل ۱:۲ باعث بهبود بازده واکنش می شود.

در سنتر بیلتز (واکنش سنتر فنی توئین) همان گونه که از واکنش انتظار می رود، افزودن اوره به صورت تدریجی به مخلوط واکنش باعث افزایش در بازده تشکیل فنی توئین و کاهش فرآورده جانبی شده است، چون فرآورده جانبی در شرایطی تشکیل می شود که ۲

مراجع

- [1] Kadam, A.; Jangam, S.; Oswal, R.; E-J. Chem., 8, 47-52, 2011.
- [2] Ashnagar, A.; Naseri, N.G.; Amini, M; Int. J. Chem. Tech. Res., 1, 47-52, 2009.
- [3] Eadie, J.; Vajda, F.; Antiepileptic Drugs: Pharmacology and Therapeutics, Springer, London, UK, 229-265, 2011.
- [4] Gbaguidi, F.A.; Kpoviessi, S.D.; Kapanda, C.N.; Afr. J. Pure Appl. Chem., 5, 168-175, 2011.
- [5] Bosch, J.; Roca, T.; Domènech, J.; Suriol, M.; Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 1859-1862, 1999.
- [6] Burstein, A.H.; Cox, D.S.; Mistry, B.; Eddington, N.D; Epilepsy. Res., 34, 129-133, 1999.
- [7] Constable, D.J.C.; Dunn, P.J.; Hayler, J.D.; Humphrey, G.R.; Leazer, J.L.; Linderman, R.J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B.A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T.Y; Green Chem., 9, 411-420, 2007.
- [8] Tundo, P.; Perosa, A.; Zecchini, F., Methods and Reagents for Green Chemistry An Introduction, John Wiley and Sons, New York, USA, 103-188, 2007.
- [9] Doble, M.; Kruthiventi, K.A.; Green Chemistry and Engineering, Academic Press, USA, 93-170, 2010.
- [10] Zhang, W.; Cue, B.W., Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry, John Wiley and Sons, New York, USA, 613-630, 2012.
- [11] Mojtahedi, M.M.; Abaee, M.S.; Samianifard, M.; Shamloo, A.; Padyab, M.; Mesbah, A.W.; Harm, K.; Ultrason. Sonochem., 20, 924-930, 2013.
- [12] Mojtahedi, M.M.; Abaee, M.S.; Rajabi, A.; Mahmoodi, P.; Bagherpoor, S.; J. Mol. Catal. A: Chem., 361-362, 68-71, 2012.
- [13] Henze, H.R; U.S. Patent, 2409754, 1946.
- [14] Dunnavant, W.R.; James, F.L.; J. Am. Chem. Soc., 78, 2740-2743, 1956.
- [15] Levy, J.; U.S. Patent, 268437, 1954.
- [16] Muccioli, G.G.; Poupaert, J.H.; Wouters, J.; Norberg, B.; Poppitz, W.; Scriba, G. K. E.; Lambert, D.M; Tetrahedron, 59, 1301-1307; 2003.
- [17] Arani, N.M.; Safari, J.; J. Ultrason. Sonochem., 18, 640-643, 2011.
- [18] Sachdev, D.; Dubey, A; Catal. Commun., 11, 1063-1067, 2010.
- [19] Zipp, G. L.; Rodriguez-Hornedo, N.; Int. J. Pharm., 98, 189-201, 1993.
- [20] Li, B.; Wang, J.; Fu, J.; Wang, J.; Zou, C.; Catal. Commun., 9, 2000-2002, 2008.
- [21] Kluger, R.; Moore, I.F.; J. Am. Chem. Soc., 122, 6145-6150, 2000.
- [22] Pohl, M.; Sprenger, G.A.; Müller, M.; Curr. Opin. Biotechnol., 15, 335-342, 2004.
- [23] Adams, R.; Marve, C.S; Org. Synth, John Wiley and Sons, New York, USA, Coll. 1, 94-95, 1941.
- [24] Weiss, M.; Appel, M; J. Am. Chem. Soc., 70, 3666-3667, 1948.
- [25] Philip, J.; Holcomb, I.J.; Fusari, S.A., Phenytoin, in Analytical Profiles of Drug Substances, Florey, K. Ed., Academic Press, London, UK, 13, 417-445, 1984.
- [26] Biltz, H.; Chem. Ber., 41, 167-173, 1908.

High yield synthesis of phenytoin under green conditions

M.M. Mojtahedi^{1,*} and Z. Najarzadeh²

1. Associate Prof. of Organic Chemistry, Chemistry and Chemical Engineering Research Center, Tehran, Iran

2. MSc in Applied Chemistry, Chemistry and Chemical Engineering Research Center, Tehran, Iran

Received: May 2013, Revised: May 2013, Accepted: June 2013

Abstract: 5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione, known as phenytoin, is an anticonvulsant drug which is useful in the treatment of grand mal and psychomotor seizures. We herein report a facile, safe and improved protocol for high yield preparation of phenytoin by using a green solvent (water). Benzil, which is prepared from the condensation of two moles of benzaldehyde in the presence of catalytic amounts of thiamine (vitamin B₁), is the primary substance for this preparation. The procedure is then followed by using Cu (II) ions and ammonium nitrate for oxidation of benzoin to benzil. Phenytoin is finally prepared in 83% yield from benzil and urea in the presence of 30% w/v sodium hydroxide. The purity of the recrystallized product is verified by experiments based on the USP pharmacopoeia.

Keywords: Phenytoin, Antiepileptic drug, Heterocycles, Green synthesis