

## *Syntheses of Some Novel Dihydropyrimidine -2- one as a Potential of Antimicrobial and Anti-Inflammatory Activities*

Mohammad Ali Ebrahimzadeh<sup>1</sup>,

Soheila Ebrahimi<sup>2</sup>,

Fereshteh Pourmorad<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> School of Pharmacy, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 11, 2013 ; Accepted September 8 , 2013)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Dihydropyrimidins are bioisoster of dihydropyridine. In addition to blocking of calcium channels, they have antimicrobial, antiviral, antifungal, antiparasital and anti-inflammatory activities. Monastrol is an anticancer dihydropyrimidine derivation that inhibits mitosis. Several marine alkaloids with dihydropyrimidine skeletal have been isolated. In this study, several compounds with dihydropyrimidines skeletal were prepared by reaction of imidazole aldehyde, urea and  $\beta$ -keto ester.

**Material and methods:** Imidazole derivatives were synthesized by the reaction of the starting materials, methyl amine hydrochloride and dihydroxyacetone dimer with potassium thiocyanate under the reflux condition, using acetic acid and n-Butanol as solvent. In the next step, corresponding product was methylated by methyl iodide. This product was then oxidized by  $MnO_2$  to corresponding aldehyde. The reaction of aldehyde, urea and  $\beta$ -ketoester (methyl, ethyl, propyl and butyl acetoacetate) in the presence of Lewis acid, gave the final products.

**Results:** The yields were 50 to 70%. The structure of all products was confirmed by analytical methods such as NMR, IR and Mass spectra.

**Conclusion:** Changing the solvent of a reaction is one method for increasing the yield of reaction. In this study, acid acetic was used as solvent instead of ethanol. The goal of this study was to obtain the structures with antimicrobial and anti-inflammatory activities. Because of known antimicrobial and anti-inflammatory activities of imidazolering, it seems that the combination of these two nucleuses may create structures with improved activities.

**Keywords:** Dihydropyrimidine, Imidazole, Oxidation, Biginelli reaction

## سنتر ترکیبات جدید دی هیدروپیریمیدین -۲- اون با پتانسیل اثر ضد میکروبی و ضد التهابی

محمد علی ابراهیم زاده<sup>۱</sup>

سهیلا ابراهیمی<sup>۲</sup>

فرشته پورمراد<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** دی هیدروپیریمیدین‌ها، بیوایزواسترهای دی هیدروپیریمیدین‌ها هستند که علاوه بر اثرات بلوک‌کنندگی کانال کلسیمی دارای اثرات متعدد دیگری از قبیل ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد انگل، ضد قارچ، ضد التهاب و ضد درد نیز می‌باشند. موناسترول، یک مشتق دی هیدروپیریمیدینی ضد سرطانی بوده که مهارکننده میتوز است. یک سری آلکالوئید دریایی با این اسکلت ساختمانی نیز شناسایی شده‌اند. هدف این تحقیق تهیه چند ترکیب با اسکلت ساختمانی دی هیدروپیریمیدین با فعالیت ضد میکروبی و ضد التهابی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این تحقیق یک مطالعه پژوهشی می‌باشد که در آن از واکنش متیل آمین هیدروکلراید با دی هیدروکسی استون دیمردر بوتانول و استیک اسید گلاسیال، ایمیدازول به دست آمد. در مرحله بعد این ترکیب توسط دی متیل سولفات متیله شده و در مجاورت دی اکسید منگنز به آلدهید، اکسید شد. از واکنش آلدهید با اوره و با چند بتاکتواستر (متیل، اتیل، پروپیل و بوتیل استوئات) در حضور اسید لوویس مشتقات نهایی تهیه شد.

**یافته‌ها:** بازده ترکیبات بین ۵۰ تا ۷۰ درصد بود. تمامی مشتقات با طیف سنجش جرمی و NMR مورد تأیید قرار گرفتند.

**استنتاج:** یکی از روش‌های افزایش بازده، واکنش تغییر حلال است که در این تحقیق از حلال استیک اسید به جای اتانول برای این منظور استفاده شد. هدف این تحقیق تهیه ساختارهایی با فعالیت ضد میکروبی و ضد التهابی بود. به واسطه وجود اثر ضد میکروبی و ضد التهابی در حلقه ایمیدازول، به نظر می‌رسد تلفیق این دو حلقه، ترکیباتی با بهبود اثرات را خلق کند.

**واژه‌های کلیدی:** دی هیدروپیریمیدین، ایمیدازول، اکسیداسیون، واکنش بیگنلی

### مقدمه

بیش تر از ۱۰۰ سال پیش، سنتر مشتقات ۴-آریل-۳-  
۴ دی هیدروپیریمیدین -۲- اون برای اولین بار در  
مقالات گزارش شدند. در سال ۱۸۹۳، شیمی دان  
ایتالیایی، پتروبیگنلی Biginelli، یک واکنش چند  
جزیی را کشف کرد که دی هیدروپیریمیدین‌های چند  
استخلافه تولید نمود. خصوصیات فارماکولوژیکی این

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۲۰-۹۰ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأمین شده است.

**مؤلف مسئول:** محمد علی ابراهیم زاده - ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. دانشیار، گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

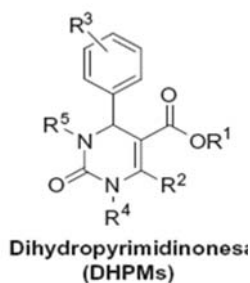
۲. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۲/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۴/۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۶/۱۷

در حال حاضر پاندمیک شده است. در سال ۲۰۰۹، بیش تر از ۳۳ میلیون نفر با ویروس HIV آلوده شدند که در حال حاضر عامل مرگ و میر تعداد بیش تری از افراد می باشد (۱۲). اولین دارویی که برای درمان ایدز مجوز گرفت، داروی زیدووداین (AZT) بود که از سال ۱۹۸۷ در دسترس است. در حال حاضر ۲۵ دارو از ۶ کلاس مهارکنندگی مختلف برای درمان عفونت HIV تأیید شده اند. توسعه مداوم داروهای ضد HIV جدید با سمیت قابل قبول و پروفایل عدم مقاومت در سالیان اخیر مورد توجه قرار گرفته است، که این منجر به شناخت یک سری از ترکیبات دی هیدروپیریمیدین-۲-اون شد که قادرند به طور موفقیت آمیزی نسخه برداری HIV را مهار کنند (۱۳).

در مطالعه ای که توسط Kim و همکارانش در سال ۲۰۱۱ انجام شد، مشخص گردید که تنها انانتیومر S دی هیدروپیریمیدین-۲-اون ها فعالیت ضد HIV دارند و  $R^2$  با گروه اتیل بهترین حالت است (تصویر شماره ۱) (۱۴).



تصویر شماره ۱: ساختار عمومی دی هیدروپیریمیدینون

در چندین مشتق دریایی آلکالوئیدی، ساختار دی هیدروپیریمیدینی کشف و بررسی شده است. از جمله با تزلادین B که علیه ویروس HIV مؤثر است (۱۵).

در چند سال اخیر کشف شده است که برخی از ترکیبات دی هیدروپیریمیدینی توانایی نفوذپذیری به غشاء سلولی را دارند و دوک میتوزی را در پستانداران مهار می کنند (۱۶، ۱۷). از جمله مهم ترین ترکیبات دی هیدروپیریمیدینی که اثرات ضد سرطان بارزی دارند، ترکیبی به نام موناسترول است که به طور

بدنه هتروسیکل جالب توجه تا مدت ها ناشناخته باقی ماند. از اوایل ۱۹۸۰، علاقه مندی بسیاری به دی هیدروپیریمیدین های تعدیل کننده کانال کلسیمی ایجاد شد (۱). به زودی مشخص شد که دی هیدروپیریمیدینون ها، یک پروفایل اثرات فارماکولوژیکی مشابه دی هیدروپیریمیدین های بلوک کننده کانال کلسیمی مثل نیفدپین به نمایش می گذارند. تلاش های زیادی در این باره بین سال های ۱۹۹۰-۱۹۸۰ صورت پذیرفت (۲-۴). در حال حاضر بیماری های قلبی و عروقی عامل اصلی مرگ و میر در بسیاری از کشورهای در حال توسعه هستند. بلوک کننده های کانال کلسیمی از داروهایی هستند که در درمان این بیماری ها به کار می روند. در سالیان اخیر ترکیبات دی هیدروپیریمیدین زیادی کشف شدند که بیوایزواستردی هیدروپیریمیدین ها هستند و پروفایل فارماکولوژیکی شبیه به بلوک کننده های کانال کلسیمی دی هیدروپیریمیدینی دارند. البته تعدادی از مشتقات دی هیدروپیریمیدینی ساخته شدند که قدرت و طول اثر بیش تری از اثرات ضد آریتمی را در مقایسه با دی هیدروپیریمیدین ها نشان دادند (۵-۸). فعالیت قلبی-عروقی دی هیدروپیریمیدین ها اولین بار توسط Khanian و همکارانش در سال ۱۹۷۸ کشف شد. این محققان گزارش کردند که این گروه از ترکیبات، خصوصیات گشادکنندگی عروقی و فعالیت کاهندگی فشار خون زیادی دارند (۹). در اواسط ۱۹۸۰، توجه عمده روی بلوک کننده های کانال کلسیمی ۴-آریل-۴ و ۱-دی هیدروپیریمیدین-۵-کربوکسیلات بود که به طور نزدیکی ساختار دی هیدروپیریمیدین ها را تقلید می کردند، اگر چه فعالیت بلوک کنندگی کانال کلسیمی دی هیدروپیریمیدین ها قابل مقایسه با دی هیدروپیریمیدین ها بود، اما فعالیت ضد فشارخونی آنها در داخل بدن خیلی کم تر بود (۱۰، ۱۱). از زمان کشف ویروس HIV به عنوان عامل بیماری ایدز در سال ۱۹۸۳، ویروس به سرعت شروع به گسترش کرد، به طوری که

(۴۶۰ میلی مول) متیل آمین هیدروکلراید در یک بالن ته گرد، ۴۰ میلی لیتر استیک اسید گلاسیال و ۲۵۰ میلی لیتر ۱- بوتانول اضافه شد. مجموعه به مدت ۷۰ ساعت بهم زده شد. به نتیجه حاصل که یک سوسپانسیون به رنگ سفید می باشد، ۷۰۰ میلی لیتر آب اضافه شد و سپس مجموعه صاف شد. رسوب صاف شده با ۲۰۰ میلی لیتر آب (۳ بار) و سپس ۲۰۰ میلی لیتر دی اتیل اتر (۳ بار) شسته شد. نتیجه کار، جسم جامد سفید رنگی بود که در حرارت ۵۰ تا ۶۰ درجه سانتی گراد تحت خلا خشک شد. وزن محصول واکنش ۱۶/۲ گرم به دست آمد. خلوص محصول با استفاده از TLC (Thin Layer Chromatography) چک شد و نسبت حلال مورد استفاده متانول، کلروفرم (۱:۹)، راندمان ۵۳ درصد و نقطه ذوب ۲۰۳ تا ۲۰۴ درجه سانتی گراد بود.

سنتر ۱- متیل-۲- متیل تیو-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول (جسم ۲) (۲۱):

به ۴۰۰ میلی گرم سود که در بالن ته گرد ریخته شده بود، چند قطره آب افزوده شد تا سود حل شود، سپس ۴۰ میلی لیتر متانول و ۱/۴۴ گرم ایمیدازول تهیه شده از مرحله قبل، اضافه گردید. مخلوط حاصل ۱۰ دقیقه به هم زده شد تا کاملاً شفاف گردد. سپس ۰/۶۳ میلی لیتر متیل یدید، قطره قطره به محلول اضافه شد. مجموعه به مدت یک شب هم زده شد. پس از تقطیر متانول در خلا به باقی مانده، ۵۰۰ میلی لیتر آب اضافه شد و سه بار، هر بار با ۲۰۰ میلی لیتر کلروفرم استخراج گردید. ۱/۲۵ گرم محصول به دست آمد. خلوص محصول با TLC کنترل شد و حلال مورد استفاده برای تانک متانول و کلروفرم به نسبت ۱ به ۱، راندمان ۶۲ درصد و نقطه ذوب ۸۹-۸۷ درجه سانتی گراد بود.

سنتر ۵- فرمیل-۱- متیل-۲- متیل تیو- ایمیدازول (جسم ۳) (۲۱):

۵ گرم از الکل ایمیدازول تهیه شده از مرحله قبل،

اختصاصی سبب مهار حرکت پروتئین کینسین میتوزی Eg5 می شود که یک پروتئین ضروری برای تشکیل درک میتوزی است (۱۸). برخی دی هیدروپیریمیدین-۲- اون هایی که آنالوگ ۵ و دی آرل پیرازول هستند به عنوان مهارکننده های مؤثر سیکلواکسیژناز ۲ گزارش شده اند (۱۹). اخیراً توجه به سوی سایر اثرات دی هیدروپیریمیدین ها جلب شده است. این ترکیبات دارای اثرات زیاد و متنوعی از قبیل: ضد سرطان، ضد التهاب، ضد میکروبی و ضد قارچ، آنتی اکسیدانی و آنتاگونیست انتخابی رسپتور آدرنرژیک آلفای ۱ که در درمان هایپرپلازی خوش خیم پروستات مفید است، می باشند (۲۰، ۲۱). در این تحقیق چند ترکیب با ساختار دی هیدروپیریمیدینی سنتز شده است. ترکیبات به گونه ای سنتز شده اند که در بخشی از ساختار خود دارای حلقه ایمیدازول هستند. این حلقه، خود از بخش های مهم و دارای اثرات بیولوژیک اثبات شده فراوانی است (۲۴-۲۲). به علت بروز پدیده مقاومت میکروبی به آنتی بیوتیک های موجود و از سویی عوارض جانبی زیادی که پس از مصرف داروهای ضد درد و ضد التهاب رخ می دهد، ادامه تحقیق در خصوص کشف و یا سنتز ترکیبات جدید با فعالیت ضد میکروبی و ضد التهابی ضروری به نظر می آید. اثر این ترکیبات شاید از طریق مکانیسمی جدید عمل نماید.

## مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه پژوهشی می باشد. ترکیبات شیمیایی به کار رفته در این تحقیق همگی از کارخانه مرک یا فلوکا خریداری شده اند. حلال های به کار رفته در این تحقیق ایرانی می باشند.

سنتر ۱- متیل-۲- مرکا پتو-۵- هیدروکسی متیل ایمیدازول (جسم ۱) (۲۲):

به محلول در حال هم خوردن از مخلوطی از ۳۲ گرم (۱۸۰ میلی مول) دی هیدروکسی استون دیمر و ۳۱ گرم

تصویر شماره ۳ آمده است. اطلاعات طیفی اجسام سنتز شده در جدول شماره ۱ ذکر شده است.

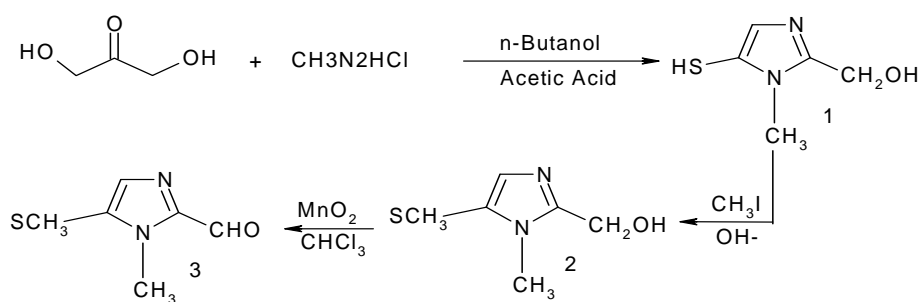
### یافته ها

واکنش هانش اولین بار در سال ۱۸۸۱ گزارش شده است. در این واکنش استراستواستیک، آمونیوم و آلدئید به کار گرفته شد تا مشتقات دی هیدرو پیریدین ها به دست آمد (۲۶). یک دهه بعد، شیمیدان ایتالیایی بیگینلی، همان دو جزء واکنش را با یک نسبت اکسی مولار و جزء سومی به نام اوره را در محلول اسیدی-الکلی اضافه کرد تا ترکیبات جدیدی را به دست آورد که در حال حاضر، ۳ و ۴-دی هیدرو پیریمیدین-۲-اون نامیده می شوند. به طور کلاسیک، این واکنش از طریق یک کاتالیزور اسیدی در یک واکنش تراکمی از الکیل استواستات، بنز آلدئید و اوره در اتانول از طریق رفلو و سپس سرد کردن آن انجام می شود (۱). محصولات به دست آمده در واقع آنالوگ های آزوی دی هیدروپیریدین های هانش می باشند. شباهت های ساختاری بین این دو گروه تصویر شماره ۴ آمده است.

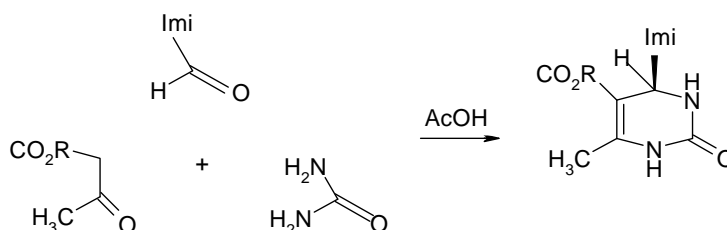
و ۲۵ گرم (۵ برابر وزنی) دی اکسید منگنز فعال در ۹۰ میلی لیتر کلروفرم به مدت یک شبانه روز رفلو شد. مخلوط حاصل روی خاک دیاتومه صاف شد. پس از تقطیر کلروفرم در خلا، ۲/۶ گرم وزن محصول واکنش به دست آمد. خلوص محصول با TLC کنترل شد و از حلال کلروفرم و اتیل استات (۱:۱) برای تانک استفاده شد. راندمان ۵۱ درصد و نقطه ذوب ۵۶-۵۳ درجه سانتی گراد بود. طرح کلی سنتز آلدئید در تصویر شماره ۲ آمده است.

#### روش کلی سنتز دی هیدروپیریمیدین ها

به مخلوطی از ۰/۵۲ گرم (۳/۳۳ میلی مول) از آلدئید ایمیدازول تهیه شده از مرحله قبل، ۴۰۰ میلی گرم اوره (۶/۶۶ میلی مول) و ۰/۳۵۸ میلی لیتر استر الکیل استواستات، ۱۰ میلی لیتر استیک اسید گلاسیال و چند قطره HCl اضافه شد. مجموعه به مدت ۲۴ ساعت رفلو شد. مجموعه به مدت چند روز در دمای اتاق رها شد تا رسوب جسم حاصل گردد. رسوب حاصل با اتانول، کریستال گیری شد (۲۵). طرح کلی سنتز در



تصویر شماره ۲: طرح سنتز آلدئید ایمیدازول تصویر شماره ۲

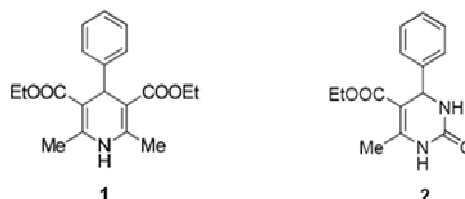


تصویر شماره ۳: طرح کلی سنتز دی هیدرو پیریمیدین-۲-اون با کمک آلدئید، اوره و الکیل استواستات

جدول شماره ۱: مشخصات و داده های طیفی اجسام سنتز شده در این تحقیق

R	داده های طیف NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm	نقطه ذوب	راندمان (درصد)
Me	2.39 (s,3H,CH <sub>3</sub> -DHPM), 2.86 (s,3H,SCH <sub>3</sub> ), 3.7 (s,3H,NCH <sub>3</sub> ), 3.94(s,3H,CH <sub>2</sub> CO), 5.49 (s,1H,H <sub>4</sub> -DHPM), 7(s,1H,H <sub>4</sub> -Imidazole)	۱۳۵-۱۳۶	۵۵
Et	1.3 (t, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.38 (s,3H,CH <sub>3</sub> -DHPM), 2.83 (s,3H,SCH <sub>3</sub> ), 3.88 (s,3H,N CH <sub>3</sub> ), 4.1 (q,2H,CH <sub>2</sub> CO), 5.47 (s,1H,H <sub>4</sub> -DHPM), 7 (s,1H,H <sub>4</sub> -Imidazole)	۱۲۶-۱۲۷	۶۵
Pr	0.9 (t,3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 1.5 (m,2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.37 (s,3H,CH <sub>3</sub> -DHPM), 2.9 (s,3H,SCH <sub>3</sub> ), 4 (s,3H,NCH <sub>3</sub> ), 4.1 (m,2H,-CH <sub>2</sub> CO),5.4 (s,1H,H <sub>4</sub> -DHPM), 7(s,1H,H <sub>4</sub> -Imidazole)	۱۳۳-۱۳۴	۵۵
Bu	0.9 (t,3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 1.2 (m,2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 1.5 (m,2H,-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.38 (s,3H,CH <sub>3</sub> -DHPM), 2.59 (s,3H,SCH <sub>3</sub> ), 3.59 (s,3H,NCH <sub>3</sub> ), 4 (m,2H,-CH <sub>2</sub> CO), 5.5 (s,1H,H <sub>4</sub> -DHPM), 6.8 (s,1H,H <sub>4</sub> -Imidazole)	۱۵۹-۱۶۰	۹۰

روش مشابه باراندمان های ۵۵ و ۹۰ درصد سنتز شدند. اطلاعات طیفی، نقاط ذوب و راندمان های سنتز هر چهار ترکیب سنتز شده در جدول شماره ۱ آمده است.

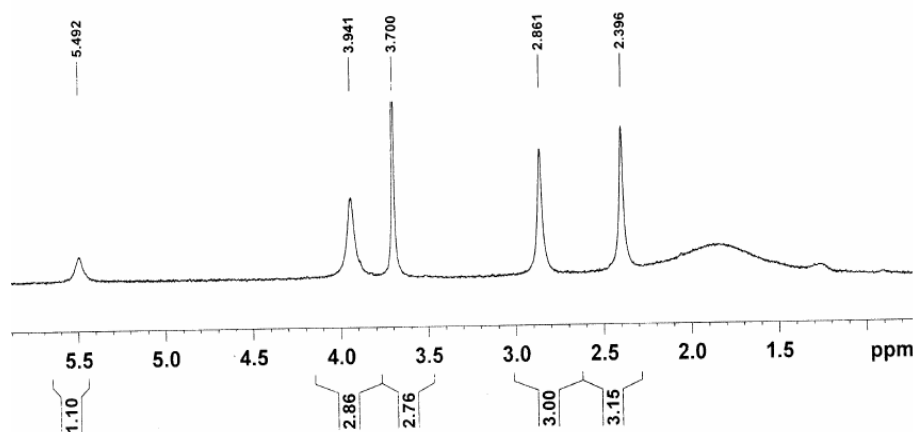
Hantzsch pyridines  
(Dihydropyridine)Biginelli compound  
(Dihydropyrimidine)

تصویر شماره ۴: شباهت ساختاری هیدروپیریمیدین و دی هیدروپیریدین

چهار ترکیب در این تحقیق سنتز شد. ترکیب اول مشتق متیل (تصویر شماره ۳) باراندمان ۵۵ درصد (جدول شماره ۱) به دست آمد. طیف NMR گسترش یافته این ترکیب به عنوان نمونه در نمودار شماره ۱ آورده شده است. طیف جرمی این ترکیب نیز در نمودار شماره ۲ آورده شده است. ترکیب دوم مشتق اتیل با راندمان ۶۵ درصد مطابق روش ذکر شده در روش ها سنتز شد. ترکیب سوم و چهارم، مشتقات پروپیل و بوتیل نیز به

## بحث

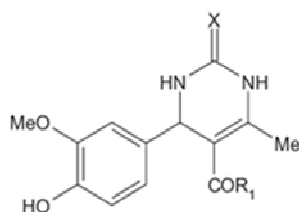
در سالیان اخیر تحقیق های بی شماری روی ترکیبات نیفدیپینی به خاطر شباهت ساختاری ترکیبات دی هیدرو پیریمیدینی به آن انجام شد. تحقیق روی فعالیت بیولوژیکی مولکول های مختلف دی هیدرو پیریمیدینی منجر به کشف اثرات مختلف آن از قبیل ضد تکثیر سلولی، ضد ویروسی، ضد توموری، ضد التهابی، ضد باکتری، ضد قارچی و ضد توبرکولین شد (۹، ۱۴، ۱۷). به طور مشابهی، هسته ساختاری کینولین ها، اغلب با کاربردهای پزشکی مرتبط، ضد لیشمانیا، آنتاگونیست HIV، مهار پروتئاز HIV1 مثل



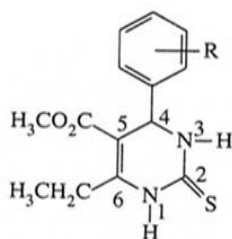
نمودار شماره ۱: طیف NMR گسترش یافته ی ۵- (متوکسی کاربونیل)-۶-متیل-۴- (۱-متیل-۲-متیل تیو-۵-ایمیدازولیل)-۳،۴-دی هیدروپیریمیدین-۲-اون

هیدروژن مربوط به کربن شماره ۴ حلقه دی هیدروپیریمیدینی است که در محدوده ۵ تا ۶ طیف NMR ظاهر می شود. از جمله نتایج طیف NMR مربوط به هیدروژن کربن ۴ در حلقه زیر در محدوده ۵ ppm آمده است (۲۷).

در تحقیقی که در سال ۲۰۰۸ برای بررسی اثرات بلوک کنندگی کانال کلسیمی دی هیدروپیریمیدین ها انجام شد، نتایج طیف هیدروژن کربن ۴ حلقه دی هیدروپیریمیدینی در محدوده ۵/۱ تا ۵/۶ ppm گزارش شده است (۲۸) (نمودار شماره ۶).



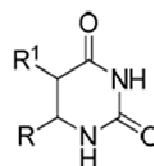
تصویر شماره ۶: نمونه ای از ساختار دی هیدروپیریمیدینی که نتایج طیف هیدروژن کربن ۴ حلقه در مراجع آمده است



تصویر شماره ۷: ساختار دیگری از حلقه دی هیدروپیریمیدینی که نتایج طیف هیدروژن کربن ۴ حلقه در شناسایی حلقه مورد استفاده قرار گرفته است.

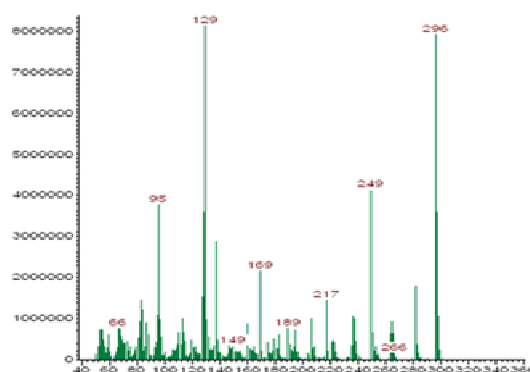
در تحقیقی دیگر که در سال ۲۰۰۶ انجام شده، مکان هیدروژن دی هیدروپیریمیدینی در محدوده ۵/۳ ppm، در سال ۲۰۰۸ برای ساختار مشابه، محدوده ۵/۱ ppm و در تحقیق دیگری که در سال ۲۰۱۰ انجام شد مکان ظهور هیدروژن دی هیدروپیریمیدینی ppm ۵/۱۷ گزارش شده است (۲۷-۲۹) (نمودار شماره ۷). به عنوان نمونه، طیف یکی از اجسام سنتز شده در این تحقیق ارائه شده است (نمودار شماره ۱). طیف تشخیص

ضد سرطان، ضد میکروبی، مهار و فعالیت ضد مالاریا است. در مورد PLT، آنتاگونیست گیرنده NK-3 بر اساس تحقیقی که در سال ۱۹۹۸ روی مشتقات ایمیدازولین پیرازولین انجام شد، مشخص گردید که هسته ایمیدازولین این ترکیبات نیز دارای اثرات ضد میکروبی قابل توجهی است (۲۲). تغییر پذیری در اسکلت پایه بیگینلی کلاسیک توجه زیادی را جلب نموده است، چون امروزه رسیدن به مولکول های دارویی مؤثر با اثر فارماکولوژیکی مناسب اهمیت فوق العاده ای دارد و این تغییرات ساختاری می تواند فعالیت فارماکولوژیکی این ترکیبات را بهبود بخشد. بنابراین در این بخش سعی شده تغییرات ساختمانی در بخش استری از هسته پیریمیدینی ایجاد شود (تصویر شماره ۵).



R or R<sup>1</sup>=H, alkyl, aryl.

تصویر شماره ۵: بخش هایی از مولکول که بطور گسترده مورد تغییر قرار گرفته است.



نمودار شماره ۲: طیف جرمی ۵- (متوکسی کاربونیل)-۶- متیل-۴- (۱- متیل-۲- متیل تیو-۵- ایمیدازولیل)-۳،۴- دی هیدروپیریمیدین-۲-اون

تکنیک های تشخیص دی هیدروپیریمیدین ها بر اساس داده های طیف سنجی

از مهم ترین عوامل در تشخیص دی هیدروپیریمیدین ها،

به نور، دی‌هیدروپیریمیدین‌هایی که استخلاف بیش‌تر در موقعیت اورتو روی حلقه فنیل دارند، در مقابل نور پایدار هستند و آن‌هایی که گروه نیترو را در موقعیت متای حلقه دارند به واسطه تولید رادیکال نیتروز و از گروه نیترو توسط تشعشعات نور هیدروژن را از بخش ۱ و ۴ دی‌هیدروپیریمیدین به خاطر آروماتیک شدن حلقه هتروسیکل بر می‌دارد، به نور حساس هستند که این منجر به تغییرات ساختاری نامحسوس مکرر می‌شود و کاهش potency و غیرفعال شدن درمانی اتفاق می‌افتد.

زمانی که واکنش برای اولین بار توسط بیگینلی انجام شد، بازده واکنش بسیار کم و درحد ۲۰ درصد بود، برای همین در سالیان گذشته تلاش‌های فراوانی برای افزایش بازده این واکنش انجام شد که شامل استفاده از کاتالیزورهای مختلف، سونیکاتور و تشعشع با استفاده از مایکروویو بود. هدف سنتز ترکیبات از دسته دی‌هیدروپیریمیدینی با استفاده از واکنش کلاسیک بیگینلی بود، برای رسیدن به این منظور از تغییر حلال، از اتانول به استیک اسید استفاده شد و همین‌طور از مقادیر بیش‌تری از کاتالیزور HCl در دو زمان، یکی در زمان شروع واکنش و دیگری چند ساعت بعد از شروع واکنش استفاده شد که هر دو این موارد باعث افزایش راندمان واکنش گردید. بر این اساس چند مشتق با ساختار دی‌هیدروپیریمیدینی جدید با بازده قابل قبول با کمک روش واکنش بیگینلی ساخته شد. ساختار اجسام سنتز شده به کمک طیف سنجی جرمی، IR و NMR مورد شناسایی و تأیید قرار گرفت.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با توجه به این که هسته دی‌هیدروپیریمیدینی دارای اثرات بارز ضد میکروبی و ضد التهابی می‌باشد، وجود حلقه امیدازول می‌تواند این اثرات را تقویت کند (۲۴). به نظر می‌رسد ترکیبات سنتز شده اثر ضد میکروبی قابل قبولی از خود نشان دهند. در ادامه کار پیشنهاد می‌شود مشتقات تیون دی‌هیدروپیریمیدین‌ها نیز سنتز و مورد بررسی اثر بیولوژیک قرار گیرند.

تشکیل حلقه دی‌هیدروپیریمیدین بر مبنای طیف سنج جرمی نیز به سهولت امکان پذیر است. ظاهر شدن پیک مربوط به جرم مولکولی مشتق سنتز شده، نشان از تشکیل حلقه می‌باشد. در تحقیق حاضر، جرم مولکولی مشتق ۵- متوکسی کربونیل ۲۹۶، جرم مولکولی مشتق ۵- اتوکسی کربونیل ۳۱۰، جرم مولکولی ۵- پروپوکسی کربونیل ۳۲۴ و جرم مولکولی مشتق ۵- بوتوکسی کربونیل ۶- متیل-۴- (۱- متیل-۲- متیل تیو-۵- ایمیدازولیل)-۳ و ۴- دی‌هیدروپیریمیدین-۲- اون، ۳۳۸ بود که تمامی آن‌ها در طیف مربوطه مشاهده شده است. به عنوان نمونه، طیف یکی از اجسام سنتز شده در این تحقیق ارائه شده است (نمودار شماره ۲). تشخیص دی‌هیدروپیریمیدین‌ها بر اساس طیف IR نیز امکان‌پذیر است. دو گروه کربونیل در ساختار این ترکیبات وجود دارد، که یکی مربوط به گروه اوره که در محدوده عدد موج  $1690\text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده و دیگری مربوط به گروه استری می‌باشد که در محدوده  $1735\text{ cm}^{-1}$  پیک خواهد داد. پیک مربوط به گروه NH نیز معمولاً در محدوده  $3200$  تا  $3500$  ظاهر می‌شود که با توجه به وجود دو گروه NH، دو پیک رؤیت خواهد شد. به عنوان نمونه مشتق ۵- (اتوکسی کربونیل)-۳ و ۴- دی‌هیدروپیریمیدین-۲- اون، پیک‌های مربوط به دو گروه NH در  $3112$  و  $3357$  ظاهر شده و پیک گروه کربونیل استر در  $1703$  و پیک مربوط به گروه کربونیل اوره در فرکانس  $1682$  ظاهر شده است.

#### بررسی ساختار فضایی دی‌هیدروپیریمیدین‌ها

ویژگی‌های کنفورماسیونی دی‌هیدروپیریمیدین‌ها به طور گسترده‌ای توسط روش‌های کامپیوتری، افتراق با اشعه X و مطالعات NMR مورد مطالعه قرار گرفته است. دی‌هیدروپیریمیدین‌ها از نظر کنفورماسیونی مولکول‌های نسبتاً انعطاف‌پذیری هستند، چون حلقه‌های آریل و گروه‌های استر می‌توانند بچرخند و کنفورماسیون حلقه دی‌هیدروپیریمیدینی را تغییر دهند. از نظر حساس بودن



## سپاسگزاری

علوم پزشکی مازندران تأمین شده است. این تحقیق یک پایان نامه دانشجویی بوده است.

هزینه انجام این تحقیق به صورت طرح پژوهشی از سوی معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه

## References

1. Kappe CO. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. *Tetrahedron* 1993; 49(32): 6963-6937.
2. Atwal K, Rovnyak CG, Schwartz J, Moreland S, Hedberg A, Gougoutas JZ, et al. Dihydropyrimidine calcium channel blockers: 2-heterosubstituted 4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines. *J Med Chem* 1990; 33(5): 1510-1515.
3. Atwal KS, Swanson BN, Unger SE, Floyd DM, Moreland S, Hedberg A, et al. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3- Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents. *J Med Chem* 1991; 34(2): 806-811.
4. Rovnyak GC, Atwal KS, Hedberg A, Kimball D, Moreland S, Gougoutas JZ, et al. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 4. Basic 3-substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters. Potent antihypertensive agents. *J Med Chem* 1992; 35(17): 3254-3263.
5. Atwal KS, Rovnyak GC, Floyd DM, Moreland S, Swanson BR, Gougoutas JZ, et al. Dihydropyrimidine calcium channel blockers: 2,3-substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidine carboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines. *J Med Chem* 1990, 33(9): 2629-2635.
6. Kumar B, Kaur B, Kaur J, Parmar A, Anand RD, Kumar H. Thermal microwave assisted synthesis of substituted tetrahydropyrimidines as potent calcium channel blockers. *Indian J Chem* 2002; 41B(07): 1526-1530.
7. Ravikumar K, Sridhar B. Two carbamoyl-substituted dihydropyrimidines: potent mimics of dihydropyridine calcium channel blockers. *Acta Cryst* 2005; C61(5): 41-44.
8. Rovnyak GC, Atwal KS, Hedberg A, Kimball DS, Moreland S, Gougoulas ZI. Dihydropyrimidine calcium channel blockers 4- basic 3- substituted- 4- ary 1- 1,4-dihydropyrimidine- 5- carboxylic acid esters potent antihypertensive agent. *J Med Chem* 1992; 35(17): 3254-3263.
9. Mohan KC, Ravikumar K, Shetty MM, Velmurugan D. Crystal and molecular structures of 4-aryl-1,4-dihydropyrimidines: Novel calcium channel antagonists. *Zeitschrift Fur Kristallographie* 2003; 218: 46-55.
10. Shanmugasundaram P, Harikrishnan N, Aanandini MV, Sathish KM, Sateesh JN. Synthesis and biological evaluation of pyrido (2,3-d) pyrimidine-carboxylate derivatives. *IJC* 2011; 50B(03): 284-289.
11. Gupta JK, Sharma PK, Dudhe R, Chaudhary A, Verma PK. Synthesis, analgesic and ulcerogenic activity of novel pyrimidine derivative of coumarin moiety. *Analele Universitatii Bucuresti: Chimie*. 2010; 19(2): 9-21.
12. Mehellou Y, De Clercq E. Twenty-six years of anti-HIV drug discovery Where Do We

- Stand and Where Do we go? J Med Chem 2010; 53(2): 521-538.
13. Brenner B, Wainberg MA, Salomon H, Rouleau D, Dascal A, Spira B, et al. Resistance to antiretroviral drugs in patients with primary HIV-1 infection. Investigators of the Quebec Primary Infection Study. Int J Antimicrob Agents 2000; 16(4): 429-434.
  14. Kim J, Park C, Ok T, So W, Jo M, Seo M, et al. Discovery of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones with inhibitory activity against HIV-1 replication. Bioorg Med Chem Lett 2012, 22(5): 2119-2124.
  15. Bertram JS. The molecular biology of cancer. Mol Aspects Med 2000; 21(6): 167-223.
  16. Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. Science 1990; 249(4972): 1007-1011.
  17. Baraldi PG, Pavani MG, Nunez MC, Brigidi P, Vitali B, Gambari R, et al. Antimicrobial and antitumor activity of *n*-heteroimine-1,2,3-dithiazoles and their transformation in triazolo-, imidazo-, and pyrazolopyrimidines. Bioorg Med Chem 2002; 10(2): 449-456.
  18. Jordan A, Hadfield JA, Lawrence NJ, McGown AT. Tubulin as a target for anticancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle. Med Res Rev 1998; 18(4): 259-296.
  19. Rajasekaran S, Ajay AK, Rao GK, Sanjay Pai PN. Design, synthesis and biological activity of substituted dihydropyrimidine-2-(1H)-thiones. Int J Pharm Tech Research 2011; 3(2): 626-631.
  20. Shukla R, Raghubir R, Lown JW. Anticancer, Anti-inflammatory and Analgesic Activity Evaluation of Heterocyclic Compounds Synthesized by the Reaction of 4-Isothiocyanato-4-methylpentan-2-one with Substituted *o*-Phenylenediamines, *o*-Diaminopyridine and (Un) Substituted *o*-Australian Journal of Chemistry 2001; 54(1): 69-74.
  21. Ebrahimzadehm MA, Honary S, Pourmorad F, Khani K. Synthesis and antimicrobial activity of some new imidazolyl-2-pyrazoline derivatives. Chemistry: An Indian Journal 2004; 1(9): 624-627.
  22. Shafiee A, Ebrahimzadeh MA. Nitroimidazoles XIII. Syntheses of Substituted (1-Methyl-5-Nitro-2-Imidazolyl)soxazoles). Journal of Chemistry and Chemical Engineering 1998; 17(1): 66-69.
  23. Shafiee A, Ebrahimzadeh MA, Zarghi A, Dehpour AR. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-Benzyl-2-(X-thio) pyrrolo [2,3-d] imidazole-5-carboxylates. Pharmacy and Pharmacology Communication 1998; 4(2): 99-101.
  24. Jauk B, Pernat T, Kappe CO. Design and synthesis of a conformationally rigid mimic of the dihydropyrimidine calcium channel modulator SQ 32,926. Molecules 2000, 5(3): 227-239.
  25. Ebrahimzadeh MA, Pourmorad F, Mahmoudi M, Haghghi S, Nourbakhsh Z, Javanmardi A. Preparation of some new analgesic dihydropyridine derivatives. Chemistry An Indian Journal 2004; 1(5): 338-343.
  26. Tawfik HA, Bassyouni F, Gamal-Eldeen AM, Abo-Zeid MA, El-Hamouly WS. Tumor anti-initiating activity of some novel 3,4-dihydropyrimidinones. Pharmacol Rep 2009; 61(6): 1153-1162.
  27. Zorkun I, Sarac S, Celebi S, Erol K. Synthesis of 4-aryl- 3,4- dihydropyrimidin- 2 (1H)-thione derivatives as potential calcium channel blockers. Bioorg Med Chem 2006; 14(24): 8582-8589.
  28. Khabazzadeh H, Saidi K, Sheibani H. Microwave-assisted synthesis of

- dihydropyrimidin- 2(1H)- ones using graphite supported lanthanum chloride as a mild and efficient catalyst. *Bioorg Med Chem* 2008; 18(1): 278-280.
29. Shen ZL, XU XP, Ji SJ. Brønsted Base-Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli-Type Reaction: An Efficient Synthesis of 4,5, 6-Triaryl-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-one and Mechanistic Study. *J Org Chem* 2010; 75(4): 1162-1167.