Archive of SID

سنتز مشتقات N - استو نیتریل و N - اتیل آمین -۳- هیدروکسی پیریدینونها به عنوان کی‌لیت کننده‌های آهن (III)

دکتر لطف الله سقایی[۱]

چکیده مقاله.

مقدمه. در حال حاضر، برای دفع آهن اضافی موجود در بدن بیماران تالاسمیک از دسفرال که داروی گرانقیمتی است و به صورت تزریقی تجویز می‌گردد، استفاده می‌شود. از میان داروهای خوراکی ارزان قیمتی که بتواند جانشین مناسبی برای دسفرال باشد، تنها یکی از مشتقات N-الکیل-۳-هیدروکسی پیریدینونها یعنی ۱، ۲-دی‌متیل-۳- هیدروکسی پیریدینون به مرحله کلینیکی رسیده است. این دارو به سرعت با گلوکورونیک اسید متابولیزه شده، غیرفعال می‌گردد. برای رفع این مشکل، بعضی از مشتقات N - هیدروکسی الکیل آنها سنتز شده که به مقدار کم متابولیزه می‌شوند. برای تهیه مشتقات بیشتری با چنین رفتار متابولیتیکی، تعدادی از ترکیبات جدید N - استونیتریل و N-اتیل‌آمین هیدروکسی پیریدینونها طراحی و سنتز گردید.

مواد و روشها. برای سنتز این ترکیبات از ۲-متیل-۳-هیدروکسی پیرانون (مالتول) و اتیل‌مالتول به عنوان مواد اوّلیه استفاده گردید. ابتدا گروه هیدروکسیل آنها توسط بنزیل کلرید، بنزیله شد، سپس در اثر واکنش با آمینواستونیتریل هیدروکلرید در حلال پیریدین، مشتقات پیریدینونهای بنزیله شده حاصل گردید. در نهایت با جدا شدن گروه بنزیل به روش هیدروژناسیون و همچنین استفاده از معرف برمودی متیل‌بوران ترکیبات مورد نظر به دست آمد.

نتایج و بحث. در این پژوهش سه ترکیب نهایی به نامهای ۱- (۲- آمینواتیل)- ۲- متیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان، ۱- (۲- آمینواتیل)- ۲- اتیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان، ۱- سیانومتیل- ۲- متیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان و چهار ترکیب واسطه مربوط به آنها بر اساس روش عمومی ذکر شده، تهیه گردید. ساختمان هریک از مواد سنتز شده، از طریق طیف‌سنجی‌های Mass ،H NMR، آنالیز عنصری و نیز ثابتهای فیزیکی تعیین و تأیید گردید. اثر بیولوژیک این داروها متعاقباً مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

● *واژه‌های کلیدی.* دسفرال، هیدروکسی پیریدینون.

مقدمه.

بعضی از بیماریها مثل تالاسمی ماژور و تالاسمی حد واسط، توأم با افزایش تدریجی آهن در بدن انسان می‌باشند. تالاسمی یک بیماری ژنتیکی است که به صورت نقص در سنتز هموگلوبین بروز می‌کند. بیماران مبتلا به فرم تالاسمی ماژور نیازمند تزریق مکرر خون هستند. استفاده پی در پی از خون منجر به انباشته شدن آهن، به خصوص در ناحیه کبد و قلب آنها می‌شود. یک انسان سالم حدود ۴ تا ۵ گرم آهن دارد که بیشتر آن به صورت هموگلوبین و میوگلوبین می‌باشد، در صورتی که این بیماران بعد از ده سال خون گرفتن حدود ۵۰ تا ۶۰ گرم آهن در بدنشان انباشته می‌شود. آهن اضافی با ایجاد هیدروکسیل‌های رادیکال به بافتهای بدن آسیب می‌زند بنابراین لازم است که به کمک کی‌لیت کننده‌های (Chelators) مناسب از بدن خارج گردد (۱).

در سی سال گذشته، دسفرال (DFO) به عنوان تنها داروی کلینیکی مفید برای این منظور مورد مصرف بوده است. این دارو یک لیگاند شش دندانه‌ای است و با آهن (III) یک کمپلکس هشت وجهی با ثابت پایداری 10^{31} تشکیل می‌دهد (جدول ۱). کمپلکس حاصل به خوبی در آب حل شده واز طریق کلیه بیماران تالاسمیک به آسانی قابل دفع می‌باشد (۲). دسفرال، توسط پمپهای مخصوصی از طریق وریدی یا زیر جلدی به طور مداوم تزریق می‌شود (۵ تا ۶ روز در هفته و هر روز ۸ تا ۱۰ ساعت) و به این دلیل مورد توجه بیماران نمی‌باشد. از طرف دیگر، داروی گران قیمتی است و به راحتی در دسترس همگان قرار نمی‌گیرد. به همین جهت، سالهاست که شیمیدانان تلاش وسیعی را برای تهیه و ارایه یک داروی کی‌لیت کننده آهن که هم خوراکی و هم ارزان قیمت باشد شروع نموده‌اند.

از بین صدها داروی خوراکی سنتز شده تنها بعضی از مشتقات آلکیل‌دار هیدروکسی پیریدینونها (HPOs) به مرحله کلینیکی رسیده‌اند (۳). HPOs لیگاندهای دو دندانه‌ای هستند که از طریق اتمهای اکسیژن واقع در موقعیتهای ۳ و ۴ حلقه پیریدینونی با یونهای فلزی تشکیل کمپلکس می‌دهند. در pH فیزیولوژیک، میل ترکیبی این ترکیبات با آهن (III) بیش از سایر یونهای فلزی از قبیل مس، روی، کلسیم و منیزیم است (جدول ۱). بنابراین می‌توانند آهن را به طور انتخابی از بدن بیماران خارج نموده و موجب دفع حداقل عناصر بیولوژیکی شوند.

یکی از ساده‌ترین مشتقات آلکیل‌دار HPOs با نام شیمیایی ۱، ۲- دی متیل- ۳- هیدرکسی‌پیریدین- ۴- ان (L_1) (تصویر ۲، ترکیب

۱- گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

www.SID.ir

Archive of SID

۳) به صورت خوراکی روی بسیاری از بیماران کشورهایی مانند آمریکا، انگلیس، کانادا، سوئیس، ایتالیا و بنگلادش آزمایش شده است و در حال حاضر نیز در هندوستان به طور وسیعی مصرف می‌شود (۴).

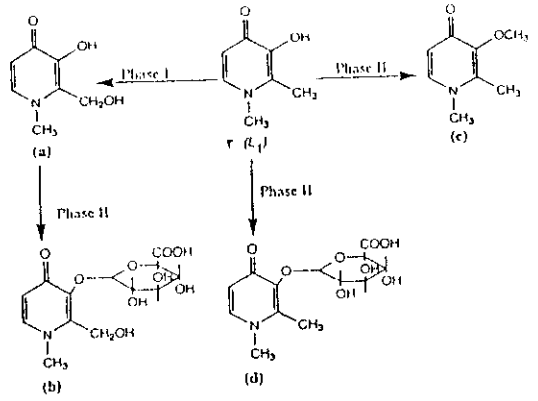
مطالعات انجام شده نشان داده است که این دارو مانند DFO باعث کاهش ذخیره آهن بیماران می‌شود. اگر چه L_1 به عنوان یک داروی خوارکی ارزان قیمت معرفی شده است و استفاده از آن سبب می‌شود که بیماران به طور قابل ملاحظه‌ای از آلام و درد تزریق مکرر دارویی DFO نجات یابند، ولی متأسفانه مصرف آن توأم با عوارض جانبی در بعضی بیماران می‌باشد. مهمترین عوارض جانبی مشاهده شده عبارتند از دردهای مفصلی (حداکثر در ۳۰ درصد بیماران) و اگرانولوسیتوز (در ۱ تا ۲ درصد بیماران) (۴، ۵).

در اکثر بیماران کاهش دوز دارو یا قطع مصرف آن سبب بهبود کامل علایم فوق می‌گردد زیرا بیش از ۵۰ درصد L_1 به سرعت با گلوکورونیک اسید متابولیزه شده (از طریق OH واقع در موقعیت ۳ حلقه) و غیر فعال می‌گردد (تصویر ۴). بنابراین، دوز زیادی از آن باید مصرف شود (۶). برای رفع این مشکل، سری دوم HPOs یعنی مشتقات هیدروکسیل‌دار آنها (تصویر ۲، ترکیبات ۱ و ۲) طراحی و سنتز شدند که بعضی از آنها به مقدار کم (حدود ۲ درصد) با گلوکورونیک‌اسید کونژوگه می‌شوند (۷). مشتقات هیدروکسیل‌دار HPOs در مقایسه با L_1 موجب دفع آهن بیشتری از بدن حیوانات مثل میمون و رات شده که احتمالاً ناشی از متابولیزه نشدن آنها می‌باشد (۸).

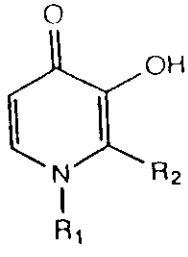
جدول ۱. لگاریتم ثابت پایداری کمپلکس‌های تعدادی از یونهای فلزی با دسفرال (DFO) و هیدروکسی پیریدنیونها(HPOs)

Metal Ion	DFO	HPO
Fe(III)	31	37
Cu(II)	14	17
Zn(II)	11	12.5
Mg(II)	4	7
Ca(II)	2.3	4.5

به منظور دستیابی به ترکیباتی باز هم بیشتر از این نوع، سنتز مشتقات نیتریل‌دار و آمین‌دار آنها مانند ۱- (۲-آمینواتیل)- ۲- متیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴-ان، ۱-(۲- آمینواتیل)- ۲- اتیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان و ۱- سیانومتیل- ۲- متیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان نیز مورد توجه قرارگرفت (تصویر ۶، ترکیبات ۱۱، ۱۲ و ۱۳). در این مقاله روش سنتز آنها گزارش می‌شود.



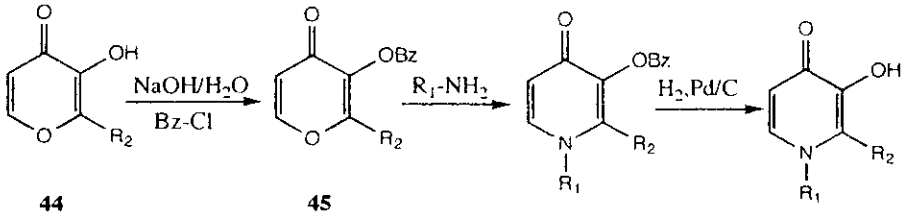
تصویر ۱. متابولیسم L_1 در انسان و رات
(در هر دوگونه d مهمترین متابولیت می‌باشد)



$(R_1 = CH_2\,CH_2\,OH,\ R_2 = CH_3)$

$(R_1 = CH_2\,CH_2\,OH,\ R_2 = C_2H_5)$

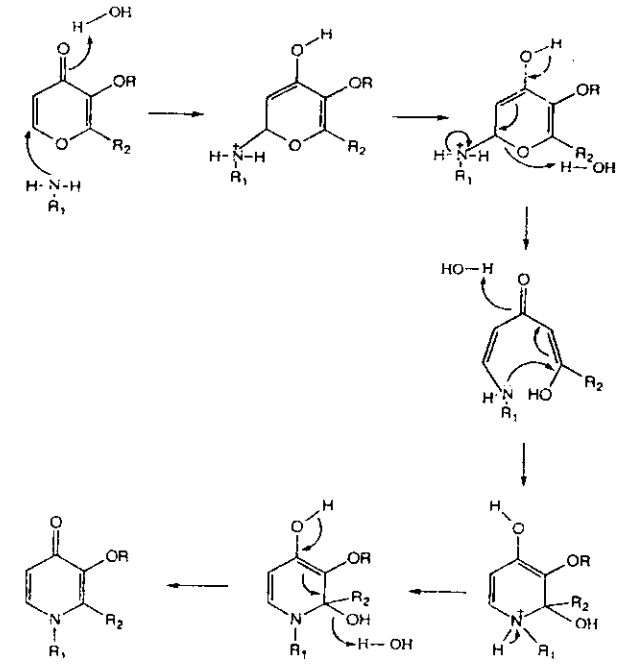
تصویر ۲. ساختمان شیمیایی هیدروکسی پیریدینونها



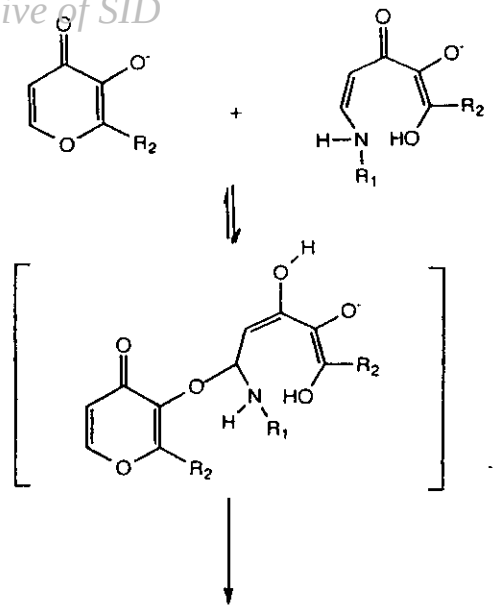
تصویر ۳. سنتز هیدروکسی پیریدینونها با استفاده از روش هاریس.

www.SID.ir

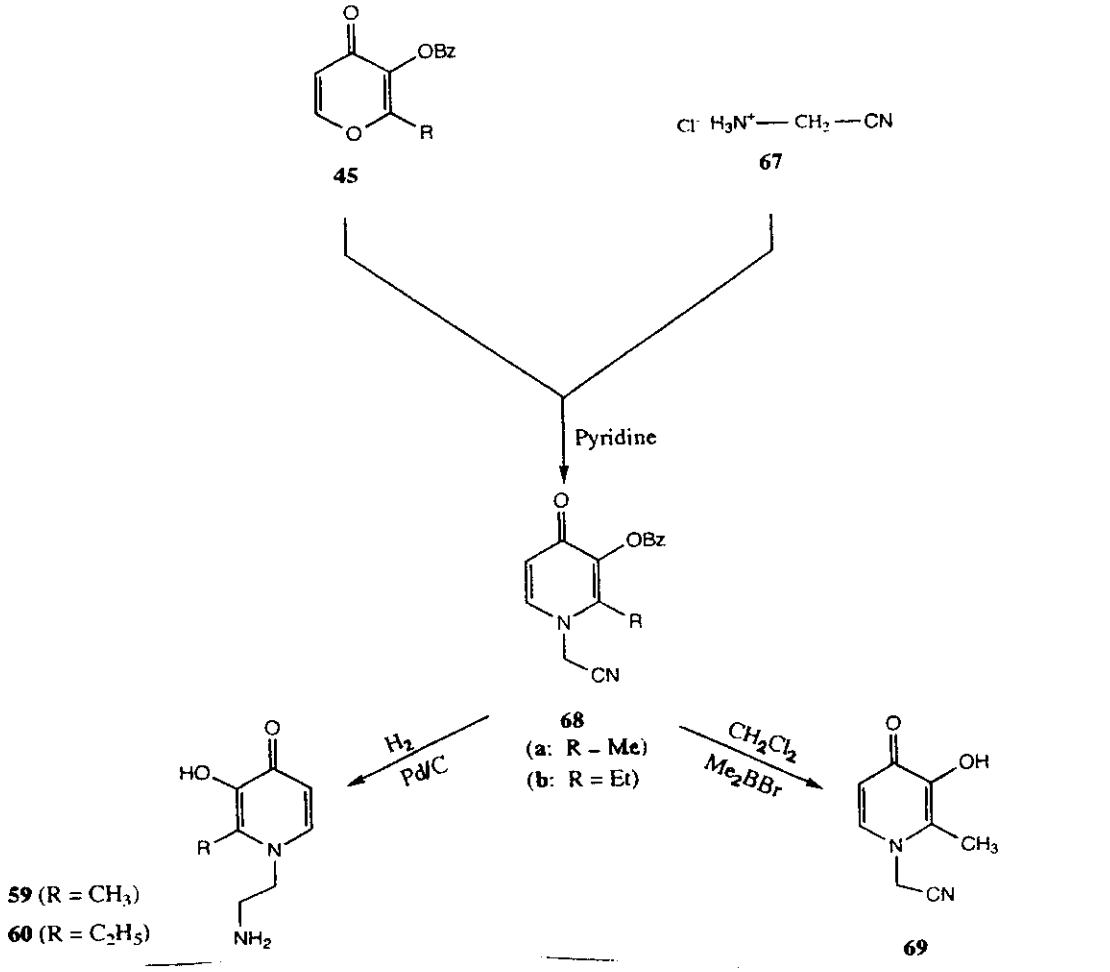
Archive of SID



تصویر ۴. مکانیسم تشکیل هیدروکسی پیردینونها از آمین‌های نوع اول و هیدروکسی پیرانونهای مربوط.



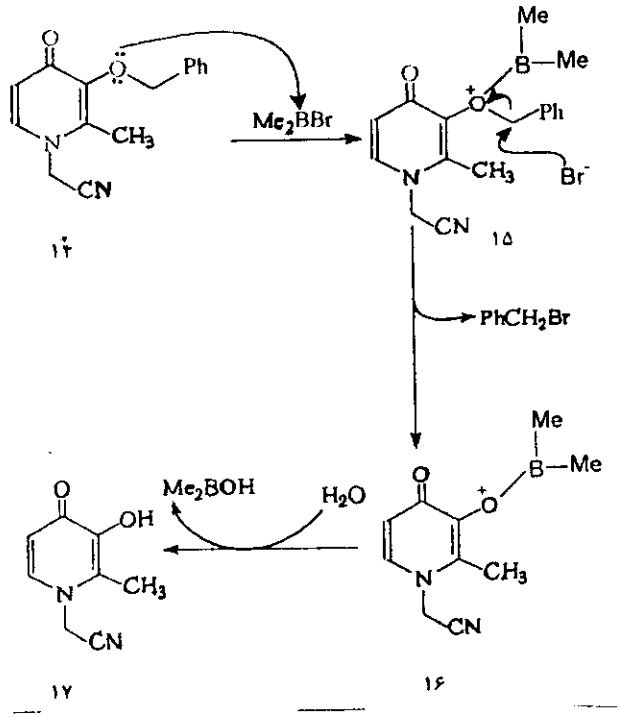
تصویر ۵. احتمال تشکیل محصولات تراکمی هنگام سنتز هیدروکسی پیرینونها.



تصویر ۶. سنتز مشتقات هیدروکسی پیریدنونها که شامل گروه‌های نیتریل و آمین می‌باشند.

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر ۷. استفاده از معرف برمودی‌متیل‌بران به منظور جدا نمودن گروه بنزیل در سنتز N- استونیتریل- ۳- هیدروکسی پیریدینون.

روشها.

تمام مواد شیمیایی و حلالهای مورد استفاده از شرکت Aldrich خریداری شده است. نقاط ذوب مواد سنتز شده با استفاده از دستگاه دیجیتالی Electrothermal IA 9100 اندازه گیری گردید. برای گرفتن طیف‌های ^1H NMR و Mass به ترتیب از دستگاههای Perkin - Elmer R32 (90 Hz) و Vacuum Generators 16F (35 eV) استفاده شده است. آنالیز عنصری مواد نیز توسط آزمایشگاه زیر انجام شده است.

Butterworth Labratories Limited,
Teddington, middlesex UK.

● سنتز ۲-متیل-۳-بنزیل‌اکسی-۴(۱H)پیرانون. (تصویر ۳، ترکیب 5a).

به محلولی از ۲- متیل- ۳- بنزیل‌اکسی- ۴ (۱H) پیرانون (تصویر ۳، ترکیب 5a) (۰/۰۱ mol، ۲/۱۶ g) در پیریدین (۶۰ mL)، آمینو استونیتریل هیدروکلرید (تصویر ۶، ترکیب ۹) (۰/۰۳mol، ۲/۶۲g) اضافه شده، سپس به مدت ۶ ساعت رفلاکس شد. با تبخیر حلال (تحت خلاء)، باقیمانده حاصل در ۵۰ mL آب حل شده و توسط دی کلرومتان (DCM) استخراج گردید (۳×۵۰ mL). پس از خشک شدن فاز آلی به کمک سدیم سولفات بی‌آب و تبخیر حلال، ماده جامد قهوه‌ای رنگی حاصل گردید. با تبلور مجدد این ماده در ایزوپروپانول، ۱/۹۸ g از محصول مورد نظر به صورت جامد سفید رنگی به دست آمد (راندمان ۷۸٪) ۱۸۰ °C تا ۱۸۱ mp.

IR (KBr) 1620 (C=O), 2260 (C≡C)
^1H NMR (DMSO - d_6) : δ2.10 (s, 3H, 2-CH_3), 5.10 (s, 2H, O - CH_2 - Ph), 6.39 (d, 1H, 5 - H), 7.23-4.48 (m, 5H, Ph) 7.94 (d, 1H, 6-H).
MS(EI) : m/z =254 (M^+)
Anal. Calcd. for $C_{15}H_{14}N_2O_2$: C, 70.85; H, 5.55; N,11. 02%. Found: C, 70.76; H, 5.60; N,11. 09%.

● سنتز ۱- (۲- آمینواتیل)- ۲- متیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان دی هیدروکلرید. (تصویر ۶، ترکیب ۱۱).

۱/۲۸ گرم ۱- سیانومتیل- ۲- متیل- ۳- بنزیل‌اکسی پیریدین- ۴- ان (تصویر ۶، ترکیب ۱۰a) (۰/۰۰۵ mol) در مخلوطی متشکل از متانول (۴۰ mL) و آب (۱۰ mL) حل شده، سپس در حضور کاتالیزور Pd/C (۰/۰۶۴ g) که معادل ۵ درصد وزن نمونه می‌باشد) به مدت ۲۴ ساعت هیدروژنه شد. با جدا شدن کاتالیزور از محلول واکنش (توسط صافی) و تبخیر حلال، رسوب قهوه‌ای رنگی به دست آمد. رسوب حاصل در متانول (۴۰ mL) حل شده، pH محلول با استفاده از محلول HCl غلیظ به یک رسانده شد. با تبخیر حلال و تبلور مجدد ماده به دست آمده در اتر/ متانول، ۰/۸۹g از محصول مورد نظر به استفاده از سدیم سولفات بی‌آب و تبخیر حلال، یک محلول روغنی نارنجی رنگ به دست آمد که با سرد شدن آن توسط نیتروژن مایع، به ماده جامدی تبدیل گردید. با تبلور مجدد نمونه جامد در دی‌اتیل‌اتر، ۱۷/۷ g از محصول مورد نظر به صورت جامد بی رنگی به دست آمد (راندمان ۸۲٪) ۵۲-۵۳ °C mp.

IR (KBr) 1640 (C=O), 1593 (C=C)
^1H NMR (DMSO - d_6) : δ2.10 (s, 3H, 2-CH_3), 5.10 (s, 2H, O - CH_2 - Ph), 6.39 (d, 1H, 5 - H), 7.23-4.48 (m, 5H, Ph) 7.94 (d, 1H, 6-H).
MS(EI) : m/z = 216 (M^+)
Anal. Calcd. for $C_{13}H_{12}O_3$: C, 72.21; H, 5.59%;
Found: C, 72.3; H, 5.65%;

● سنتز ۱- سیانومتیل- ۲- متیل- ۳- بنزیل‌اکسی پیریدین- ۴- ان.

(تصویر ۶، ترکیب ۱۰a).

www.SID.ir

Archive of SID

صورت جامد سفید رنگ به دست آمد. (راندمان ۶۶٪) mp۲۸۱ تا ۲۸۰ °C.

IR (KBr) 3260 (OH), 1580 (C=C)

^{1}H NMR (D_2O) : δ2.66 (s, 3H, 2-CH_3), 3.56 [t, 2H, CH_2 - N(Pyridinone)], 4.76 [t, 2H, CH_2 - N(amine)], 7.21 (d, 1H, 5-H), 8.16 (d, 1H, 6-H).

MS(EL) : m/z = 168 $(M\text{-}2HCl)^+$

Anal. Calcd. for C_8 H_{14} N_2 O_2 CL_2 : C, 39.85; H, 5.82; N,11.62; Cl.29. 40%. Found: C, 39,92; H, 5.79; N, 11.55; Cl, 29.46%.

● سنتز ۱- سیانومتیل- ۲- متیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان (تصویر ۶، ترکیب ۱۳)

به محلولی از ۱- سیانو- ۲- متیل- ۳- بنزیل‌اکسی پیریدین- ۴- ان (تصویر ۴، ترکیب ۱۰a) (۰/۱ mol، ۲/۵۴ g) در دی‌کلرومتان (۵۰mL)، یک میلی‌لیتر تری اتیل آمین اضافه شده در اتمسفر نیتروژن تا صفر درجه سانتیگراد سرد شد. در حالیکه محلول با یک مگنت به شدت به هم زده می‌شد، معرف برمو دی متیل بران (۰/۰۶ mol، ۵/۸mL) قطره قطره به کمک یک سرنگ مناسب اضافه گردید. مخلوط واکنش به مدت یک ساعت در صفر درجه سانتیگراد و سپس به مدت ۲۴ ساعت در درجه حرارت آزمایشگاه به هم زده شد. به منظور تجزیه مقدار اضافی معرف برمو دی متیل بران، آب (۳۰ mL)، قطره قطره به وسیله سرنگ به مخلوط واکنش اضافه شد. پس از ۱۵ دقیقه، دو فاز به کمک یک قیف جدا کننده از یکدیگر جدا شدند. با خشک شدن فاز آلی توسط سدیم سولفات و تبخیر حلال، ماده جامدی به دست آمد. در اثر تبلور مجدد ماده حاصل در اتر/کلروفرم، ۰/۶۵ گرم از محصول مورد نظر به رنگ قهوه‌ای به دست آمد (راندمان ۴۰٪) mp ۲۰۱-۲۰۲ °C.

IR (KBr) 1628 (C=O), 1570 (C=C)

^{1}H NMR (D_2O) : δ2.50 (s, 3H, 2-CH_3), 5.26 (s, 2H, N-CH_2), 6.55 (d, 1H, 5-H), 7.75 (d, 1H, 6-H).

MS(EL) : m/z = 164 (M^+)

Anal. Calcd. for C_8 H_8 N_2 O_2 : C, 58.52; H, 4.91; N, 17.07%. Found: C, 58.65; H, 4.98; N, 17.15%.

● سنتز ۲- اتیل- ۳- بنزیل اکسی- ۴ (۱H) پیرانون (تصویر ۳، ترکیب ۵b)

به محلولی از اتیل مالتول (تصویر ۳، ترکیب ۴b) (۰/۱ mol، ۱۴/۰۱g) در متانول (۱۰۰ mL)، بنزیل کلرید (۰/۱۱ mol، ۱۳/۹ g) و محلولی حاوی آب (۱۰ mL) و سدیم هیدروکسید (۰/۱۱ mol، ۴/۴ g) اضافه شده، سپس مانند روش تهیه ترکیب ۵a (تصویر ۳) عمل شد. در نتیجه ۷/۹۰ g از محصول مورد نظر به صورت جامد بی‌رنگ به دست آمد. (راندمان ۷۷/۷٪) mp ۳۴-۳۵ °C.

IR (KBr) 1650 (C=O), 1580 (C=C)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) : δ0.98 (t, 3H, 2-CH_2-**CH_3**), 2.5 (q, 2H, 2-**CH_2**-CH_3), 5.18 (s, 2H, O-CH_2 Ph), 6.34 (d, 1H, 5-H), 7.2-7.5 (m, 5H, Ph), 7.64 (d, 1H, 6-H).

MS(EL) : m/z = 230 (M^+)

Anal. Calcd. for C_{14} H_{14} O_3 : C, 73.03; H, 6.13%; Found: C, 73, 1; H,6.07%.

● سنتز ۱- سیانول متیل- ۲- اتیل- ۳- بنزیل اکسی پیریدین- ۴- ان (تصویر ۶، ترکیب ۱۰b)

به محلولی از ۲- اتیل- ۳- بنزیل‌اکسی- ۴ (۱H) پیرانون (تصویر ۳، ترکیب ۵b) (۰/۰۱ mol، ۲/۳۰ g) در پیریدین (۶۰ mL)، آمینو استونیتریل هیدروکلرید (تصویر ۷، ترکیب ۹) (۰/۰۳ mol، ۲/۶۲g) اضافه شده، مانند روش تهیه ترکیب ۱۰a (تصویر ۶) عمل شد. در نتیجه ۱/۸۰ g از محصول مورد نظر به صورت جامد بلوری سفید رنگ به دست آمد. (راندمان ۶۷/۱٪) mp۱۴۷-۱۴۸ °C.

IR (KBr) 1628 (C=O), 2262 (C≡N)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) : δ 1.06 (t, 3H, 2-CH_2-**CH_3**), 2.68 (q, 2H, 2-**CH_2**-CH_3), 5.15 (s, 2H, O-CH_2 Ph), 5.28 (s, 2H, N CH_2), 6.28 (d, 1H, 5-H), 7.30-7,55 (m, 5H, Ph), 7.74 (d, 1H, 6-H).

MS(EL) : m/z = 268 (M^+)

Anal. Calcd. for C_{16} H_{16} N_2 O_2 : C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44%;. Found: C, 71.51 ; H, 6.08, N, 10.41%.

● سنتز ۱- (۲- آمینواتیل)- ۲- اتیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان دی‌هیدروکلرید (تصویر ۶، ترکیب ۱۲)

۱/۳۴ گرم ۱- سیانومتیل- ۲- اتیل- ۳- بنزیل‌اکسی پیریدین- ۴- ان (تصویر ۶، ترکیب ۱۰b) (۰/۰۵ mol) در محلولی متشکل از ۴۰ mL متانول و ۱۰ mL آب حل شده، سپس مانند روش تهیه ترکیب ۱۱ (تصویر ۶) عمل شد. نتیجتاً ۰/۶۴ g از محصول مورد نظر به صورت جامد سفید رنگ به دست آمد (راندمان ۵۰٪) mp ۲۵۹-۲۶۰ °C.

IR (KBr) 3290 (OH), 1585 (C=C)

^{1}H NMR (D_2O) : δ1.29 (t, 3H, 2-CH_2-**CH_3**), 3.06 (q, 2H, 2-**CH_2**-CH_3), 3.6 [t, 2H, CH_2 - N(Pyridinone)], 4.76 (t, 2H, CH_2-N (amine)], 7.26 (d, 1H, 5H), 8.21 (d, 1H, 6-H).

MS(EL) : m/z = 182 $(M\text{-}2HCl)^+$

Anal. Calcd. for C_9 H_{16} N_2 O_2 Cl_2 : C, 42.37; H, 6.32; N,10.98; Cl.27. 79%. Found: C, 42.45; H, 6.27; N, 11.05; Cl, 27.72%.

نتایج و بحث

برای تهیه هیدروکسی پیریدینونها که شامل سه مرحله واکنش است از روش هاریس استفاده شده است (۹) (تصویر ۳). در این روش از مالتول (تصویر ۳، ترکیب ۴a) و اتیل‌مالتول (تصویر ۳، ترکیب ۴b) که جزو ترکیبات کربونیل‌دار α و β سیر نشده می‌باشند، به عنوان مواد اوّلیه استفاده می‌شود. بنابراین، واکنشگرهای هسته دوست می‌توانند با آنها واکنش دهند، وقتی که واکنشگر هسته دوست یک کربانیون است، واکنش، افزایش مایکل نامیده می‌شود در صورتی که برای نوکلئوفیلهای دیگر واکنش بنام افزایش نوع مایکل (type

www.SID.ir

Archive of SID

addition Michel) خوانده می‌شود.

مکانیسم تشکیل هیدروکسی پریدینون. برای تهیه هیدروکسی پیریدینونها از آمینهای نوع اوّل به عنوان نوکلئوفیل استفاده می‌شود. همانطوری که در تصویر ۴ ملاحظه می‌شود، ابتدا آمین به یکی از دو موقعیت کربن β حمله کرده به آن اضافه می‌شود. این افزایش توأم با جابجایی پیوند دوگانه است. با برگشت پیوند دوگانه، حلقه باز شده و نهایتاً با خروج یک ملکول آب و بسته شدن مجدد حلقه، هیدروکسی پیریدینون مورد نظر حاصل می‌شود.

بنزیله کردن گروه OH. هنگام استفاده از این نوع واکنش، لازم است که گروه OH حلقه پیرانون (واقع در موقعیت ۳) بنزیله شود زیرا گروه هیدروکسیل محافظت نشده در خلال واکنش آمینه شدن خود به عنوان نوکلئوفیل عمل کرده، منجر به ایجاد محصولات فرعی می‌شود (تصویر ۵). تراکم بیشتر مواد حاصل (محصولات فرعی)، باعث مصرف قابل ملاحظه‌ای از مواد اوّلیه شده و در نتیجه راندمان کلی واکنش کاهش می‌یابد.

روش سنتز. مالتول (تصویر ۳، ترکیب ۴a) یا اتیل مالتول (تصویر ۳، ترکیب ۴b) را در محلول آبکی ۹۰ درصد متانول بنزیله کرده، سپس ماده حاصل (تصویر ۳، ترکیب ۵) با آمینو استونیتریل هیدروکلرید (تصویر ۶، ترکیب ۹) واکنش داده می‌شود تا ۱- سیانومتیل ۲- الکیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان (تصویر ۶، ترکیب ۱۰) به دست آید. برای انجام این مرحله از واکنش تهیه پیریدینون‌ها، معمولاً از حلالهای پروتیک در محیط قلیایی استفاده می‌شود (۹) ولی تحت این شرایط، گروه نیتریل هیدرولیز می‌شود. برای جلوگیری از این عمل، حلالهای غیر پروتیک متفاوتی از جمله مخلوط دی‌متیل فرمامید (DMF) و تری‌اتیل‌آمین (Et_3N) یا پیریدین (Py) مورد بررسی قرار گرفتند. از Et_3N و Py برای تبدیل نمک آمینواستونیتریل هیدروکلرید به فرم غیر پروتونه آن، یعنی آمینواستونیتریل استفاده شد زیرا آمین آزاد یا غیر پروتونه است که می‌تواند به عنوان نوکلئوفیل عمل کند. واکنش در مخلوط DMF/Et_3N انجام نشد، در صورتی که در DMF/Py منجر به تشکیل محصول کمّی شد. به طور تجربی مشخص گردید که Py به تنهایی قادراست واکنش را با راندمان بالایی پیش ببرد. در حقیقت در این مرحله Py هم پروتون آمینواستونیتریل هیدروکلرید را جدا نموده و هم نقش حلال مناسبی را بازی می‌کند.

برای جدا نمودن گروه بنزیل، از معرف برمو دی‌متیل بوران و همچنین روش هیدروژناسیون در مجاورت کاتالیزور Pd/C استفاده شد. روش هیدروژناسیون نه تنها منجر به خارج نمودن گروه بنزیل گردید، بلکه گروه نیتریل نیز به آمین مربوطه تبدیل شد. یعنی این روش منجر به تهیه ترکیبات ۱- (۲- آمینواتیل)- ۲- الکیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان شد (تصویر ۶، ترکیبات ۱۱ و ۱۲). در صورتی که استفاده ازمعرف برمو دی‌متیل بوران به طور انتخابی، گروه بنزیل را جدا می‌کند بدون این که آسیبی به گروه نیتریل بزند (تصویر۸). در این روش برمو دی‌متیل بوران، به عنوان یک اسید لوئیس قوی با پذیرش زوج الکترون اکسیژن متصل به گروه بنزیل، به طور کووالانسی به آن متصل شده و در نتیجه ترکیب واسطه ۱۰a (تصویر ۶) را به وجود می‌آورد. با حذف گروه بنزیل (به صورت بنزیل بromید) مولکول ۱۰b (تصویر ۶) که حاوی دی‌متیل بromید است، تشکیل می‌شود. در اثر هیدرولیز این ماده، محصول نهایی ۱- استونیتریل ۲- متیل- ۳- هیدروکسی پیریدین- ۴- ان (تصویر ۷، ترکیب ۱۷) به وجود آمد. در حال حاضر نحوه متابولیزه شدن و توانایی این ترکیبات برای کاهش انباشتگی آهن در مدلهای حیوانی مورد بررسی می‌باشد.

مراجع

1- Dobbin PC, Hider RC. Iron chelation therapy. Chem in Britain 1990: 565-568.

2- Tondury P, Kontoghiorghes GJ, Ridolfi-Luthy R, Wagner HP. L_1 for oral iron chelation in patients with thalassaemia. Br J Haematol 1990; 76: 550.

3- Hider RC, Singhs S, Porter JB. Iron chelating agents with clinical potential. Proceedings of the Royal Society of Edinburgh, 1990; 99B: 137-148.

4- Gabuti V, Piga A. Results of long term iron-chelathing therapy. Acta Haematol 1996; 95: 26-36.

5- Berdoukas V, Bentley P, Frost H, Schnebli HP. Toxicity in iron chelator L_1. Lancet (Letter) 1995; 341: 1988.

6- Singh S, Epemolu RO, Hider RC. Urinary metabolic profiles in man and rat of 1, 2- dimethyl and 1, 2 diethyl pyridinones. Drug Met Disp 1992; 20: 25-30.

7- Singh S, Choudhury R, Epemolu RO, Hider RC. Metobolism and pharmacokinetics of 1-hydroxyalkyl pyridinones in the rat. EU J Drug Met Pharmacokin 1995; 10: 234-39.

8- Saghaie L. Thesis, Design of orally active iron (III) chelators. Department of Pharmacy, King's College, University of London 1996.

9- Harris RLN. Potential wood growth inhibitors. Improved synthesis of mimosine and related 4(1H)- pyridones. Aust J Chem 1976; 29: 1329-1334.

10- Guindon Y, Yoakim C, Morton HE. Cleavage of carbon-oxygen bonds. Dimethylboron bromide, A new reagent for ether cleavage. Tet Lett 1983; 24: 2969-72.

www.SID.ir