

سنتز مشتقات N - استونیتریل و N - اتیل آمین - ۲ - هیدروکسی پیریدینونها

به عنوان کیفیت کننده‌های آهن (III)

دکتر لطف الله سقایی^۱

چکیده مقاله.

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 کیفیت 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 و از 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 کیفیت کننده آهن که هم خوراکی و هم ارزان قیمت باشد شروع نمودند.

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 ۲ 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-هیدروکسی پیریدین - ۴-ان (L₁) (تصویر ۲، ترکیب

مقدمه. در حال حاضر، برای دفع آهن اضافی موجود در بدن بیماران تالاسمیک از دسفرال که داروی گرانبه‌ای 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-دی متیل - ۳-هیدروکسی پیریدینون به مرحله کلینیکی رسیده است. این دارو به سرعت با گلوکوزونیک 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-اتیل آمین هیدروکسی پیریدینونها طراحی و سنتز گردید.

مواد و روشها. برای سنتز این ترکیبات از ۲-متیل - ۳-هیدروکسی پیرانول (مالتول) و اتیل‌مالتول به عنوان مواد اولیه 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.

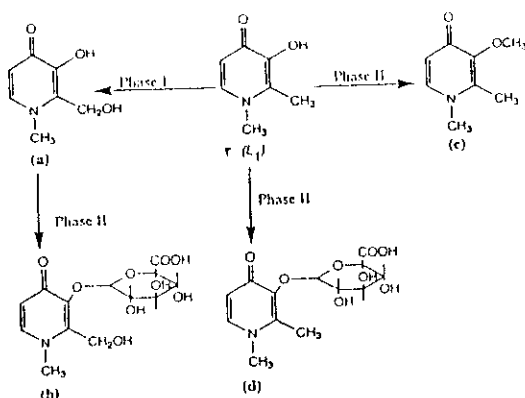
● واژه‌های کلیدی. دسفرال، هیدروکسی پیریدینون.

مقدمه.

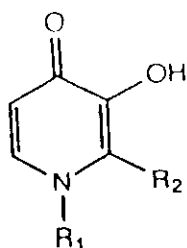
بعضی از بیماریها مثل تالاسمی ماژور و تالاسمی حد واسطه، توأم با افزایش تدریجی آهن در بدن انسان می‌باشند. تالاسمی یک بیماری ژنتیکی است که به صورت نقص در سنتز هموگلوبین بروز می‌کند. بیماران مبتلا به فرم تالاسمی ماژور نیازمند تزریق مکرر خون هستند. استفاده پی در پی از خون منجر به انباشته شدن آهن،

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

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 قرار گرفت (تصویر ۶، ترکیبات ۱۱، ۱۲ و ۱۳). در این مقاله روش سنتز آنها گزارش می‌شود.



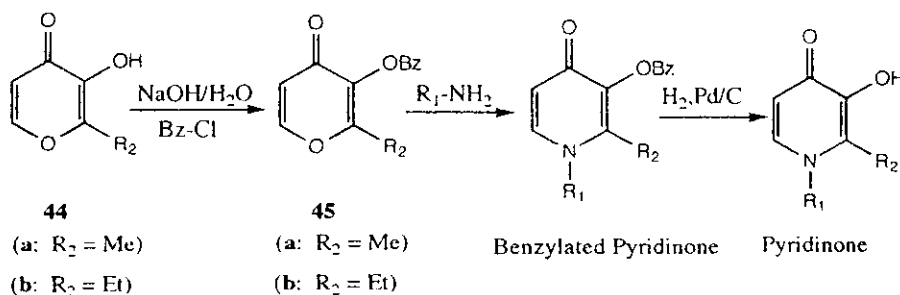
تصویر ۱. متابولیسم L_1 در انسان و رات (در هر دو گونه d مهمترین متابولیت می‌باشد)



($R_1 = CH_2CH_2OH$, $R_2 = CH_3$)

($R_1 = CH_2CH_2OH$, $R_2 = C_2H_5$)

تصویر ۲. ساختمان شیمیایی هیدروکسی پیریدینونها



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

۳) به صورت خوراکی روی بسیاری از بیماران کشورهایمانند 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 خوراکی 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 علائم فوق می‌گردد زیرا بیش از ۵۰ درصد L_1 به سرعت با گلوکرونیک 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 گلوکرونیک اسید 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 پیریدینونها (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 |

سنتز مشتقات هیدروکسی پیریدینونها

استفاده از سدیم سولفات بی آب 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 دی اتیل اتر، از محصول مورد نظر به صورت جامد بی رنگی به دست آمد (راندمان ۸۲٪) mp ۵۲-۵۳ °C.

IR (KBr) 1640 (C=O), 1593 (C=C)
 1H NMR (DMSO - d_6) : δ 2.10 (s, 3H, 2-CH₃), 5.10 (s, 2H, O - CH₂ - 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 C₁₃H₁₂O₃ : C, 72.21; H, 5.59%;
 Found: C, 72.3; H, 5.65%;

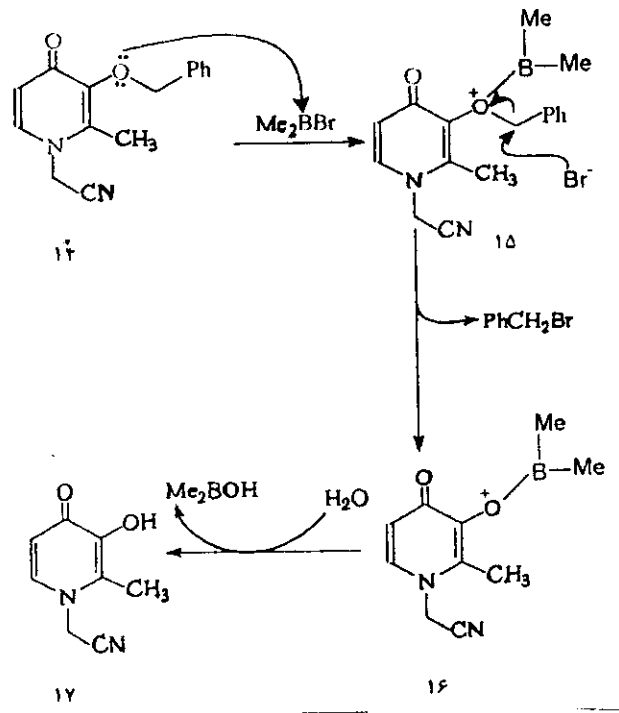
● سنتز ۱- سیانومتیل- ۲- متیل- ۳- بنزیل اکسی پیریدین- ۴- ان.

(تصویر ۶، ترکیب ۱۰a)
 به محلولی از ۲- متیل- ۳- بنزیل اکسی- ۴- پیرانون (۱H) پیرانون (تصویر ۳، ترکیب ۵a) (۵a) (۲/۱۶ g, ۰/۰۱ mol) در پیریدین (۶۰ mL)، آمینو استونیتریل هیدروکلرید (تصویر ۶، ترکیب ۹) (۲/۶۲ g, ۰/۰۲ mol) اضافه شده، سپس به مدت ۶ ساعت رفلکس 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 بی آب و تبخیر حلال، ماده جامد قهوه‌ای رنگی حاصل گردید. با تبلور مجدد این ماده در ایزوپروپانول، از محصول مورد نظر به صورت جامد سفید رنگی به دست آمد (راندمان ۷۸٪) mp ۱۸۰ تا ۱۸۱ °C.

IR (KBr) 1620 (C=O), 2260 (C≡C)
 1H NMR (DMSO - d_6) : δ 2.10 (s, 3H, 2-CH₃), 5.10 (s, 2H, O - CH₂ - 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 C₁₅H₁₄N₂O₂ : 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- بنزیل اکسی پیریدین- ۴- ان (تصویر ۶، ترکیب ۱۰a) (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 می باشد) 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



تصویر ۷. استفاده از معرف برمودی متیل بران 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 طیف های 1H NMR و Mass به ترتیب از دستگاههای Vacuum Generators 16F و Perkin - Elmer R32 (90 Hz) (35 eV) استفاده شده است. آنالیز عنصری مواد نیز توسط آزمایشگاه زیر انجام شده است.

Butterworth Laboratories Limited,
 Teddington, middlesex UK.

● سنتز ۲- متیل- ۳- بنزیل اکسی- ۴- پیرانون (تصویر ۳، ترکیب ۵a).
 به محلولی از مسالتول (تصویر ۳، ترکیب ۴a) (۰/۱ mol) (۱۲ g) در متانول (۱۰۰ mL)، بنزیل کلرید (۱۲/۹ g / ۱۱۰ mol) و محلولی حاوی آب (۱۰ mL) و سدیم هیدروکسید (۴/۴ g, ۰/۱۱ mol) اضافه شده، سپس به مدت ۶ ساعت رفلکس شد. با تبخیر حلال (تحت خلاء) باقیمانده حاصل در ۵۰ mL آب حل شده و توسط دی کلرومتان (DCM) استخراج گردید (۳×۵۰ mL). حاصل استخراج به ترتیب با سدیم هیدروکسید (۳×۱۵۰ mL) و آب (۲×۱۵۰ mL) شستشو داده شد. پس از خشک شدن فاز آلی، با

سنتز مشتقات هیدروکسی پیریدینونها

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 C₁₄ H₁₄ O₃ : 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- بنزیل اکسی-۴ (۱H) پیرانون (تصویر ۳، ترکیب ۵b) (۵b) (۰/۰۱ mol، ۰/۱۰۱ g) در پیریدین (۶۰ mL)، آمینو استونیتریل هیدروکلرید (تصویر ۷، ترکیب ۹) (۲/۶۲g، ۰/۰۳ mol) 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٪) mp ۱۴۸-۱۴۷ °C.

IR (KBr) 1628 (C=O), 2262 (C≡N)
1H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.06 (t, 3H, 2-CH₂-CH₃), 2.68 (q, 2H, 2-CH₂-CH₃), 5.15 (s, 2H, O-CH₂ Ph), 5.28 (s, 2H, N-CH₂), 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 C₁₆ H₁₆ N₂ O₂ : 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 دی هیدروکلرید

(تصویر ۶، ترکیب ۱۲) ۱/۳۴ گرم ۱- سیانومتیل-۲- اتیل-۳- بنزیل اکسی 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 ۲۶۰-۲۵۹ °C.

IR (KBr) 3290 (OH), 1585 (C=C)
1H NMR (D₂O) : δ 1.29 (t, 3H, 2-CH₂-CH₃), 3.06 (q, 2H, 2-CH₂-CH₃), 3.6 [t, 2H, CH₂ - N(Pyridinone)], 4.76 (t, 2H, CH₂-N (amine)], 7.26 (d, 1H, 5H), 8.21 (d, 1H, 6-H).
MS(EL) : m/z = 182 (M-2HCl)⁺
Anal. Calcd. for C₉ H₁₆ N₂ O₂ Cl₂ : 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 ۲، ترکیب ۴a) و اتیل مالتول (تصویر ۳، ترکیب ۴b) که جزو ترکیبات کربونیل دار α و β سیر نشده می باشند، به عنوان مواد اولیه استفاده می شود. بنابراین، واکنشگرهای هسته دوست می توانند با آنها واکنش دهند، وقتی که واکنشگر هسته دوست یک کربانیون است، واکنش، افزایش مایکل نامیده می شود در صورتی که برای نوکلوفیلهای دیگر واکنش بنام افزایش نوع مایکل (type

صورت جامد سفید رنگ به دست آمد. (راندمان ۶۶٪) mp ۲۸۰ تا ۲۸۱ °C

IR (KBr) 3260 (OH), 1580 (C=C)
1H NMR (D₂O) : δ 2.66 (s, 3H, 2-CH₃), 3.56 [t, 2H, CH₂ - N(Pyridinone)], 4.76 [t, 2H, CH₂ - N(amine)], 7.21 (d, 1H, 5-H), 8.16 (d, 1H, 6-H).
MS(EL) : m/z = 168 (M-2HCl)⁺
Anal. Calcd. for C₈ H₁₄ N₂ O₂ Cl₂ : 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- بنزیل اکسی پیریدین-۴- ان (تصویر ۴، ترکیب ۱۰a) (۰/۱ mol) (۲/۵۴ g) در دی کلرومتان (۵۰ mL)، یک میلی لیتر 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 می شد، معرف برم دی متیل بران (۰/۰۶ mol) (۵/۸ mL) 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 برم 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 قهوه ای به دست آمد (راندمان ۴۰٪) mp ۲۰۲-۲۰۱ °C.

IR (KBr) 1628 (C=O), 1570 (C=C)
1H NMR (D₂O) : δ 2.50 (s, 3H, 2-CH₃), 5.26 (s, 2H, N-CH₂), 6.55 (d, 1H, 5-H), 7.75 (d, 1H, 6-H).
MS(EL) : m/z = 164 (M⁺)
Anal. Calcd. for C₈ H₈ N₂ O₂ : 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) (۱۲/۹ 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 ۱۷/۹۰ g از محصول مورد نظر به صورت جامد بی رنگ به دست آمد. (راندمان ۷۷/۷٪) mp ۲۴-۲۵ °C.

IR (KBr) 1650 (C=O), 1580 (C=C)
1H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.98 (t, 3H, 2-CH₂-CH₃), 2.5 (q, 2H, 2-CH₂-CH₃), 5.18 (s, 2H, O-CH₂ Ph), 6.34 (d,

(addition Michel) خوانده می‌شود.

مکانیسم تشکیل هیدروکسی پیریدینون. برای تهیه هیدروکسی پیریدینونها از آمینهای نوع اول 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.

بنزله کردن گروه OH. هنگام استفاده از این نوع واکنش، لازم است که گروه OH حلقه پیرانون (واقع در موقعیت ۳) بنزله 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 اولیه 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 بنزله 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 تری‌اتیل آمین (Et_3N) یا پیریدین (Py) مورد بررسی قرار گرفتند. از Et_3N و Py برای تبدیل نمک

آمینو استونیتریل هیدروکلرید به فرم غیر پروتونه آن، یعنی آمینو استونیتریل 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 کمتی شد. به طور تجربی مشخص گردید که Py به تنهایی قادر است واکنش را با راندمان بالایی پیش ببرد. در حقیقت در این مرحله Py هم پروتون آمینو استونیتریل هیدروکلرید را جدا نموده و هم نقش حلال مناسبی را بازی می‌کند.

برای جدا نمودن گروه بنزیل، از معرف برمید متیل 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 از معرف برمید متیل بوران به طور انتخابی، گروه بنزیل را جدا می‌کند بدون این که آسیبی به گروه نیتریل بزند (تصویر ۸). در این روش برمید متیل 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 برومید) مولکول ۱۰b (تصویر ۶) که حاوی دی‌متیل برومید 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-chelating 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. Metabolism and pharmacokinetics of 1-hydroxyalkyl pyridinones in the rat. EU J Drug Met Pharmacokin 1995; 10: 234-39.
- 8- Saghale 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.