



Semnan University

Applied Chemistry Today

Journal homepage: <https://chemistry.semnan.ac.ir/>

ISSN: 2981-2437



Research Article

A new method for the synthesis of 5-Amino-[3,4'-bipyridin]-6-(1H)-one (Amrinone) by use of α -Substituted Acetamides

Zinat Gordi ^{1,*} , Abolfazl Shakhs-Salim ¹ , Iman Farzamnezhad ² ¹ Department of Chemistry, Payame Noor University, Tehran, Iran² Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

PAPER INFO

Article history:

Received: 21/Apr/2025

Revised: 24/Sep/2025

Accepted: 23/Nov/2025

Keywords:Amrinone,
Acetamide,
New Synthesis.

ABSTRACT

This research aims to develop novel synthetic methods for amrinone through two distinct synthetic pathways. The first pathway, based on established chemical protocols, involves a four-step reaction sequence. Initially, pyridine-4-acetic acid reacts with the Vilsmeier reagent, followed by condensation with cyanoacetamide under alkaline conditions. The nitrile group is then hydrolyzed under acidic conditions, and the final step involves a Hofmann rearrangement. The structure of the synthesized amrinone was confirmed using FT-IR and ¹HNMR spectroscopy. The second pathway begins with the one-pot synthesis of 2-nitroacetamide, which is subsequently reacted with 3-(dimethylamino)-2-(pyridin-4-yl)acrolein under alkaline conditions to produce 5-nitro-[3',4'-bipyridin]-6-(1H)-one, an amrinone precursor. This method employs ethanol as a solvent and cost-effective potassium hydroxide as the base. The nitro group in the precursor is reduced using hydrogen gas in the presence of a metal catalyst, yielding amrinone with high purity and efficiency. The proposed methods offer several advantages, including fewer reaction steps, simplified purification, use of inexpensive and readily available starting materials and solvents, enhanced reaction speed, and improved yields. Overall, this study demonstrates that the newly developed synthetic approaches provide a more efficient and practical alternative to existing methods, significantly enhancing the production of amrinone.

DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2025.37467.2362>

© 2025 Semnan University.

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

*Corresponding author: Assistant Professor of Organic Chemistry. Z.Gordi@pnu.ac.ir

How to cite this article: Gordi, Z., Shakhs-Salim, A., & Farzamnezhad, I. (2025). A new method for the synthesis of 5-Amino-[3,4'-bipyridin]-6-(1H)-one (Amrinone) by use of α -Substituted Acetamides. *Applied Chemistry Today*, 20(76), 135-152. (in Persian)

روش جدید برای سنتز ۵-آمینو-۳،۴-بای پیریدین-۶-(H۱)-اون (آمرینون) با

استفاده از استامیدهای α -استخلاف شدهزینت گردی^{۱*}، ابولفضل شخص سلیم^۱، ایمان فرزنام نژاد^۲^۱گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران^۲گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۲/۰۱ بازنگری مقاله: ۱۴۰۴/۰۷/۰۲ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۹/۰۲	هدف این پژوهش بررسی روش های جدید سنتز آمرینون بوده که در دو مسیر سنتزی متفاوت مورد بررسی قرار می گیرد. مسیر اول مطابق با متون قدیمی شیمی بوده که در مرحله ی اول پیریدین-۴-استیک/اسید با معرف ویلز-مایر واکنش داده (بهره = ۸۷/۲٪) و محصول تولید شده در مرحله ی بعد، با سیانو استامید در شرایط قلیایی وارد واکنش شده (بهره = ۹۰/۳٪)، سپس در مرحله ی سوم گروه نیتریل در شرایط اسیدی هیدرولیز شده (۹۲/۵٪) و مرحله ی چهارم شامل حذف هافمن است (۵۹/۹٪). ساختار آمرینون سنتز شده با استفاده از طیف سنجی FT-IR و ¹ H-NMR تأیید شد. در مسیر دوم ابتدا ۲-نیترو استامید طی یک واکنش تک ظرفی سنتز شده (۹۰/۴٪) و سپس با ۳-(دی متیل آمینو)-۲-پیریدین-۴-یل) آکریل آلدهید (۲) در شرایط قلیایی واکنش داده و ۵-نیترو-۳،۴-بای پیریدین-۶-(H۱)-اون (۹) سنتز می شود (۸۹/۴٪). در این روش جدید از اتانول به عنوان حلال و از پتاسیم هیدروکسید به عنوان باز استفاده شده که هر دو ترکیب ارزان و در دسترس هستند. گروه نیترو در ساختار پیش ماده سنتز شده با استفاده از گاز هیدروژن در حضور کاتالیزگر فلزی قابل کاهش بوده و می توان آمرینون با بازده و خلوص بالا سنتز کرد. نتایج نشان داد که روش جدید ارائه شده، مزایای متعددی داشته که می توان به مواردی همچون کاهش تعداد مراحل واکنش، خالص سازی آسان تر، استفاده از مواد اولیه ی و حلال های ارزان قیمت و در دسترس، افزایش سرعت و نیز افزایش بازده اشاره نمود. در مجموع، این پژوهش نشان داد که روش سنتزی جدید می تواند به عنوان یک روش جایگزین مناسب برای روش های قبلی مورد استفاده قرار گیرد و به تولید کارآمدتر آمرینون کمک شایانی کند.

کلمات کلیدی:

آمرینون،
استامید،
سنتز جدید.DOI: <https://doi.org/10.22075/chem.2025.37467.2362>This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکلی به دلیل تنوع ساختار و همچنین تنوع خواص شیمیایی و زیستی، نقش بسیار مهمی در شیمی آلی نوین و همچنین در زیست شناسی و پزشکی ایفا می کنند [۷-۱]. ترکیبات هتروسیکلی دارای خواص زیستی بسیار زیادی از جمله خواص ضدباکتریایی [۸]، ضدویروسی [۹]، آنتی اکسیدانی [۱۰] و ضدسرطانی [۱۱] هستند. از هتروسیکل های شش عضوی مهم می توان به پیریدین و مشتقات آن اشاره کرد که هسته ی اصلی بسیاری از ترکیبات دارویی بوده و از اهمیت ویژه ای برخوردار هستند [۱۲-۱۵]. یکی از کاربردهای ترکیبات هتروسیکلی استفاده از آنها به عنوان عوامل کاردیوتونیک^۱ است که

^۱ Cardiotonic agent

در درمان نارسایی‌های قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۷-۱۵]. گلیکوزیدهای قلبی به عنوان نمونه‌ای از این ترکیبات، سال‌هاست که در درمان نارسایی‌های قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۸]. در سال‌های اخیر تحقیقات گسترده‌ای بر روی ترکیبات هتروسیکلی جدید با خواص کاردیوتونیک انجام شده است [۱۹]. آمرینون^۱ به عنوان یک ترکیب هتروسیکلی با ساختار منحصر به فرد، به دلیل اثرات مثبت بر عملکرد قلب، مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است [۲۰-۲۱]. این ترکیب هتروسیکلی به عنوان یک عامل اینوتروپ مثبت^۲ (افزایش دهنده قدرت انقباض قلب) شناخته می‌شود [۲۲-۲۳]. این دارو در درمان نارسایی‌های قلبی مزمن استفاده می‌شود و با افزایش قدرت انقباض قلب، به بهبود عملکرد قلب و کاهش علائم نارسایی قلبی مانند تنگی نفس، خستگی و ادم^۳ کمک می‌کند. تاریخچه‌ی دقیق سنتز آمرینون به طور دقیق مشخص نیست اما تحقیقات در زمینه‌ی ترکیبات هتروسیکلی دارای خواص دارویی از دهه‌های گذشته آغاز شده است. دانشمندان با بررسی ساختار و خواص ترکیبات مختلف، به دنبال یافتن داروهایی با اثرات درمانی بهتر و عوارض جانبی کمتر بودند [۲۴-۲۶]. طی این تحقیقات آمرینون به عنوان یک ترکیب امیدبخش شناسایی شده و پس از انجام مطالعات گسترده‌ی بالینی به عنوان دارویی موثر در درمان نارسایی قلبی به بازار عرضه شد. از دیگر کاربردهای آمرینون می‌توان به ایجاد شوک قلبی اشاره کرد. آمرینون با افزایش قدرت انقباض قلب، به بهبود گردش خون و افزایش فشار خون نیز کمک می‌کند [۲۷]. مکانیسم اثر آمرینون در ابتدا با مهار آنزیم فسفودی استراز^۴ نوع سوم (PDE3) شروع می‌شود. این آنزیم مسئول تجزیه cAMP (آدنوزین مونوفسفات حلقوی) است. cAMP یک پیام‌رسان ثانویه‌ی مهم در سلول بوده و در تنظیم انقباض عضله‌ی قلب نقش مهمی را ایفا می‌کند. مهار PDE3 توسط آمرینون باعث افزایش سطح cAMP در سلول‌های قلبی شده و افزایش cAMP نیز به نوبه‌ی خود باعث فعال شدن پروتئین کیناز A (PKA) شده و این پروتئین با فسفریلاسیون پروتئین‌های مختلف در سلول قلبی، باعث افزایش قدرت انقباض قلب می‌گردد [۲۸-۳۱].

با این حال، آمرینون دارای محدودیت‌ها و عوارض جانبی نیز می‌باشد. از جمله عوارض جانبی شایع آن می‌توان به ترومبوسیتوپنی (کاهش تعداد پلاکت‌ها که اغلب وابسته به دوز و مدت درمان است و معمولاً موقتی و بدون علامت می‌باشد)، آریتمی‌های قلبی، افت فشار خون، تهوع، استفراغ، اسهال، تب و اختلالات عملکرد کبدی اشاره کرد. به دلیل این عوارض، استفاده از آمرینون معمولاً به درمان کوتاه‌مدت محدود می‌شود و اغلب داروهای جایگزین مانند میلرینون^۵ با پروفایل ایمنی بهتر ترجیح داده می‌شوند [۳۲-۳۴].

¹ Amrinone

² Positive inotropic agent

³ Edema

⁴ Phosphodiesterase enzyme

⁵ Milrinone

در این پژوهش، با هدف توسعه‌ی روش‌های سنتزی جدید برای تولید داروها، پیش‌ساز اصلی آمینون با استفاده از واکنش یک مرحله‌ای ۲-نیترو-استامید (۸) با ترکیب ۳-(دی‌متیل‌آمینو)-۲-(پیریدین-۴-یل)-آکریل‌آلدهید (۲) در شرایط بازی سنتز می‌شود. با کاهش گروه نیترو در وهله‌ی بعدی به سنتز آمینون می‌انجامد. همچنین جهت مقایسه، آمینون طبق روش قدیمی ذکر شده در متون و مقالات معتبر نیز سنتز شده و مورد بررسی ساختاری قرار می‌گیرد.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مشخصات مواد و دستگاه‌های مورد استفاده

کلیه‌ی مواد شیمیایی مورد استفاده از شرکت مرک آلمان خریداری شده است. نقاط ذوب ترکیبات سنتز شده توسط دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ گرفته شده است. طیف‌های FT-IR در دستگاه اسپکتروفوتومتر آواتار ترمونیکولت^۱ ۳۷۰۱ و دستگاه اسپکتروفوتومتر ۸۴۰۰ شیمادزو^۲ و به صورت قرص KBr گرفته شده است. طیف‌های ¹HNMR (300 MHz) توسط دستگاه بروکر آوانس^۳ DRX-400 ثبت شده و مقادیر جابجایی شیمیایی (Chemical Shift) بر حسب ppm گزارش شده‌اند.

۲-۲- سنتز ترکیب ۳-(دی‌متیل‌آمینو)-۲-(پیریدین-۴-یل)-آکریل‌آلدهید (۲)

برای سنتز ترکیب ۳-(دی‌متیل‌آمینو)-۲-(پیریدین-۴-یل)-آکریل‌آلدهید (۲) در ابتدا ۰/۲۰۰ گرم (۱/۱۵ میلی‌مول) از ترکیب پیریدین-۴-استیک‌اسید (۱) همراه با ۱ میلی‌لیتر دی‌متیل‌فرمامید و ۰/۴۰۰ گرم پتاسیم‌ترش‌بوتوکسید در یک بالن ته‌گرد ۱۰ میلی‌لیتری ریخته شده و پس از ۲۰ دقیقه هم‌زدن، مقدار ۱ میلی‌لیتر فسفریل کلرید به آرامی و قطره قطره به آن اضافه می‌شود. سپس مخلوط بدست آمده در دمای ۱۲۰ درجه‌ی سانتیگراد به مدت ۵ ساعت شدیداً هم‌زده می‌شود. زمان اتمام واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه‌ی نازک (TLC) و با استفاده از مخلوط حلال‌های کلروفرم و متانول به نسبت ۲۰:۱ مشخص می‌گردد. پس از اتمام واکنش مخلوط واکنش در دمای محیط سرد شده و پس از آن به آرامی و در حمام یخ، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر اتانول مطلق به مخلوط واکنش اضافه می‌گردد. با افزودن اتانول، فسفریل کلرید اضافی تجزیه شده و محصول این مرحله از واکنش به شکل رسوب تشکیل می‌گردد. رسوب بدست آمده توسط قیف بوخنر صاف شده و در دمای محیط خشک می‌شود. رسوب زرد رنگ بدست آمده جهت خالص‌سازی بیشتر در اتانول متبلور می‌شود. نقطه‌ی ذوب جامد حاصل ۱۸۰°C بوده و وزن رسوب بدست آمده ۰/۱۷۷ گرم می‌باشد. راندمان این مرحله ۸۷/۲٪ است.

¹ Avatar Thermo Nicolet

² Shimadzu

³ Bruker Avance

۲-۳- سنتز ترکیب ۶-اُکسو-۶،۱-دی هیدرو-۴،۳-بای پیریدین-۵-کربونیتریل (۳)

جهت سنتز ترکیب ۶-اُکسو-۶،۱-دی هیدرو-۴،۳-بای پیریدین-۵-کربونیتریل (۳) در ابتدا مقدار ۰/۱۷۶ گرم (۱ میلی مول) از ترکیب سنتز شده در مرحله ی قبل، در حضور ۰/۲۲۴ گرم (۲ میلی مول) باز پتا سیم تر شری بوتوکسید، در ۵ میلی لیتر حلال دی متیل فرماید حل شده و در دمای ۸۰ درجه ی سانتیگراد با ۰/۰۸۴ گرم سیانواستامید (۱ میلی مول) وارد واکنش می گردد. اتمام واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با نسبت حلال ۴:۲۰ کلروفرم : اتیل استات مشخص می گردد. پس از گذشت ۸ ساعت واکنش پایان یافته و مخلوط واکنش به بشر محتوی یخ خرد شده انتقال داده شده و با خنثی سازی توسط هیدروکلریک اسید ۵ درصد رسوب زرد رنگ تشکیل می شود. رسوب حاصل با استفاده از قیف بوخنر صاف شده و با ۲۵ میلی لیتر آب دیونیزه شستشه می شود. رسوب زرد رنگ بوده و نقطه ی ذوب آن برابر ۲۸۰°C است. وزن رسوب بدست آمده ۰/۱۷۸ گرم بوده و راندمان این مرحله ۹۰/۳٪ تعیین گردید.

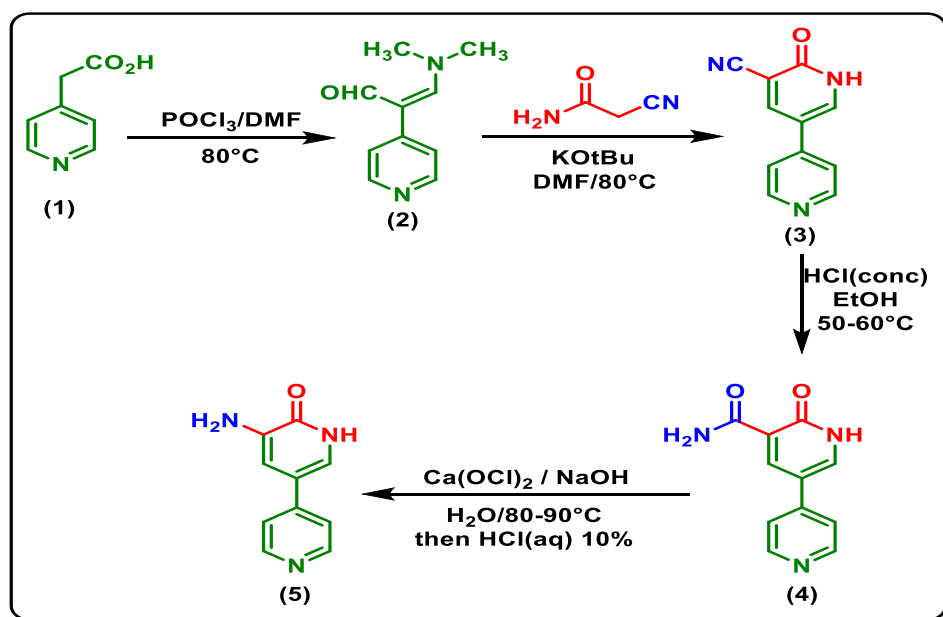
۲-۴- سنتز ترکیب ۶-اُکسو-۶،۱-دی هیدرو-۴،۳-بای پیریدین-۵-کربوکسامید (۴)

جهت سنتز ترکیب ۶-اُکسو-۶،۱-دی هیدرو-۴،۳-بای پیریدین-۵-کربوکسامید در ابتدا مقدار ۰/۱۹۷ گرم (۱ میلی مول) از ترکیب ۶-اُکسو-۶،۱-دی هیدرو-۴،۳-بای پیریدین-۵-کربونیتریل در ۱۰ میلی لیتر اتانول مطلق حل شده و سپس به آرامی و قطره قطره مقدار ۵ میلی لیتر هیدروکلریک اسید غلیظ به آن افزوده می شود. پس از اتمام اضافه شدن هیدروکلریک اسید، مخلوط واکنش به مدت دو ساعت در دمای ۶۰-۵۰ درجه ی سانتیگراد تحت همزدن شدید قرار می گیرد. زمان اتمام واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با نسبت حلال ۲:۲۰ کلروفرم : متانول بررسی شده و پس از اطمینان از اتمام واکنش، ظرف محتوی مخلوط واکنش را در یک کریه سستالیزور قرار داده و تا حجم زیر ۱۰ میلی لیتر تغلیظ می نماییم. سپس مخلوط حاصل به یک بشر محتوی یخ و آب منتقل گردیده و با محلول آمونیاک ۲۵٪ تا رسیدن به pH= 8 قلیایی می شود. سپس مخلوط حاصل به مدت یک ساعت در حمام یخ و نمک قرار داده شد تا تشکیل رسوب ۶-اُکسو-۶،۱-دی هیدرو-۴،۳-بای پیریدین-۵-کربوکسامید (۴) کامل شود. در ادامه رسوب محصول بدست آمده با قیف بوخنر صاف شده و با مقدار کافی آب شستشو داده شد. جهت خالص سازی بیشتر رسوب بدست آمده در اتانول متبلور گردید. رسوب کرم رنگ با نقطه ی ذوب ۲۶۸°C تشکیل شده و وزن رسوب بدست آمده برابر ۰/۱۹۹ گرم بوده و راندمان این مرحله ۹۲/۵٪ می باشد.

۲-۵- سنتز ترکیب ۵-آمینو-۴،۳-بای پیریدین-۶-(H۱)-اون (۵) (آمرینون)

برای سنتز محصول نهایی یعنی آمرینون، در ابتدا مقدار ۰/۲۱۵ (۱ میلی مول) از ترکیب سنتز شده در مرحله ی قبل، در ۲ میلی لیتر آب دیونیزه توسط امواج فراصوت پخش شده و مخلوط به یک بالن ته گرد دودهانه ۵۰ میلی لیتری منتقل می شود. سپس بالن در حمام یخ و نمک قرار داده شده و تا دمای ۵- درجه ی سانتیگراد سرد می شود. پس از ثابت شدن دما و گذشت

پنج دقیقه، مقدار ۱۰ میلی لیتر محلول کلسیم هیپوکلریت ۵٪ آماده به بالن حاوی مخلوط واکنش اضافه می شود. پس از آن ۱۰ میلی لیتر محلول سدیم هیدروکسید ۵٪ نیز به مخلوط واکنش اضافه شد. سپس به آرامی و طی مدت ۳۰ دقیقه دمای مخلوط واکنش به ۳۵ درجه‌ی سانتیگراد افزایش یافته و به مدت ۹۰ دقیقه در همین دما باقی می ماند. پس از آن در ابتدا مبرد روی بالن نصب شده و دمای مخلوط واکنش به ۹۰-۸۰ درجه‌ی سانتیگراد افزایش یافت. واکنش به مدت ۱۲ ساعت در این شرایط ادامه می یابد. با خروج گاز کربن دی اکسید از مخلوط واکنش شاهد ایجاد حباب های متعدد در مخلوط واکنش هستیم که این امر نشانگر انجام واکنش به صورت بصری می باشد، زیرا حدواسط ایزوسیانات تشکیل شده، بسیار ناپایدار بوده و در حضور آب تجزیه شده و در اثر حذف هافمن کربن دی اکسید تشکیل شده به صورت حباب های متعدد از مخلوط واکنش خارج می شود. با بررسی زمان اتمام واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با نسبت حلال ۲:۲۰ کلروفرم : متانول، و پس از اتمام واکنش، مخلوط در دمای محیط سرد شده و به آن هیدروکلریک اسید ۱۰٪ اضافه می شود تا محیط خنثی شود. سپس مخلوط به مدت یک ساعت در حمام یخ قرار داده شد تا رسوب سفید رنگ کامل شده و سپس با استفاده از قیف بوختر صاف گردید. محصول به دست آمده جهت خالص سازی کامل در اتانول متبلور شد. نقطه‌ی ذوب رسوب سفید رنگ حاصل برابر 295°C بوده و وزن آن ۱۲۲/۰ گرم می باشد. راندمان این مرحله ۵۹/۹٪ می باشد.

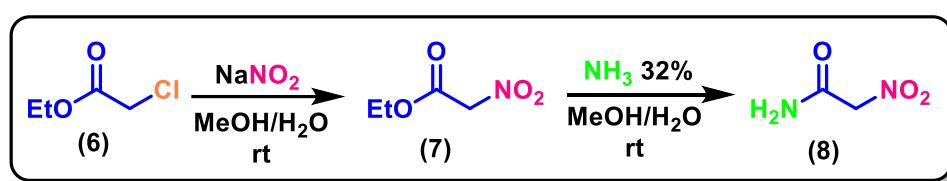


شکل ۱- روش بهبود یافته‌ی سنتز ترکیب ۵-آمینو-۳،۴-بای پیریدین-۶(H)-اون (۵) (آمرینون)

۲-۶- سنتز ترکیب ۲-نیترو-استامید (۸)

برای سنتز ترکیب ۲-نیترو-استامید (۸)، ابتدا مقدار ۱/۰۷ میلی لیتر (۱۰ میلی مول) اتیل کلرواستات (۶) در یک بالن ۵۰ میلی لیتری ریخته شده و به آن ۵ میلی لیتر متانول مطلق و ۲۰ میلی لیتر آب مقطر افزوده می شود. سپس ۰/۷ گرم (۱۰ میلی مول) سدیم نیتريت به مخلوط واکنش اضافه شده و واکنش در دمای محیط تحت هم خوردن شدید قرار می گیرد تا

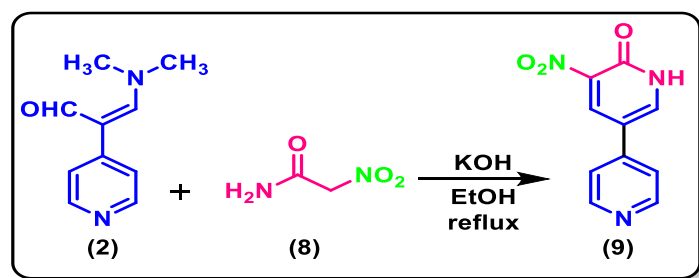
ترکیب نیترو اتیل استات (۷) به عنوان حدوا سط سنتز شود. پس از گذشت دو ساعت ۱۰ میلی لیتر محلول آمونیاک ۳۲٪ به مخلوط واکنش اضافه شده و به مدت ۴۸ ساعت تحت هم خوردن شدید در دمای محیط قرار می گیرد. پس از گذشت این مدت زمان و با بررسی اتمام واکنش توسط کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با نسبت حلال ۱۰:۵ هگزان / اتیل استات، حلال واکنش تحت فشار کاهش یافته حذف شده و رسوب کرم رنگ بدست آمده در ابتدا با ۱۰ میلی لیتر آب دیونیزه شسته شده و سپس در دمای محیط خشک می گردد. در نهایت رسوب به دست آمده در اتانول متبلور شده و رسوب سفید رنگ ۲-نیترو-استامید (۸) تشکیل می شود. نقطه ذوب این ترکیب برابر 210°C بوده و وزن رسوب بدست آمده 0.940 گرم و راندمان واکنش $90/4\%$ می باشد.



شکل ۲- سنتز ۲-نیترو-استامید (۸) از کلرواتیل استات طی یک فرآیند تک ظرف

۷-۲- سنتز ترکیب ۵-نیترو-۳-بای پیریدین-۶- (H۱)-اون (۹)

برای سنتز ترکیب ۵-نیترو-۳-بای پیریدین-۶- (H۱)-اون (۹) در ابتدا مقدار 0.176 گرم (۱ میلی مول) از ترکیب ۳- (دی متیل آمینو)-۲- (پیریدین-۴-یل) آکریل آلدهید (۲) داخل حلال اتانول مطلق حل شده و پس از گذشت ۱۰ دقیقه و انحلال کامل ترکیب مذکور، مقدار 0.104 گرم (۱ میلی مول) از ترکیب ۲-نیترو-استامید (۸) سنتز شده به مخلوط واکنش اضافه می شود. سپس 0.25 گرم (۴ میلی مول) باز پتاسیم هیدروکسید در کمترین مقدار اتانول مطلق حل شده و به مخلوط واکنش اضافه می شود. واکنش برای مدت زمان ۲۴ ساعت بازروانی شده و پایان واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با نسبت ۲۰:۱ کلروفرم : متانول رصد می شود. پس از اتمام واکنش حلال تحت فشار کاهش یافته حذف شده و محصول نهایی از طریق کروماتوگرافی صفحه ای با مخلوط حلالی دارای نسبت ۲۰:۴ کلروفرم : اتیل استات خالص می گردد. نقطه ذوب رسوب کرم رنگ حاصل، برابر 180°C بوده و وزن رسوب بدست آمده برابر 0.194 گرم است. راندمان این مرحله برابر $89/4\%$ می باشد.



شکل ۳- سنتز ۵-نیترو-۳-بای پیریدین-۶- (H۱)-اون (۹)

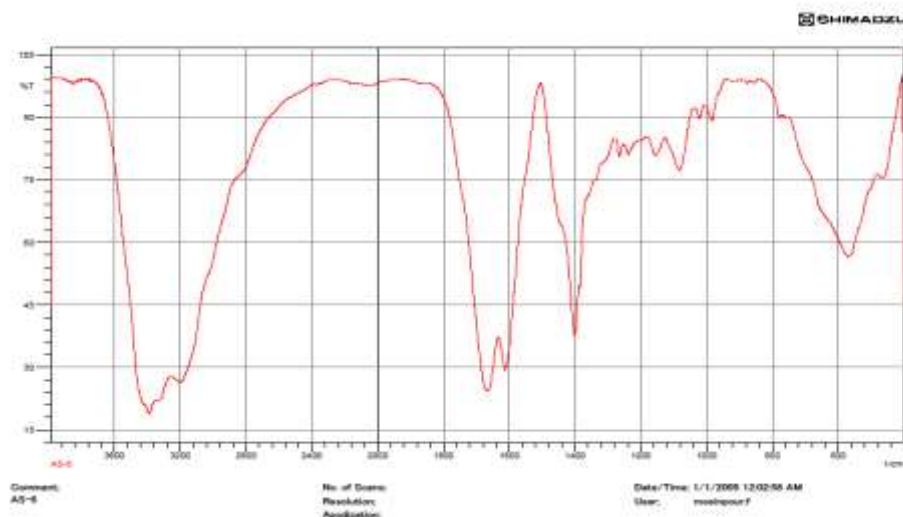
۳- بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش پیش‌ساز اصلی آمینون یعنی ۵-نیترو-۳،۴-بای‌پیریدین [۶-(H₁)-اون (۹)، با استفاده از واکنش تک‌مرحله‌ای ۲-نیترو-۱-ستامید (۸) و ۳-(دی‌متیل‌آمینو)-۲-(پیریدین-۴-ایل) آکریل‌آلدهید (۲) در شرایط بازی سنتز گردیده که روشی جدید است.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که واکنش ۲-نیترو-استامید و ترکیب ۳-(دی‌متیل‌آمینو)-۲-(پیریدین-۴-ایل) آکریل‌آلدهید در حضور باز پتاسیم‌هیدروکسید در حلال اتانول مطلق به خوبی انجام شده و محصول ۵-نیترو-۳،۴-بای‌پیریدین [۶-(H₁)-اون (۹) با خلوص بالا و بازده مناسب به دست می‌آید.

این روش سنتزی، مزایای متعددی نسبت به روش‌های قبلی سنتز آمینون دارد. از جمله‌ی این مزایا می‌توان به مواردی همچون سهولت انجام واکنش، خالص‌سازی بسیار آسان، راندمان و خلوص بالای محصول و استفاده از مواد اولیه‌ی ارزان و در دسترس اشاره نمود.

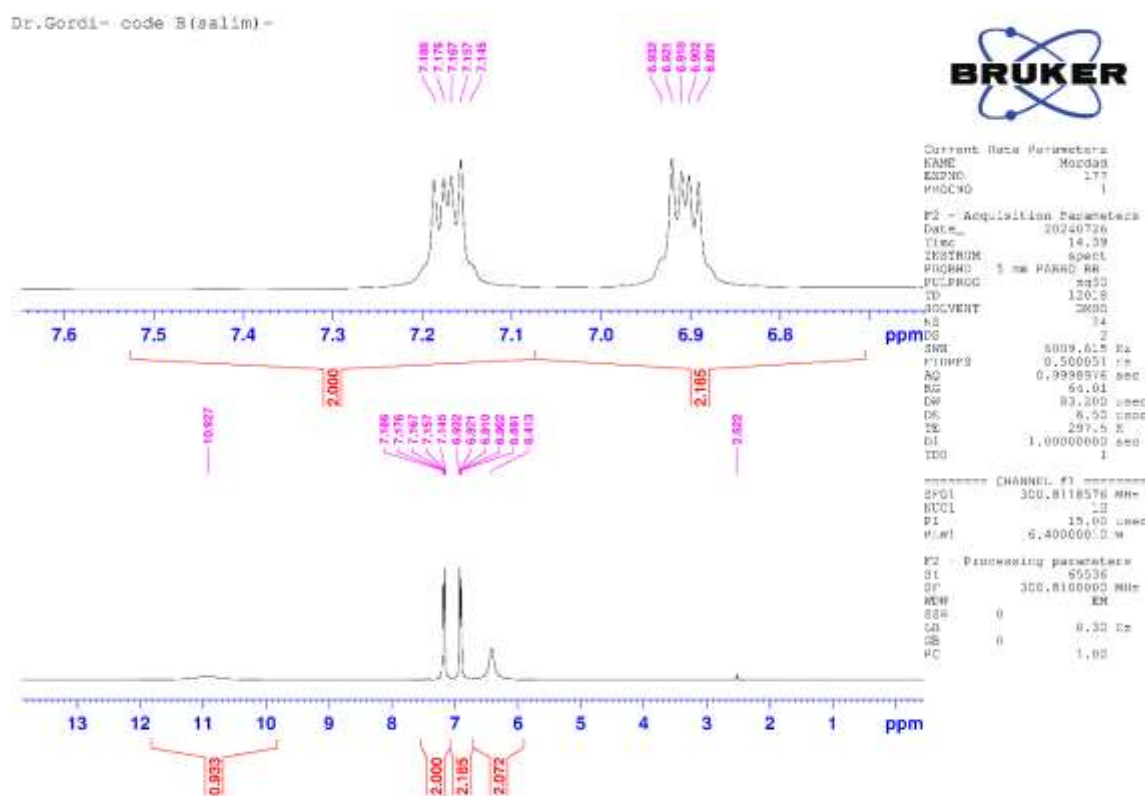
در ابتدا ترکیب ۲-نیترو-استامید (۸) طی یک واکنش تک‌ظرفی سنتز شد. ۲-نیترو-استامید (۸) ترکیبی بسیار کمیاب و گران‌قیمت است که به دلیل وجود گروه الکترون‌کشنده‌ی بسیار قوی نیترو به راحتی و در دمای محیط و حتی گاهی اوقات در دماهای پایین اکسید می‌گردد. همچنین این ترکیب بدلیل قطبیت بالا، داشتن گروه‌های الکترون‌کشنده‌ی قوی و نیز توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی بسیار واکنش‌پذیر بوده و در صورت تماس با مواد شیمیایی دیگر تغییر ماهیت داده و غیرقابل استفاده می‌شود. لذا سنتز ۲-نیترو-استامید (۸) مدنظر قرار گرفت. طی این روش ابتدا ترکیب کلرواتیل‌استات با نمک سدیم‌نیتريت وارد واکنش شد تا گروه عاملی کلر با گروه عاملی نیترو جایگزین گردد. در واقع یک واکنش جانشینی هسته‌دوستی انجام می‌شود که طی آن گروه نیترو با کلر جایگزین می‌گردد و در ضمن انجام این واکنش ترکیب نیترواتیل‌استات (۷) تشکیل می‌شود که در این پروژه‌ی سنتزی نقش حدواسط واکنش را دارد. در ادامه‌ی واکنش، محلول آمونیاک غلیظ به مخلوط واکنش اضافه شده و واکنش افزایشی هسته‌دوستی روی گروه کربونیل استری مولکول نیترواتیل‌استات انجام شده و محصول نهایی تشکیل می‌شود. ظهور نوار جذبی پهن و دو شاخه در ناحیه‌ی $U = 3200 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ در طیف FT-IR تایید کننده‌ی سنتز این ترکیب است که مربوط به ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن استخلاف آمین گروه کربونیل آمیدی می‌باشد. همچنین باند جذبی قوی در ناحیه‌ی $U = 1700 \text{ cm}^{-1}$ مشخصه‌ی اصلی گروه کربونیل بوده و مربوط به ارتعاشات کششی این گروه عاملی است. پیک‌های جذبی که در $U = 1420 \text{ cm}^{-1}$ و $U = 1360 \text{ cm}^{-1}$ نیز مربوط به ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن گروه نیترو هستند. از آنجایی که در این ترکیب گروه نیترو وجود دارد شاهد شیفت زیاد گروه کربونیل آمیدی هستیم. به طور معمول گروه کربونیل آمیدی در ناحیه‌ی زیر $U = 1700 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر می‌شود ولی در این مولکول بدلیل وجود گروه نیترو و خصلت الکترون‌کشندگی زیاد این گروه جذب گروه کربونیل به سمت طول موج‌های بالاتر میل می‌کند.



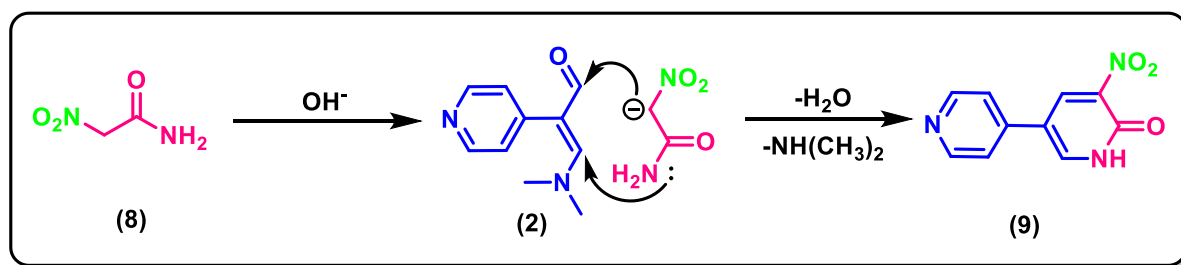
شکل ۴- طیف FT-IR ۲-نیترو-استامید (۸)

۲-نیترو-۱-ستامید (۸) پس از سنتز و تایید ساختار، با ترکیب (۲) واکنش داده شد. طی این واکنش که از لحاظ مکانیسمی مشابه با واکنش تشکیل ترکیب (۳) است، با یک هسته‌دوست دوعاملی و یک الکترون‌دوست دوعاملی مواجه هستیم. نیترو-۱-ستامید (۸) نقش گونه‌ی هسته‌دوست دوعاملی را بر عهده دارد. در ساختار این ترکیب هیدروژن‌های گروه متیلن واقع بین گروه کربونیل و گروه نیترو به دلیل ماهیت الکترون‌کشنده‌ی هر دو گروه مذکور اسیدی بوده و در حضور باز پتاسیم‌هیدروکسید به صورت پروتون جدا شده و به یک کربانیون تبدیل می‌شود و از آنجایی که این باز منفی می‌تواند با گروه کربونیل و گروه نیترو رزونانس داشته باشد یک کربانیون پایدار تشکیل می‌شود. همچنین این ترکیب دارای یک گروه آمیدی است که دارای خاصیت هسته‌دوستی ضعیفی می‌باشد و در اثر برهمکنش با یک باز مناسب مانند پتاسیم‌هیدروکسید خصلت هسته‌دوستی آن در اثر پروتون‌زدایی افزایش می‌یابد. سپس در اثر حمله‌ی هسته‌دوستی این هسته‌دوست دوعاملی تولیدشده به ترکیب (۲)، ۵-نیترو-۴،۳-بای پیریدین-۶-(H۱)-اون (۹) سنتز می‌شود. در این حمله‌ی هسته‌دوستی در ابتدا با حمله‌ی متیلن پروتون‌زدایی شده توسط باز پتاسیم‌هیدروکسید به کربن گروه کربونیل آلدهیدی و خارج شدن یک مولکول آب و سپس به دنبال آن با حمله‌ی هسته‌دوستی گروه آمیدی به کربن بتا نسبت به گروه کربونیل که در واقع کربنی با هیبریداسیون SP^2 است و با خارج شدن دی‌متیل‌آمین به عنوان گروه ترک‌شونده محصول نهایی یا ترکیب (۹) سنتز می‌شود. در طیف $^1H NMR$ این ترکیب یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل ۲ هیدروژن که در ناحیه‌ی $\delta = 6/41 \text{ ppm}$ قرار گرفته است متعلق به هیدروژن‌های ارتو و پارا نسبت به نیتروژن آمیدی (NH) در حلقه‌ی پیریدینون است. پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل ۲ هیدروژن که در ناحیه‌ی $\delta = 6/89-6/93 \text{ ppm}$ قرار گرفته نیز متعلق به هیدروژن‌های متا نسبت به نیتروژن در حلقه‌ی پیریدین است. پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل ۲ هیدروژن که در ناحیه‌ی $\delta = 7/14-7/18 \text{ ppm}$ قرار دارد، متعلق به هیدروژن‌های ارتو نسبت به نیتروژن در حلقه‌ی پیریدین است که به دلیل نزدیکتر بودن به اتم نیتروژن درون حلقه و به دلیل

اثر الکترون کشندگی نیتروژن در میدان پایین تری به رزونانس در آمده است. همچنین یک پیک یکتایی پهن نیز در ppm $10/92$ قرار دارد و بیانگر وجود تک پروتون آمیدی روی نیتروژن (NH) حلقه ی پیریدینون می باشد. همچنین در طیف FT-IR این ترکیب ظهور یک نوار جذبی در 3158 cm^{-1} ارتعاشات کششی NH آمیدی را نشان داده، پیک واقع در 1717 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربنیل بوده و دو پیک جذبی با شدت متوسط در 1418 cm^{-1} و 1362 cm^{-1} نیز مربوط به ارتعاشات کششی گروه نیترو می باشد. علاوه بر اندازه گیری نقطه ی ذوب ترکیب، تفسیر طیف های فوق نیز سنتز این ترکیب را تایید می کند.

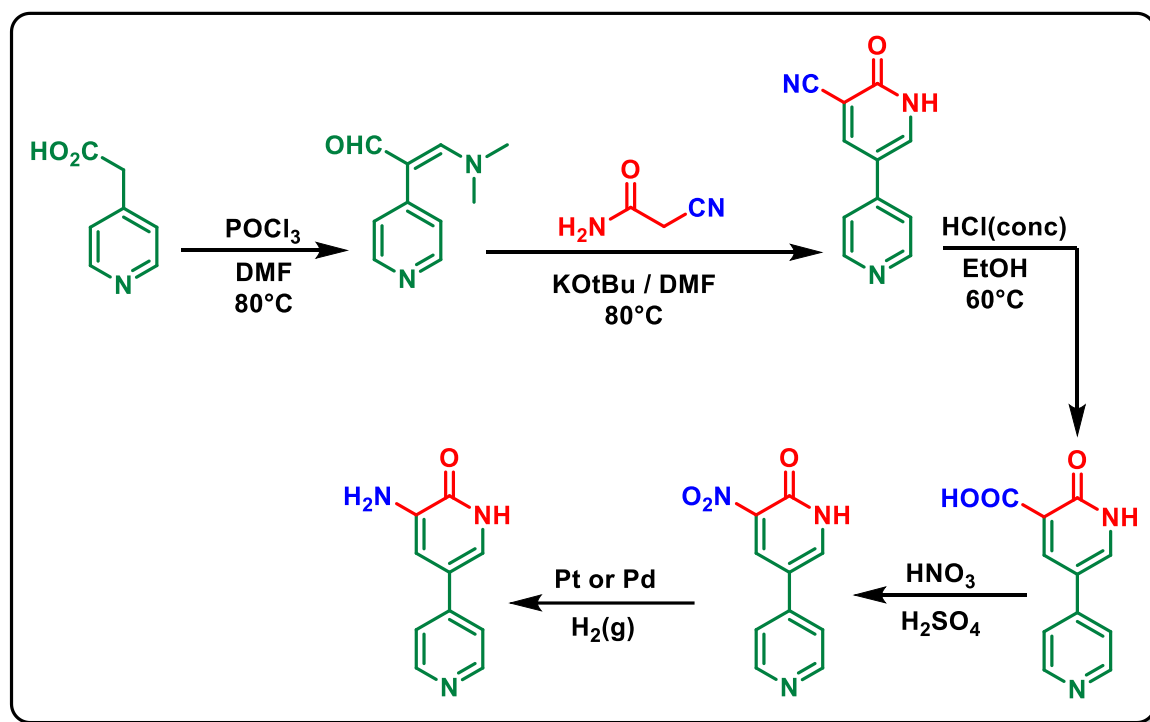


شکل ۵- طیف ^1H NMR ترکیب ۵-نیترو-۳،۴-بای پیریدین-۶-یل-۱-اون (۹)



شکل ۶- مکانیسم تشکیل ۵-نیترو-۳،۴-بای پیریدین-۶-یل-۱-اون (۹)

از جمله ویژگی‌های مهم این ترکیب و این روش سنتزی می‌توان به این موضوع اشاره کرد که استفاده از این روش که از روش کلاسیک خلاصه‌تر می‌باشد، سبب کاهش تعداد مراحل سنتزی و همچنین کاهش زمان واکنش شده و پیش‌ساز اصلی آمرینون با راندمان و خلوص بسیار خوب تهیه می‌شود. پس از کاهش گروه نیترو می‌توان به محصول ارزشمند آمرینون دست یافت. لازم به ذکر است که در روش کلاسیک، ترکیب نیترودار (۹) عمدتاً از واکنش ترکیب (۴) با نیتریک‌اسید در حضور سولفوریک‌اسید تهیه می‌شود. این فرآیند سنتزی کلاسیک در شکل زیر نشان داده شده است:

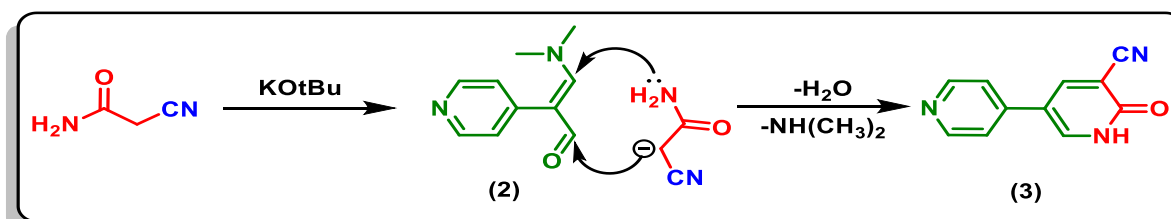


شکل ۷- سنتز کلاسیک آمرینون [۳۵]

همان‌طور که مشاهده می‌شود در سنتز کلاسیک آمرینون ابتدا ترکیب ۶-اکسو-۱،۶-دی‌هیدرو-۳،۴-بای پیریدین-۵-کربونیتیل (۳) طی دو مرحله سنتز شده و سپس گروه نیتریل موجود در ساختار آن در شرایط اسیدی هیدرولیز شده و تبدیل به گروه عاملی کربوکسیلیک‌اسید می‌گردد. در ادامه گروه عاملی کربوکسیلیک‌اسید طی واکنش با اسید نیتریک در حضور اسید سولفوریک به گروه نیترو تبدیل شده و در مرحله پایانی گروه نیترو توسط گاز هیدروژن در حضور کاتالیزگرهای حاوی فلزاتی نظیر پلاتین و پالادیوم به محصول مورد نظر یعنی آمرینون تبدیل می‌شود. این روش سنتزی دارای چندین مرحله بوده و قطعاً هزینه و زمان زیادی می‌طلبد.

در حالی که در این پژوهش مراحل انجام واکنش کاهش یافته، راندمان همه‌ی مراحل بسیار خوب تا عالی ارزیابی شده و به علاوه از حلال‌ها و مواد اولیه‌ی بسیار ارزان‌تر و در دسترس استفاده شده است و در نتیجه شاهد بهره‌وری اقتصادی بالاتر و دستورکار آسان‌تر و کارآمدتری هستیم.

علاوه بر پیشنهاد یک روش سنتزی جدید برای داروی قلبی آمینون که شرح آن به تفصیل ذکر شده است، در ادامه‌ی این پژوهش، مرحله‌ی نهایی روش سنتز قدیمی آمینون نیز مورد اصلاح و بازنگری قرار گرفته تا سبب بهبود آن گردد. بدین ترتیب که سنتز آمینون مطابق با دستورالعمل قبلی ذکر شده در متون و منابع معتبر گذشته [۳۷]، شروع و تا انتهای مرحله‌ی سوم تکرار گردیده است. روش قدیمی شامل پنج مرحله‌ی سنتزی است که از ترکیب پیریدین-۴-استیک اسید (۱) آغاز می‌شود. در ابتدا در اثر واکنش پیریدین-۴-استیک اسید (۱) با معرف ویلز-مایر که به صورت در محل تهیه می‌شود، ترکیب ۳-(دی‌متیل‌آمینو)-۲-(پیریدین-۴-یل)آکریل آلدهید (۲) سنتز می‌گردد. سپس در مرحله‌ی بعد ترکیب ۳-(دی‌متیل‌آمینو)-۲-(پیریدین-۴-یل)آکریل آلدهید (۲) با سیانواستامید وارد واکنش می‌شود. در این قسمت شاهد واکنش یک هسته‌دوست دوعاملی و یک الکترون دوست دوعاملی هستیم. نقش هسته‌دوست دوعاملی در این واکنش بر عهده‌ی سیانواستامید است که در اثر حذف پروتون اسیدی از گروه متیلن قرار گرفته بین گروه کربونیل و گروه سیانو، بار منفی روی کربن گروه متیلن ایجاد شده و در واقع یک کربانیون پایدار بوجود می‌آید که این کربانیون به دلیل رزونانس بار منفی ایجاد شده روی متیلن با گروه کربونیل و همچنین گروه نیتریل به پایداری می‌رسد. بنابراین با حمله‌ی هسته‌دوستی متیلن دارای بار منفی به گروه کربونیل آلدهیدی و از طرف دیگر حمله‌ی هسته‌دوستی استخلاف آمینوی گروه عاملی آمیدی موجود در این ترکیب به کربن بتا نسبت به گروه کربونیل که دارای هیبریداسیون sp^2 است محصول مورد نظر یا ترکیب (۳) سنتز می‌شود. الکترون دوست دوعاملی نیز در این واکنش ترکیب ۳-(دی‌متیل‌آمینو)-۲-(پیریدین-۴-یل)آکریل آلدهید (۲) است که دارای یک استخلاف آلدهیدی و یک بخش آکرلیکی است. مکانیسم پیشنهادی واکنش بین دو ترکیب مذکور که به سنتز ۶-اکسو-۱و۶-دی‌هیدرو-۳،۴-بای‌پیریدین-۵-کربونیتریل (۳) می‌انجامد در شکل (۸) نشان داده شده است [۳۸].

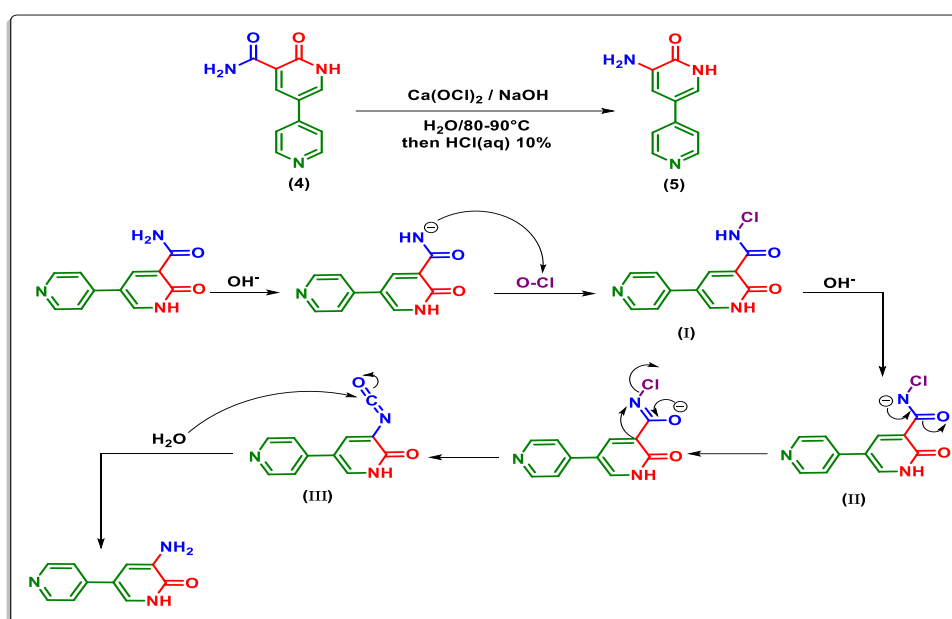


شکل ۸- مکانیسم پیشنهادی سنتز ۶-اکسو-۱و۶-دی‌هیدرو-۳،۴-بای‌پیریدین-۵-کربونیتریل (۳)

در گام بعدی گروه نیتریل در شرایط اسیدی و در حضور هیدروکلریک اسید غلیظ هیدرولیز شده، به گروه آمیدی تبدیل می‌شود و ترکیب ۶-اکسو-۱و۶-دی‌هیدرو-۳،۴-بای‌پیریدین-۵-کربوکسامید (۴) سنتز می‌گردد. سپس در مرحله‌ی بعدی در اثر واکنش این ترکیب با کلسیم هیپوکلریت و انجام نوآرایی هافمن، گروه عاملی آمیدی به گروه عاملی آمینی تبدیل شده تا محصول نهایی یعنی آمینون تشکیل شود.

در مکانیسم این واکنش در ابتدا با پروتون زدایی از آمید مربوطه و حمله‌ی هسته‌دوستی آمید به آنیون هیپوکلریت و با خارج شدن اتم اکسیژن حدواسط (I) تشکیل می‌شود. سپس در اثر پروتون زدایی این حدواسط با باز موجود در محیط واکنش

حدواسط (II) تشکیل می‌شود. سپس با برگشت بار منفی روی نیتروژن و باز شدن پیوند دوگانه‌ی گروه کربونیل روی اکسیژن در حدواسط (II) و به دنبال آن بازگشت مجدد بار منفی روی اکسیژن و تشکیل مجدد پیوند دوگانه‌ی گروه کربونیلی و همچنین به دنبال آن مهاجرت قسمت آروماتیک یا به عبارتی قسمت بای پیریدینی روی نیتروژن در نهایت اتم کلر به عنوان ترک شونده خارج شده و حدواسط (III) که در واقع یک ایزوسیانات است تشکیل می‌شود. از آنجایی که این واکنش در محیط آبی انجام می‌پذیرد با حمله‌ی نوکلئوفیلی آب به حدواسط ایزوسیاناتی (III) محصول نهایی یا آمرینون تشکیل می‌شود. همچنین حدواسط ایزوسیاناتی بسیار فعال بوده و به راحتی با طیف گسترده‌ای از هسته‌دوست‌ها مانند آب، الکل و یا آمین‌ها به راحتی واکنش می‌دهد.

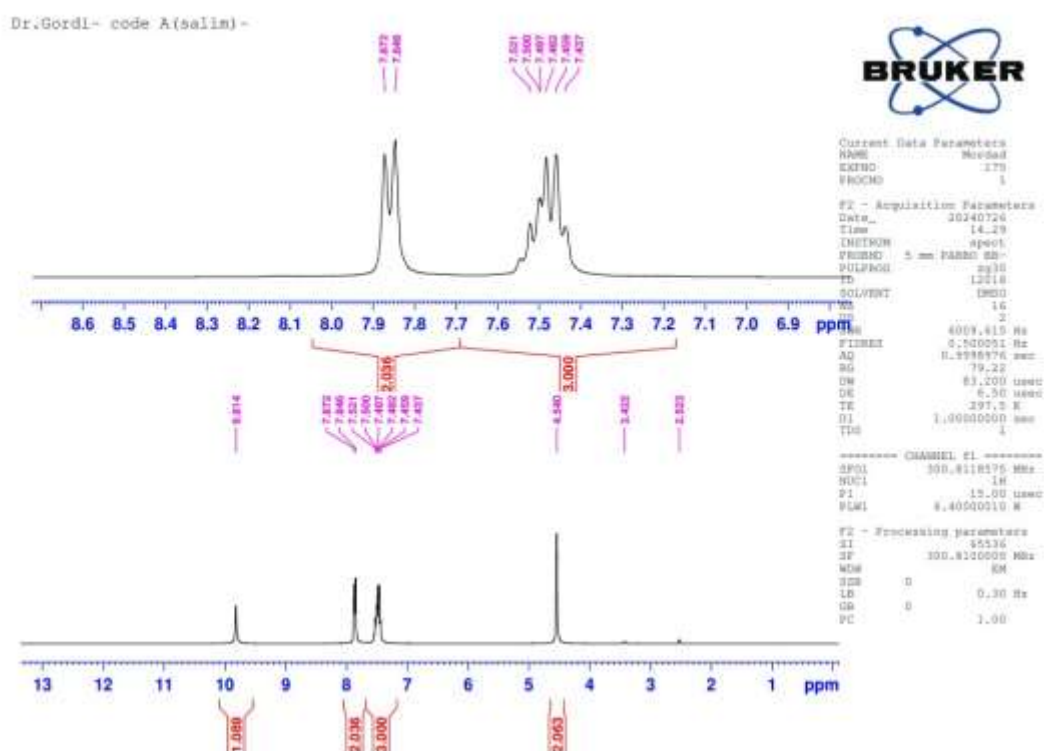


شکل ۹- مکانیسم پیشنهادی برای واکنش نوآرایی هافمن جهت سنتز آمرینون

لازم به ذکر است در روش کلاسیک سنتز آمرینون، مرحله‌ی حذف هافمن با استفاده از برم مولکولی در حضور سدیم هیدروکسید انجام می‌شود. اما در این پژوهش شرایط مذکور تغییر داده شده و به منظور حذف برم و مضرات مربوط به آن از دستور کار آزمایشگاهی سنتز آمرینون، از کلسیم هیپوکلریت که ترکیبی با مضرات کمتر و کاربرد آسان‌تر می‌باشد استفاده گردیده است. علاوه بر این برم ترکیب بسیار گران‌قیمتی نسبت به کلسیم هیپوکلریت بوده به طوری که در بازارهای جهانی عمدتاً کلسیم هیپوکلریت با نصف قیمت برم به فروش می‌رسد. برم ترکیبی مایع بوده و در دمای محیط به راحتی تبخیر می‌شود. این ترکیب به شدت برای پوست و چشم خطر ساز بوده و استنشاق آن منجر به مشکلات حاد تنفسی می‌شود. همچنین نگهداری کلسیم هیپوکلریت در آزمایشگاه نیز بسیار راحت‌تر از نگهداری برم است زیرا برم ترکیبی به شدت خورنده می‌باشد. لذا استفاده از برم در مرحله‌ی نهایی سنتز آمرینون در روش کلاسیک سنتز این دارو به علت سمیت فوق‌العاده و گران بودن و مشکلات نگهداری از آن نامناسب‌تر بوده و جایگزینی آن با ترکیبی مانند کلسیم هیپوکلریت مزایای بسیاری را به همراه

دارد. همچنین استفاده از کلسیم هیپوکلریت در مرحله ی نهایی سنتز آمینون محصولی با خلوص بسیار بالا تولید نموده و خالص سازی داروی سنتز شده با استفاده از این روش بسیار راحت است.

در طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب آمینون پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل دو عدد هیدروژن که در ناحیه ی $\delta = 4/54 \text{ ppm}$ قرار دارد، مربوط به هیدروژن های استخلاف آمین روی حلقه ی پیریدینون است. یک دسته پیک چندتایی با سطح زیر پیک معادل ۳ هیدروژن در ناحیه ی $\delta = 7/43-7/52 \text{ ppm}$ و نیز پیک دوتایی با سطح زیر پیک معادل دو هیدروژن که در ناحیه ی $\delta = 7/87 \text{ ppm}$ قرار دارد متعلق به هیدروژن های آروماتیک حلقه های پیریدین و پیریدینون است. همچنین یک پیک یکتایی با سطح زیر پیک معادل یک هیدروژن که در ناحیه ی $\delta = 9/81 \text{ ppm}$ قرار دارد مربوط به تک پروتون آمیدی روی حلقه ی پیریدینون می باشد که همگی سنتز ترکیب ۵-آمینو-۳،۴-بای پیریدین-۶- (H) -اون یعنی آمینون را تایید می کند. در طیف FT-IR این ترکیب نیز ظهور دو نوار جذبی نسبتاً قوی در $3449-3469 \text{ cm}^{-1}$ مربوط به ارتعاشات کششی متقارن و نامتقارن استخلاف آمینی هستند. پیک قوی دیگر در 3371 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی NH آمیدی است و همچنین جذب قوی در 1624 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربونیل است که همگی دلالت بر سنتز ۵-آمینو-۳،۴-بای پیریدین-۶- (H) -اون یا آمینون دارند.



شکل ۱۰- طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب ۵-آمینو-۳،۴-بای پیریدین-۶- (H) -اون (۵) (آمینون)

با توجه به اینکه آمینون یک داروی مهم در درمان نارسایی قلبی است، توسعه ی روش های سنتزی کارآمد، ساده تر و ایمن تر با بازده بالا برای تولید این دارو از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در این کار پژوهشی در ابتدا آمینون با استفاده از روش سنتزی

متداول که برای این ترکیب در منابع ذکر شده سنتز شده است با این تفاوت که دستور کار مرحله‌ی چهارم سنتز این دارو تغییر و بهبود یافته است. این ترکیب ارزشمند از پیش‌ساز پیریدین-۴-استیک‌اسید و طی چهار مرحله سنتز شد. بهره‌ی عملی واکنش انجام شده در این کار پژوهشی در مرحله‌ی آخر برای سنتز ترکیب آمرینون ۵۹/۹٪ بود که در مقایسه با روش‌های قدیمی‌تر که در آن برای نوآرایی هافمن از سیستم برم و سدیم‌هیدروکسید استفاده شده بود و بهره‌ای در حدود ۳۰ الی ۵۰٪ داشتند برتری قابل توجهی داشت [۳۷]. ساختار شیمیایی داروی آمرینون توسط نقطه ذوب و نیز آنالیز طیف‌های FT-IR و ¹HNMR همگی بررسی و تایید شد.

همچنین در این کار تحقیقاتی ترکیب ۲-نیترو-استامید (۸) طی یک واکنش تک ظرفی سنتز شد و در مرحله‌ی بعد به ۵-نیترو-۴،۳-بای پیریدین-۶-(H۱)-اون (۹) با بهره‌ی عملی بالایی تبدیل شد که به عنوان پیش‌سازی مناسب برای سنتز آمرینون تلقی می‌شود. این پیش‌ساز با کاهش گروه نیترو به گروه آمینو توسط گاز هیدروژن در حضور کاتالیزگرهای حاوی فلزاتی مانند پلاتین و یا پالادیوم ترکیب آمرینون (۵) را به راحتی و با خلوص و بهره‌ای قابل قبول سنتز می‌کند. استفاده از حلال اتانول و بازهایی نظیر پتاسیم‌ترشیو بوتوکسید و نیز پتاسیم‌هیدروکسید صرفه‌ی اقتصادی واکنش را تقویت نموده و از آلاینده‌ی محیط زیستی کمتری برخوردار است. راندمان مراحل سنتزی مختلف مورد بحث قرار گرفته نیز بسیار خوب تا عالی می‌باشد.

و در نهایت کاهش تعداد مراحل سنتزی سبب افزایش چشمگیر سرعت سنتز داروی آمرینون می‌شود. به نظر می‌رسد روش‌های سنتزی ارائه شده در این پژوهش می‌تواند به عنوان روش‌های جایگزین مناسب برای سنتز آمرینون مورد استفاده قرار گیرد.

۴- اطلاعات تکمیلی

طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن (¹HNMR) و طیف‌های FT-IR ترکیبات سنتز شده در فابل اطلاعات تکمیلی قابل مشاهده است.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از حمایت‌های علمی و مالی دانشگاه پیام نور واحد مشهد کمال تشکر و قدردانی را دارند.

۶- فهرست منابع و مآخذ

- [1] Nasiria, F., Mokhtaria, J., Taherib, S., & Mirjafaria, Z. (2025). Synthesis of Montelukast using dichloroimidazolidinedione (DCID). *Applied Chemistry Today*, 20(76), 65-74. (in Persian)
- [2] Alizadeh, N., Kiyani, H., & Albadi, J. (2023). Green and three-component synthesis of isoxazolones using natural sunlight and investigating their antibacterial activity. *Applied Chemistry Today*, 18(67), 125-148. (in Persian)

- [3] Shiri, M. , fazelzadeh, S. , Faghihi, Z. and Notash, B. (2018). Using highly substituted isocyanides in the synthesis of iminothiophenes fused to quinolines. *Applied Chemistry Today*, 13(48), 231-240. (in Persian)
- [4] Zali-Boeini, H. , Amiri Rudbari, H. and Hajibabaei, K. (2019). Direct and efficient conversion of thioamides to benzazole derivatives using N,N'-dibromophenyltin. *Applied Chemistry Today*, 14(50), 105-112. (in Persian)
- [5] Darzi daroonkala, M. and Kiyani, H. (2019). Synthesis of 1,3-diazabicyclo[3.1.0]hex-3-en-2-yl-4H-chromen-4-ones as photochromic compounds. *Applied Chemistry Today*, 14(52), 307-320. (in Persian)
- [6] Pragi, A., Varun, A., Lamba, H. S., & Wadha, D. (2012). Importance of heterocyclic chemistry. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 15(4), 421–429.
- [7] Xiong, S. Y., Wang, Y., Shen, L. Y., Zhang, Q. L., Redshaw, C., & Chen, M. H. (2025). Substituent effects on axial chiral compound enantiomers: synthesis and crystal structures of axially chiral 1, 3, 4-oxadiazole thioethers (Sulfones) based on 2, 2'-bipyridine. *Journal of Molecular Structure*, 1323, 140632.
- [8] Ahmed, K., Choudhary, M. I., & Saleem, R. S. Z. (2023). Heterocyclic pyrimidine derivatives as promising antibacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 259, 115701.
- [9] dos Santos, G. C., Martins, L. M., Bregadiolli, B. A., Moreno, V. F., da Silva-Filho, L. C., & da Silva, B. H. S. T. (2021). Heterocyclic compounds as antiviral drugs: Synthesis, structure–activity relationship and traditional applications. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(12), 2226-2260.
- [10] Farzamnezhad, I., Sheikhi-Mohammareh, S., Beyzaei, H., Yarmohammadi, E., & Shiri, A. (2024). Synthesis of novel DPPH-free radical scavenger Se-containing fused chalcogenophenes: 2-Alkyl-7-cyano-4-imino-3-phenyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-3, 4-dihydroselenopheno [3, 2-d] pyrimidines. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 44(2), 807–817.
- [11] Lang, D. K., Kaur, R., Arora, R., Saini, B., & Arora, S. (2020). Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: An overview. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 20(18), 2150–2168.
- [12] Laird, T. (2013). *Pyridines: From lab to production*. American Chemical Society.
- [13] Nivedya, T., Ramasamy, S. K., Jose, J., & Kumar, S. K. A. (2025). Effect of 6, 6-substitution on 2, 2'-bipyridine and probing biomolecular interaction through experimental and computational studies towards anticancer potency. *Journal of Fluorescence*. Advance online publication, 1–15.
- [14] Hossaini, Z., Shafaei, F., Sheikholeslami-Farahani, F., & Ghasemi, N. (2020). Fe₃O₄-magnetic nanoparticles from essential oil of orange peel catalyzed green synthesis of pyridine derivatives: Study of antioxidant activity of some synthesised compounds *Applied Chemistry Today*, 15(54), 243–256.
- [15] Ghasemzadeh, M. A., Mirhosseini-Eshkevari, B., & Esnaashari, M. (2020). Synthesis, characterization and investigation of catalytic properties of NiCo₂O₄@Ni(BDC) metal-organic

- framework in the preparation of c (in persian), hromeno[2,3-b]pyridine derivatives *Applied Chemistry Today*, 15(56), 101–116. (in persian)
- [16] Gopathi, R., Kumar, M. P., Kumar, G. J., NP, S., Kodiripaka, B. G., Naidu, V. G. M., & Babu, B. N. (2025). Exploration of the cytotoxic and microtubule disruption potential of novel imidazo [1, 5-a] pyridine-based chalcones. *RSC Medicinal Chemistry*, 16(3), 1188–1198.
- [17] Suntornlekha, N., Tajarernduang, P., Srisurapanont, M., & Chittawatanarat, K. (2025). Benefit of inodilators in septic shock patients: A systematic review and network meta-analysis: Inodilators in septic shock: Network meta-analysis. *Clinical Critical Care*, 33, Article e250007.
- [18] Kumar, C. N. S. S. P., & Jayathirtha, V. R. (2025). Bioactive molecules via Morita–Baylis–Hillman chemistry. *Synlett*. Advance online publication.
- [19] Pradhan, S., Janhavi, B., & Das, T. M. (2025). Recent advances in the synthesis and applications of partially protected N-glycosylamines. *Current Organic Chemistry*, 29(5), 402–420.
- [20] Magalhães, D. W. A., Sidrônio, M. G. S., Nogueira, N. N., Carvalho, D. C. M., de Freitas, M. E. G., Oliveira, E. C., ... & Rodrigues-Mascarenhas, S. (2025). Evaluation of the anti-mycobacterial and anti-inflammatory activities of the new cardiotonic steroid γ -benzylidene digoxin-15 in macrophage models of infection. *Microorganisms*, 13(2), 269.
- [21] Kwon, Y., & Kim, W. (2022). Protecting group-controlled regioselective synthesis for unsymmetrical 3, 5-disubstituted pyridones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 364(8), 1440–1449.
- [22] Shulgau, Z., Palamarchuk, I., Dezhko, E., Sergazy, S., Urazbayeva, A., Safarova, Y., ... & Kulakov, I. (2025). Synthesis, Structure and Cytoprotective Activity of New Derivatives of 4-Aryl-3-Aminopyridin-2 (1 H)-One. *Molecules*, 30(16), 3331.
- [23] Müller, C. E., Nicke, A., Lohr, C., Freichel, M., & Guse, A. H. (2025). Call for papers–Purinergic signaling: Medicinal chemistry, biology, pharmacology, and translation into diagnostic and therapeutic drugs. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 8(3), 617–620.
- [24] Zolfigol, M. A., Moqsoodi, M., Zare, A., Moosavi Zare, A. R., & Ragheb, F. (2017). Isatin-N-sulfonic acid as a new, efficient and reusable catalyst for the synthesis of 2-amido-alkyl-phenols under solvent-free conditions *Applied Chemistry Today*, 12(42), 197–208. (in persian)
- [25] Tarahhomi, A. , Pourayoubi, M. , Golen, J. A. and Rheingold, A. L. (2017). Synthesis, characterization and structural study of new phosphoric triamides. *Applied Chemistry Today*, 12(42), 243-252.
- [26] Gholamrezaeia, Z. and Tarahhomi, A. (2024). Synthesis and Characterization of New Phosphoramidate Compounds and Study of Their Inhibitory Effects Against Corona and Monkeypox Viruses by using Molecular Docking Method. *Applied Chemistry Today*, 20(74), 25-40. (in Persian)
- [27] Ward, A., Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1983). Amrinone: A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 26(6), 468–502.

- [28] Mancini, D., LeJemtel, T., & Sonnenblick, E. (1985). Intravenous use of amrinone for the treatment of the failing heart. *The American Journal of Cardiology*, 56(3), 8B–15B.
- [29] Bristow, M. R. (2011). Treatment of chronic heart failure with β -adrenergic receptor antagonists: A convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circulation Research*, 109(10), 1176–1194.
- [30] McNamara, P. J., Chock, V. Y., Rahde-Bischoff, A., Gabrio, J., Johnson, K., Harmon, H., ... & Bell, E. (2025). Evaluating the efficacy and safety of milrinone for prevention of post-patent ductus arteriosus closure syndrome (the MIDAS trial) in extremely preterm infants: a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ open*, 15(8), e105018.
- [31] Kuzmishyn, A. K., Selli, A. L., Smaglyukova, N., Kondratiev, T., Fuskevåg, O. M., Lyså, R. A., ... & Dietrichs, E. S. (2022). Treatment of cardiovascular dysfunction with PDE3-inhibitors in moderate and severe hypothermia—effects on cellular elimination of cyclic adenosine monophosphate and cyclic guanosine monophosphate. *Frontiers in physiology*, 13, 923091.
- [32] Trawally, M. (2023). Beyond the heart—Exploring the therapeutic potential of PDE3 inhibitors. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(6), 2218–2241.
- [33] Silverman, B. D., Merrill, A. J., & Gerber, L. (1985). Clinical effects and side effects of amrinone: A study of 24 patients with chronic congestive heart failure. *Archives of Internal Medicine*, 145(5), 825–829.
- [34] Gupta, A., & Preuss, C. V. (2023). Inamrinone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [35] Wilmshurst, P. T., & Webb-Peploe, M. M. (1983). Side effects of amrinone therapy. *Heart*, 49(5), 447–451.
- [36] Alousi, A. A., & Dobreck, H. P. (1983). Cardiac stimulants. In *New drugs annual: Cardiovascular drugs* (Vol. 1, pp. 259–276). Raven Press.
- [37] Vardanyan, R., & Hruby, V. (2006). *Synthesis of essential drugs*. Elsevier.
- [38] Lesher, G. Y., & Opalka Jr, C. J. (1978). *U.S. Patent No. 4,072,746*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.