

روش مؤثر در سنتز نامتقارن ریواستیگمین تارتارت برای مقیاس بزرگ

علی صابری^{۱*}، حسین اسدنهزاد^۱، مریم قزوینی^۱

۱ گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، ص. پ. ۱۹۳۹۵-۴۶۹۷ تهران، ایران

(تاریخ وصول: ۹۷/۰۴/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۲۵)

An Efficient Strategy for Large Scale Asymmetric Synthesis of Rivastigmine TartarateAli Saberi^{1*}, Hossein Asadnezhad¹, Maryam Ghazvini¹

1 Chemistry Department, Payame Noor University (PNU), P.O.Box 19395-4697 Tehran, I. R. of IRAN.

(Received: July. 06, 2018 - Accepted: Sep. 16, 2018)

Abstract

An efficient process for the large scale synthesis of Rivastigmine tartarate, one of the most potent drugs for the treatment of mild-to-moderate dementia of the type presenting in Alzheimer's disease, has been developed. Recent approaches are based on lipase catalyzed kinetic resolution, chemoenzymatic asymmetric synthesis and asymmetric transfer hydrogenation. In this study, a high yielding stereoselective and short synthesis of (S)-Rivastigmine tartarate is described with an overall isolated yield of 63%. All the starting reagents and catalysts are inexpensive and commercially available. The reported strategy afforded in presence of Nano-K₂CO₃ via four steps, which (to the best of our knowledge) depicts the shortest method to enantiopure Rivastigmine tartarate reported to date. It is noteworthy that purification of Rivastigmine compound was achieved by simple extraction and washing operations under different pH values. Finally L-(+)-Tartaric acid was added to Rivastigmine in acetone. The mixture was heated to reflux. It crystallized dried easily.

Keywords

Large Scale, Asymmetric Synthesis, Rivastigmine Tartarate.

چکیده

ترکیب ریواستیگمین تارتارات به عنوان ماده اولیه داروی ریواستیگمین برای بهبودی بیماری آلزایمر بکار می رود. در طی سالهای اخیر روش های متعددی برای سنتز داروی ریواستیگمین که از اهمیت ویژه ای در درمان بیماری آلزایمر دارد، گسترش یافته است. به کارگیری انواع مواد و روش های رایج در ایجاد مسیری برای سنتز کاربردی تر این دارو بسیار مؤثر است. با اینکه چندین روش در تهیه این دارو توصیف شده و به کار گرفته شده است ولی باز هم سعی بر آن است که با به کارگیری علم روز شیمی، بهترین و کاربردی ترین روش در سنتز این دارو ارائه شود. در این پژوهش با استفاده از کاتالیزگرهای در دسترس و ارزان و با کاهش تعداد مراحل واکنش به چهار مرحله و استفاده از مواد اولیه ارزان قیمت و واکنش های ساده و عملی علاوه بر بهبودی و بهره وری بیشتر و بهتر روشی جدید در رابطه با سنتز این دارو جهت استفاده در صنعت داروسازی پیشنهاد شده است. بهره کلی این واکنش ها مجموعاً بیش از ۶۳٪ می باشد که برای سنتز در مقیاس بزرگ یک موفقیت محسوب می شود.

واژه های کلیدی

سنتز، سنتز نامتقارن، ریواستیگمین تارتارت، مقیاس بزرگ

*Corresponding Author: Ali Saberi

Email: saberi@pnu.ac.ir

*نویسنده مسئول: علی صابری

رایج در ایجاد مسیری برای سنتز کاربردی تر این دارو بسیار مؤثر است. با اینکه چندین روش در تهیه این دارو توصیف و به کار گرفته شده است ولی باز هم سعی بر آن است که با به کارگیری علم روز شیمی، بهترین و کاربردی ترین روش در سنتز این دارو ارائه شود [۹-۱۶].

اغلب روش های رایج در سنتز ریواستیگمین، واکنش با ۳-هیدروکسی استوفنون شروع می شود. در بررسی به عمل آمده در نتیجه ی کار پوچیان و همکارانش در سال ۲۰۱۳ این امر مشخص می شود که در روش اول اتیل متیل کلراید در ابتدای واکنش به ۳-هیدروکسی استوفنون متصل می شود و سپس گروه های دیگر به آن اضافه می گردد ولی در روش دوم آزمایش ها آنان اتیل متیل کلراید پس از سایر واکنش دهنده ها در آخر به ماده مورد نظر افزوده می شود [۱۷]. در سال ۲۰۱۳ در بررسی کار مادهورش ستهی و همکارانش آنزیم های کتوردوکتاز و گلوکوز دهیدروژناز را برای تبدیل گروه کتونی به گروه الکلی با خاصیت S بودن آن، مورد استفاده قرار داده اند. این امر موجب شده است که کار آن ها با استفاده از آنزیم با سایر پژوهش ها در این زمینه تمایز پیدا کند [۱۸].

مایکل فاکس و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نیز از یک آنزیم در آزمایش خود استفاده کرده اند. این آنزیم گروه کتونی را تبدیل به گروه آمینی کرده و آن را در حالت S قرار داده است که یک نقطه عطف در این پژوهش است [۱۹].

در سال ۲۰۱۲ چیتارانجان و همکارانش در تحقیقات خود پس از رسیدن به محصول نهایی مخلوط راسمیک ریواستیگمین که از مسیرهای مختلفی تهیه شده اند را با استفاده از تارتاریک اسید، S-ریواستیگمین از مخلوط راسمیک جدا کرده و به عنوان S-ریواستیگمین تارتارات که ماده مصرفی و نهایی سنتز این دارو هست را تولید کرده اند [۲۰].

پس از بررسی های به عمل آمده از تک تک مراحل سنتز داروی ریواستیگمین نکاتی حائز اهمیت است که در ارزش کاره ای انجام شده دخالت دارد. هر یک از این روش ها از ویژگی منحصر به فردی برخوردار هستند.

بیماری آلزایمر که به اختصار آلزایمر خوانده می شود، یک نوع اختلال عملکرد مغزی است که به تدریج توانایی های ذهنی بیمار تحلیل می رود. بارزترین تظاهر زوال عقلی اختلال حافظه است. اختلال حافظه معمولاً به تدریج ایجاد شده و پیشرفت می کند. در ابتدا اختلال حافظه به وقایع و آموخته های اخیر محدود می شود ولی به تدریج خاطرات قدیمی هم آسیب می بینند. بیمار پاسخ سؤالی را که چند لحظه قبل پرسیده است فراموش می کند و مجدداً همان سؤال را می پرسد. بیمار وسایلش را گم می کند و نمی داند کجا گذاشته است. در خرید و پرداخت پول دچار مشکل می شود و نمی تواند حساب داراییش را نگه دارد. به تدریج در شناخت دوستان و آشنایان و نام بردن اسامی آن ها نیز مشکل ایجاد می شود. کم کم مشکل مسیریابی پیدا شده و اگر تنها از منزل بیرون برود ممکن است گم شود. در موارد شدیدتر حتی در تشخیص اتاق خواب، آشپزخانه، دستشویی و حمام در منزل خودش هم مشکل پیدا می کند. بروز اختلال در حافظه و روند تفکر سبب آسیب عملکردهای اجتماعی و شخصی بیمار شده و در نتیجه ممکن است سبب افسردگی، عصبانیت و پرخاشگری بیمار شود [۱-۵].

ریواستیگمین (نام تجاری اکسلون) باعث حفظ و افزایش سطح استیل کولین مغز می شود. در مطالعات بالینی، ریواستیگمین باعث بهتر شدن عملکردهای فکری و ارتقای آن یا جلوگیری از افت حافظه شده است. بیمارانی که با آن تحت درمان قرار گرفته اند، وظایف روزمره زندگی را بهتر انجام می دهند. این دارو در مراحل خفیف تا متوسط بیماری کاربرد دارد. یکی از عوارض این دارو، افزایش ترشح اسید معده و ایجاد ورم معده در برخی بیماران است، بنابراین باید با غذا مصرف شود. این دارو تداخل اثر خاص با سایر داروها ندارد و به شکل کپسولهای ۰/۵، ۳، ۴/۵ و ۶ میلی گرم در دسترس است [۶-۸].

در طی سالیان اخیر روش های متعددی برای سنتز داروی ریواستیگمین که اهمیت ویژه ای در درمان بیماری آلزایمر دارد، گسترش یافته است. به کارگیری انواع مواد و روش های

اسید میانگین اندازه ذرات ۱۱۲ نانومتر و در اتانول/۰.۳٪ لوریک اسید ۶۴ نانومتر شده است. در این روش...
 K_2CO_3 بی آب (۵۰ گرم)، اتانول مطلق (۲۲ میلی لیتر) و اسیدلوریک (۰.۱۴۵ گرم) درون یک آسیاب ریخته شدند. مخلوط در دمای اتاق به مدت ۸ ساعت آسیاب شد و سپس به طور مستقیم برای واکنش بعدی استفاده شد (۱۶).

تهیه ۳، ۳-استیل فنیل اتیل متیل کربامات (۳)

۱ گرم از ۳-هیدروکسی استوفنون (۱) و ۱.۲ گرم از N-اتیل اتیل N-متیل کربامویل کلراید و ۲ گرم نانو K_2CO_3 و ۳۰ میلی لیتر اتیل استات به عنوان کاتالیزگر با هم مخلوط شدند. مخلوط به مدت ۵ ساعت تحت رفلاکس قرار گرفته و ترکیب واکنش با TLC بررسی شد. مخلوط در دمای اتاق خنک شده و سپس ۵۰ میلی لیتر آب برای جداسازی محلولی آبی و آلی از هم اضافه شد. محلول آلی با دکانتور جدا شد. محصول با Na_2SO_4 خشک شد. محصول حاصل روغن زردرنگ روشن (۳) بود (۱.۱۴ گرم، بهره ۹۹٪).

تهیه ۳، ۴-(۱-هیدروکسی اتیل) فنیل اتیل متیل کربامات (۴)

۲ گرم از مخلوط ۳ با ۲۰ میلی لیتر اتیل استات به ۷ میلی لیتر متانول اضافه شد، در صفر درجه سانتی گراد در داخل حمام آب یخ به مخلوط حاصل ۰.۳۴۲ گرم سدیم بورهیدرید اضافه شد و در حمام آب یخ به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شد. ترکیب حاصل با TLC بررسی و ۲ میلی لیتر آب مقطر به آن اضافه شد. متانول محصول تبخیر و رسوب تشکیل شد. برای استخراج آب و CH_2Cl_2 (از هر کدام ۲۰ میلی لیتر) اضافه شد. محصول آلی از آبی با استفاده از دکانتور جدا شد و با $MgSO_4$ خشک شد. محصول حاصل روغن بی رنگ ۴ بود (۲ گرم با بهره ۹۹٪).

تهیه مخلوط راسمیک از ریواسیگمین (۵)

۰.۵ میلی لیتر از محصول ۴، با ۰.۵ میلی لیتر از CH_2Cl_2 مخلوط و در صفر درجه سانتی گراد در حمام آب یخ قرار گرفت؛ و ۰.۴ میلی لیتر از تری اتیل آمین به آن اضافه شده و به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شد. ۱ میلی لیتر از (متان سولفونیل کلراید در پیریدین ۱۰٪ v/v) در حمام آب یخ به صورت

در این پژوهش با استفاده از کاتالیزگرهای در دسترس و ارزان و با کاهش تعداد مراحل واکنش به چهار مرحله و استفاده از مواد اولیه ارزان قیمت و واکنش های ساده و عملی علاوه بر بهبودی و بهره وری بیشتر و بهتر روشی جدید در رابطه با سنتز این دارو جهت استفاده در صنعت داروسازی پیشنهاد شده است. بهره کلی این واکنش ها مجموعاً بیش از ۶۳٪ می باشد که برای سنتز در مقیاس بزرگ یک موفقیت محسوب می شود.

مواد و روش ها

مواد و وسایل مورد نیاز

۳-هیدروکسی استوفنون، N-اتیل N-متیل کربامویل کلراید، L-تارتاریک اسید، پتاسیم کربنات، اتیل استات، سدیم سولفات، تری اتیل آمین، اتانول، اسید لوریک، سدیم بورهیدرید، منیزیم سولفات، آب مقطر، سود، دی اتیل آمین، هیدروکلریک اسید، متانول، دی کلرو متان، پیریدین و متیل سولفونیل کلراید تهیه شده از شرکت مرک، بشر، بالن حجمی، ستون رفلاکس، ارلن، ستون حجمی، هیتر و همزن، مگنت، آسیاب، ورق TLC، پارافین، هود، دکانتور، دماسنج، کاغذصافی.

سنتز نانو کاتالیزگر کربنات پتاسیم

اندازه نانو ذرات پتاسیم کربنات ($nano-K_2CO_3$) به شدت به حلال بستگی دارد است. حلال قطبی و پروتون دار مناسب تر از حلال غیر قطبی و بدون پروتون است. یک دلیل ممکن می تواند این باشد که حلال های قطبی برهمکنش الکترواستاتیک قوی با شارژ سطح nano- K_2CO_3 در به تأخیر انداختن کلوخه شدن (انباشتگی) و همکاری و کمک به پراکندگی و نانو ذرات دارد.

قسمت آنیون نانو کاتالیزگر فوق بشدت می تواند با حلال قطبی حل شود. برای سنتز فوق از تولوئن، استونیتریل، ۱- بوتانول و اتانول هم می توان استفاده کرد. اندازه ذرات حاصل با استفاده از این حلال ها بزرگ بوده و در حد نانو نمی باشد، برای همین از محلول اتانولی ۰.۲٪ لوریک اسید (که خاصیت انحلال ناپذیری دارد) استفاده شد و میانگین اندازه ذرات ۶۴ نانومتر به دست آمد. در اتانول ۰.۱٪ لوریک

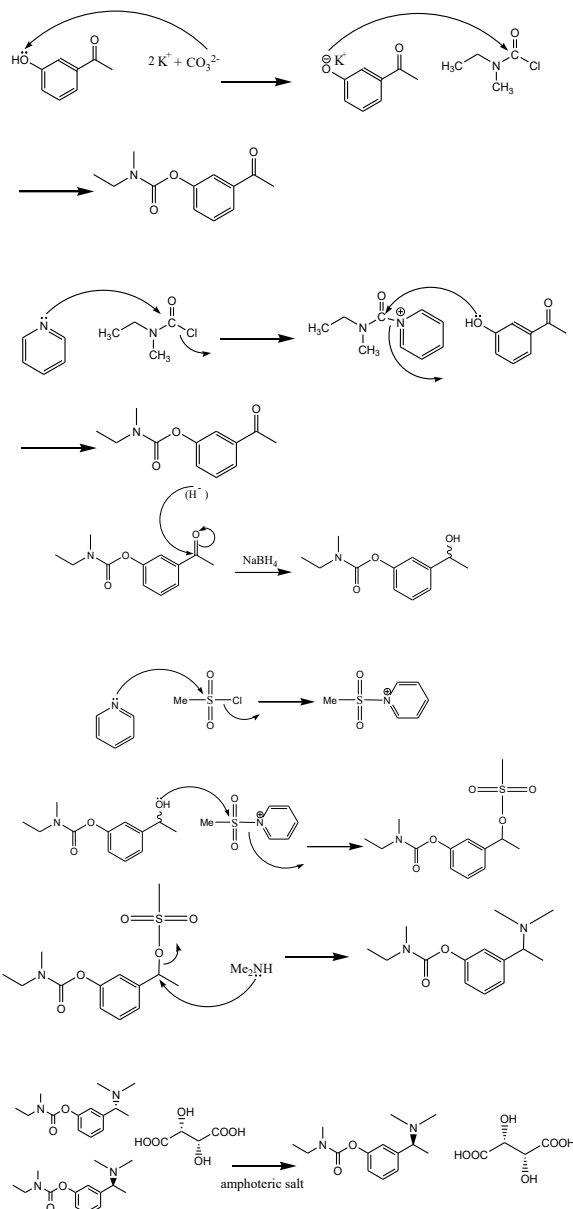
(۱) نانو پتاسیم کربنات، اتیل استات، رفلاکس برای ۵ ساعت، بازده ۹۵٪

(۲) سدیم بورو هیدرید (یک اکی والان)، متانول (یک مول)، دما صفر درجه سانتی گراد، به مدت ده دقیقه، بازده ۹۹٪

(۳) متان سولفونید کلرید (۱.۳ اکی والان)، تری اتیل آمین (۳ اکی والان)، دی کلرو متان (۰.۲ مولار)، دما صفر درجه سانتی گراد، به مدت سی دقیقه و سپس دی متیل آمین در تترا هیدروفوران (۴ اکی والان) در دمای اتاق به مدت دو روز، بازده ۸۰٪

(۴) ال-تارتاریک اسید (۱ اکی والان)، استون، رفلاکس به مدت ۱ ساعت، بازده ۸۴٪

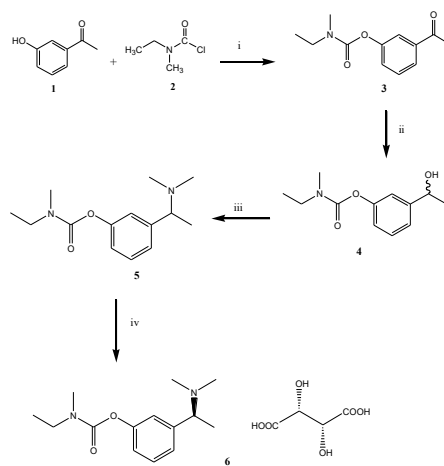
مکانیسم واکنش‌ها



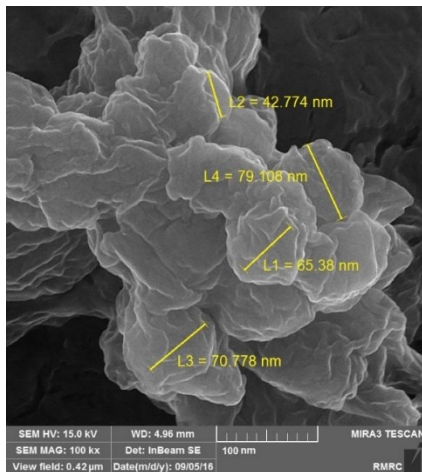
قطره‌ای در عرض ۳۰ دقیقه اضافه شد. مخلوط به مدت ۱ ساعت هم‌زده شد. یک میلی‌لیتر دی متیل آمین به آن اضافه شد و در دمای اتاق به مدت ۲ روز هم‌زده شد. ترکیب با TLC بررسی شد. روغن حاصل با HCL 1M (۱۰ سی‌سی) و ۱۰ سی‌سی از اتیل استات استخراج شد. لایه آلی دوباره با ۱۰ سی‌سی از HCL 1M استخراج شد. هر دو لایه آلی ترکیب‌شده با سود ۲ مولار تا pH بالای ۱۰ خنثی شد. سپس دوباره با اتیل استات ۱۰ سی‌سی استخراج و لایه آلی با دکانتور جداشده و با Na₂SO₄ خشک شد. محصول حاصل مخلوط راسمیک ریواستیگمین بود. (۰.۴۷۱ گرم با بهره ۸۰٪). (در این قسمت متان سولفونیل کلراید یک‌بار با تری اتیل آمین و یک‌بار دیگر با پیریدین به‌طور جداگانه مخلوط شده و وارد واکنش شده است).

تهیه ریواستیگمین تارتارات (۶)

۱.۵ گرم از مخلوط راسمیک (محلول در چه حجم اتیل استات) به ۱.۵ گرم تارتاریک اسید (حل‌شده در ۱۵ میلی‌لیتر اتانول خشک در ۶۰-۷۰ درجه سانتی‌گراد) اضافه شد. مخلوط در این دما هم‌زده‌شده و ۲۰ میلی‌لیتر اتیل استات به تدریج به محلول اضافه می‌شود. مخلوط در دمای اتاق سرد شده و در ۲۵ درجه سانتی‌گراد حداقل به مدت ۱۲ ساعت هم‌زده می‌شود. محصول رسوب حاصل با ۵ میلی‌لیتر اتیل استات شستشو داده می‌شود. محصول حاصل کریستال ریواستیگمین تارتارات است. (۹۳٪ و ۰.۸۷۳ گرم، نقطه ذوب = ۱۲۴.۲)



شرایط واکنش در مراحل مختلف:



شکل ۱ - تصویر SEM از نانو کاتالیزگر کربنات پتاسیم

توضیحات در مورد داده‌های طیفی مواد به دست آمده:

Compound No. 3: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 3.44 (dq, $J = 7.2, 29.2$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 34.4$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.22 (dt, $J = 7.2, 23.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 197.4, 154.3 (d), 151.9, 138.5, 129.6, 126.8 (d), 125.2 (d), 121.7 (d), 44.3 (d), 34.4, 34.0, 26.8, 13.4, 12.6; HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{Na}, \text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3]^+$: 244.0950, Found 244.0956.

Compound No. 4: Chiracel OD-H, n-hexane/IPA = 95:5, 1.0 mL/min, 35 °C, 220 nm UV detector, $t_R = 18.37$ min for (S)-8 and $t_R = 21.51$ for (R)-8. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11–7.07 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.71 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.39 (dq, $J = 6.8, 33.6$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 41.6$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.18 (dt, $J = 6.8, 25.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.6 (d), 151.4, 147.9 (d), 129.0, 122.3, 120.3, 118.8, 69.4, 44.0, 34.2, 33.8, 25.0, 13.2, 12.4; HRMS (ESI) calcd for $[\text{M} + \text{K}, \text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{KNO}_3]^+$: 262.0846, Found 262.0848.

Compound No. 5: Chiracel OD-H, n-hexane/EtOH/TFA/DEA = 92:8:0.2:0.1, 1.0 mL/min, 35 °C, 215 nm UV detector, $t_R = 14.46$ min for (R)-1 and $t_R = 22.23$ min for (S)-1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12–7.00 (m, 3H), 3.43 (dq, $J = 7.2, 24.0$ Hz, 2H), 3.24 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 29.6$ Hz, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (dt, $J = 7.2, 20.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.8 (d), 151.8, 146.0, 129.1, 124.5, 121.0, 120.5, 65.9, 44.3, 43.4, 34.4, 34.0, 20.3, 13.5, 12.7; HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}$

نتایج

همان طور که در مکانیسم نشان داده شده است هنگام استفاده از پتاسیم کربنات، گروه کربنات که آنیون است به گروه الکلی حمله کرده و باعث خروج هیدروژن می‌شود. پس از آن اکسیژن که دارای بار منفی می‌باشد به گروه کتونی در اتیل متیل کربامیل کلراید حمله می‌کند که در نتیجه باعث خروج کلر شده و به آن متصل می‌شود.

پیریدین می‌تواند به جای پتاسیم کربنات عمل کند با این تفاوت که در ابتدا زوج الکترون‌های روی نیتروژن در پیریدین ابتدا با گروه کتونی در اتیل متیل کربامیل کلراید حمله کرده و با خارج ساختن کلر به آن متصل می‌شود. سپس زوج الکترون‌های روی اکسیژن الکلی در ۳- هیدروکسی استو فنون به گروه کتونی حاصل از مرحله قبل حمله کرده و با خارج کردن پیریدین جایگزین آن می‌شود. در قسمت بعد با استفاده از سدیم بور هیدرید گروه کتونی را احیا و تبدیل به گروه الکلی می‌شود. زوج الکترون‌های پیریدین به گوگرد موجود در متیل سولفونیل کلراید حمله کرده و جایگزین کلر شده که بسیار فعال‌تر می‌شود. طبق مکانیسم نشان داده شده زوج الکترون‌های روی گروه الکلی حاصل از مرحله قبل به نیتروژن متصل به متیل سولفونیل حمله کرده که در نهایت پیریدین را خارج کرده و جایگزین آن می‌شود. (در این مرحله هم از پیریدین و هم از تری اتیل آمین استفاده شده است)

در مرحله بعدی دی متیل آمین به کربن حاوی متیل سولفونیل حمله کرده و جایگزین می‌شود و در مرحله پایانی تارتاریک اسید به محصول پایانی اضافه می‌شود که در نهایت باعث جدا شدن محصول S از مخلوط راسمیک می‌شود. واکنش تارتاریک اسید با گروه دی متیل آمین خارج از صفحه ریواستیکمین به صورت نمک آموتر عمل می‌کند.

برای اثبات سنتز نانو کاتالیزگر کربنات پتاسیم از نانو کاتالیزگر سنتز شده تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) گرفته شد (شکل ۱).

+ H, C₁₄H₂₃N₂O₂]+: 251.1760, Found 251.1765.

Compound No. 6: Mp 120–122.8 °C. [α]
D₂₅⁴⁶ (c 5, EtOH). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

d 1.13–1.24 (m, 3H), 1.67 (d, J₄₆ 6.0 Hz, 3H),
2.65 (s, 6H), 3.96–3.06 (2s, 3H), 3.35–3.46 (m,
2H), 4.34–4.46 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.14–7.41
(m, 4H), 8.45 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz,
CDCl₃): d 12.45, 13.25, 16.42, 33.79, 34.20,
40.28, 44.08, 65.07, 72.62, 122.62, 123.06,
126.07, 130.81, 135.16, 151.68, 154.05, 154.20,
176.32. MS-ESI: m/z 251.05 (MH). Anal.

calculated for C₁₈H₂₈N₂O₈: C, 53.99; H, 7.05; N,
7.0. Found: C, 53.92; H, 7.04; N, 6.95.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از کلیه حمایت‌ها و کمک‌های مادی و معنوی
دانشگاه پیام نور در اجرای این پژوهش کمال تشکر را دارند.

منابع

- [1] Berchtold N. C CCW. *Neurobiology of Aging*. 1998;3:173-89.
- [2] Corey-Bloom J AR, Veach J. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology*. 1998;2:55-65.
- [3] I FS. *Clinic Therapeutics*. 2004;7:980-90.
- [4] Rosler M RW, Retz-Junginger P, Dennler H. *J. Behavioral Neurology*. 1998;4(211-216).
- [5] Emre M AD, Albanese A. *The New England Journal of Medicine*. 2004;315:2509-18.
- [6] Emre M. *Drugs CNS*. 20. 2006:748-50.
- [7] Farlow M. R CJL. *Am J Med*. 2007;120:388-97.
- [8] Pan Y XX, Wang X. *Br. J. Pharmacol*. 2003;140:907-12.
- [9] J PR. *Clin. Ther*. 1998;20:634-47.
- [10] Gaitonde A MM, Pawar S. *Chem. Abstr*. 2005;143:77963.
- [11] Garrido M. J. V MAM, Juarez M. J., *Chem. Abstr*. 2007;146:206113.
- [12] Ma D. W PQB, Pan S. *Chem. Abstr*. 2007;146:295621.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل در این پژوهش به خوبی تطابق این روش با دیگر روش‌ها را نشان می‌دهد، با استفاده از دیگر پژوهش‌ها سعی شده است تا با بهینه کردن و تطبیق چندین روش، به روشی بهتر در راستای این سنتز دست یابیم. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که به کارگیری تجربیات دیگر در بهبود و پیشبرد کار بسیار مؤثر خواهد بود. ما نیز با توجه به پژوهش‌های کار شده و البته با ایجاد تغییراتی مهم و عملی، سعی بر آن داشتیم تا به پیشرفت و ایجاد روشی جدید با مقیاسی جدید دست یابیم. ما با استفاده از نوین‌های شیمی و با استفاده از نانو مواد در سنتز دارو، مسیری را میسر ساختیم تا بتوان از آن در دیگر روش‌ها و سنتزهای دارویی استفاده شود و باعث بهتر شدن این فرآیند شود. جداسازی بخش اصلی ریواستیگمین از مخلوط راسمیک آن در پایان مرحله سنتز این امکان را به ما داده است تا علاوه بر کاهش مرحله‌های سنتز در استفاده مواد، زمان واکنش، زمان کلی سنتز و هزینه‌های مربوط به این سنتز را کاهش داده و بر ارزش پژوهش بیفزاییم. همچنین استفاده متعدد از چندین کاتالیزگر و روش‌ها باعث شده تا به عمق دقیقی از فرآیند سنتز دست یابیم و بتوانیم از بین گزینه‌های موجود بهترین کاتالیزگر و مؤثرترین آن‌ها را انتخاب و به صنعت داروسازی پیشنهاد دهیم. بهره کلی این واکنش‌ها مجموعاً بیش از ۶۳٪ می‌باشد که برای سنتز در مقیاس بزرگ یک موفقیت محسوب می‌شود.

[13] Stepankova H HJ, Simek S. Chem. Abstr. 2004;142:6315.

[14] Boezio A. A PJ, Cote A, Charette A. B, J. Am. Chem Soc. J Am Chem Soc. 2003;125:14260-1.

[15] Hu M ZFL, Xie M. H. Synth Commun. 2009;39:1527-33.

[16] Arunkumar K RMA, Kumar T. S, Kumar B. V, Chandrasekhar K. B, Kumar P. R, Pal M. Beilstein. J Org Chem. 2010;6:1174-9.

[17] Han K KC, Park J, Kim V. J Org Chem. 2010;75:3105-8.

[18] Fuchs M KD, Tauber K, Kroutil W, Faber K. Chem Commun. 2010:5500-2.

[19] Cravotto G CP. Chem Soc Rev. 2006;35:180-96.

[20] Cintas P LJL. Green Chemistry Letters and Reviews. 1999;1:115-25.

COPYRIGHTS

© 2022 by the authors. Licensee PNU, Tehran, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

