

## مروری بر کاربرد واکنش های چند جزئی در سنتز ترکیبات هتروسیکل دارویی

سمیرا عرب سلمان آبادی\*

گروه شیمی، واحد شهر قدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

**چکیده:** اکثر داروهای شیمیایی که اخیراً مورد استفاده قرار می گیرند از طریق واکنش های مختلف شیمیایی توسط شیمیدانان آلی-دارویی طراحی، شناسایی و تولید شده اند. واکنش های چند جزئی (MCRs) به عنوان یک فرایند در حال توسعه، نقش موثری در سنتز انواع ترکیبات دارویی و تولید مولکول ها و هتروسیکل های با گروه های عاملی متنوع داشته اند. شانس تولید داروهای جدید از طریق روش های مختلف سنتز و بررسی خواص دارویی مشتقات سنتزی، افزایش می یابد. در سال های اخیر طراحی و سنتز داروهای جدید و بررسی متغیرهای مختلف جهت بهینه سازی فرایند تولید انواع ترکیبات شیمیایی با گروه های عاملی موثر، که می توانند منشاء فعالیت های بیولوژیکی متعددی باشند، مبحث قابل توجهی را در زمینه شیمی آلی و شیمی دارویی به خود اختصاص داده است. تاکنون تحقیقات گسترده ای در راستای سنتز هتروسیکل های جدید با هدف بررسی خصلت دارویی آنها انجام شده است. در این مقاله مروری، تلاش شده است بخشی از مجموعه تحقیقات صورت گرفته در زمینه سنتز هتروسیکل های دارویی خواص دارویی با به کارگیری واکنش های چند جزئی، گردآوری و ارائه شود.

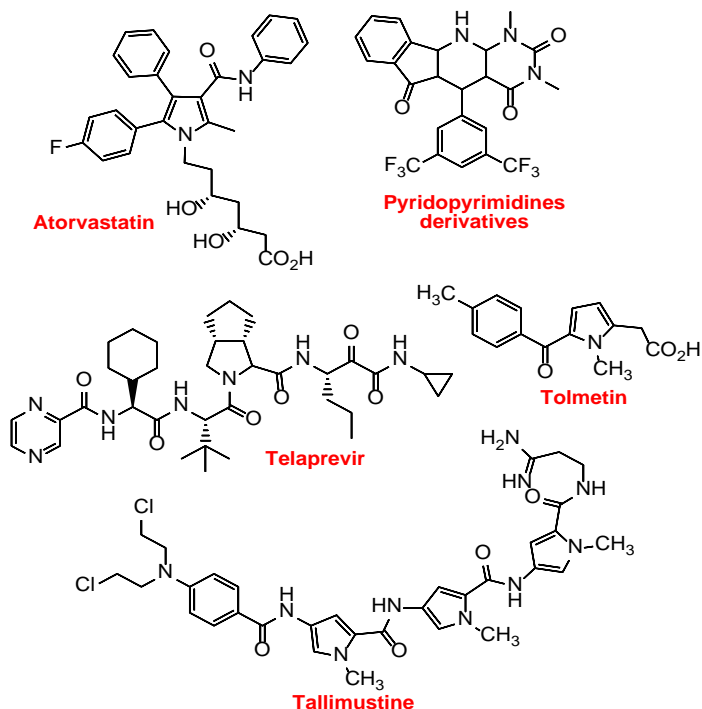
**واژگان کلیدی:** هتروسیکل های دارویی، واکنش های تشکیل حلقه، واکنش های چند جزئی، شیمی دارویی

[s.arab@qodsiau.ac.ir](mailto:s.arab@qodsiau.ac.ir)

### ۱- مقدمه

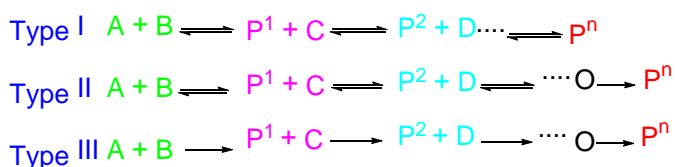
افزودنی هایی که جهت تسهیل یا انجام واکنش اضافه می شوند جزء اجزای واکنش به حساب نمی آیند [۲]. نظر به اینکه امروزه بسیاری از ترکیبات مورد نیاز زندگی انسان ها از جمله داروها از طریق فرایندهای شیمیایی تهیه می شوند، بدیهی است که صرفه اقتصادی، یکی از مهمترین عوامل در طراحی این واکنش ها باشد. لذا به این منظور، همواره بایستی کوتاه ترین راه های سنتزی با بیشترین بازده را برگزید. مشکل بزرگ شیمیدانان برای تولید مواد شیمیایی، کنترل میزان تولید فرآورده های فرعی و پیدا کردن راهی برای محیط دوست کردن واکنش های شیمیایی است [۳]. تولید مولکول های پیچیده معمولاً در چندین مرحله متوالی انجام می شود که هر مرحله بایستی از شرایط خاص، حلال ها و کاتالیزورهای ویژه استفاده کرد و نیز در پایان هر مرحله سنتزی بایستی حلال ها و فرآورده های جانبی را جدا و

واکنش های چند جزئی از متداولترین واکنش های شیمی آلی هستند که در زمینه کشف دارو و سنتز ترکیبات فعال بیولوژیکی افق تازه ای را برای شیمی دانان گشوده اند. در این واکنش ها بیش از دو ماده اولیه شرکت داشته و فرآورده ای را تشکیل می دهند که قسمت عمده اتم های تشکیل دهنده مواد اولیه در ساختار آن یافت می شود. از دیدگاه بهره وری شیمیایی، یک واکنش چند جزئی ایده آل نه تنها باید شامل بیش از دو ماده اولیه باشد، بلکه بایستی همه و یا بیشتر اتم های مواد اولیه در ساختار فرآورده نهایی وجود داشته باشند [۱]. در این واکنش ها، نیازی به جداسازی حدواسط ها یا تغییر شرایط واکنش نیست و کاتالیزور یا



شکل ۱. ساختار برخی داروهای متداول هتروسیکل

آنها سه نوع از این دسته واکنش ها را معرفی کرد [۲۵]. این واکنش ها منجر به محصولات واسطه  $P^1$ ,  $P^2$  و سرانجام محصول نهایی  $P^n$  می شوند. در حالیکه بازده حاصل از واکنش های چند جزئی نوع ۱ بستگی به وضعیت تعادل واکنش دارد، نوع ۲ و ۳ می توانند تا حدود صددرصد بازده داشته باشند (شکل ۲).



شکل ۲. انواع واکنش های چند جزئی به تعریف یوگی

در ادامه به معرفی هریک از انواع واکنش های فوق پرداخته می شود.

نوع ۱: واکنش های چند جزئی که مواد آغازگر، حدواسط و فراورده ها در تعادل با یکدیگر هستند. اگر تغییری در حالت یکی از آنها به وجود آید، بازده نیز بین ۰ تا ۱۰۰ درصد تغییر می کند. چنانچه واکنش به طور کامل انجام نشود، ناخالصی بیشتری تولید خواهد شد. واکنش های آلفا آمینو آلکیل دار شدن کلاسیک هسته دوست ها از جمله واکنش مانیخ، جزء گروه واکنش های چند جزئی نوع ۱ طبقه بندی می شوند (اطلاعات بیشتر در بخش ۲-۲).

نوع ۲: واکنش های چند جزئی هستند که واکنش های اولیه به

ماده حدواسط را خالص سازی و سپس شناسایی کرد. فشارهای اقتصادی و زیست محیطی، شیمیدانان را مجبور می سازد که راه های کم هزینه تر و تمیزتری را برای سنتز مواد شیمیایی پیدا کنند. بنابراین، تشکیل دو یا چند پیوند یا تبدیل های شیمیایی در یک مرحله واکنش های تک ظرف (One-Pot) بدون جداسازی و خالص سازی حدواسط بسیار مهم است، به صورتی که این روش، تولید فراورده های جانبی و استفاده از حلال های سمی را به حداقل می رساند و اثرات جانبی زیست محیطی کمتری را در پی دارد [۴]. همچنین، واکنش های تک ظرف واکنش های تعادلی را به مسیر مطلوب و دلخواه سوق می دهند. واکنش های تک ظرف، با انتخاب صحیح یکی از پارامترهای واکنش، مانند کاتالیزور، ترتیب افزایش واکنشگرها و ترکیبات شیمیایی طراحی می شوند. بنابراین، واکنش های چند جزئی به دلیل سرعت، تنوع، صرفه جویی اتمی بالا، ضایعات کم، دوست دار محیط زیست بودن و توانایی سنتز مولکول های پیچیده، مورد توجه شیمیدانان واقع شده اند. لازم به ذکر است که واکنش های مذکور دارای کاربردهای فراوانی در زمینه داروسازی و کشاورزی هستند [۵]. بسیاری از داروهای شیمیایی که در حال حاضر مورد استفاده بشریت قرار می گیرند از طریق واکنش های مختلف توسط شیمیدانان آلی شناسایی و تولید شده اند [۶-۱۰]. کشف و تولید داروهای جدید از طریق بررسی روش های مختلف سنتز و بررسی خواص بیولوژیکی و دارویی مشتقات سنتزی، توسط شیمیدانان آلی و دارویی صورت می گیرد [۱۱-۱۶]. در سال های اخیر سنتز انواع هتروسیکل ها به واسطه دارا بودن خواص دارویی و بیولوژیکی آنها مورد توجه واقع شده است [۱۷-۲۰]. ساختار برخی از داروهای متداول که دارای ساختار هتروسیکل هستند در شکل ۱ نشان داده شده است [۲۱-۲۴].

## ۲- مروری بر واکنش های چند جزئی

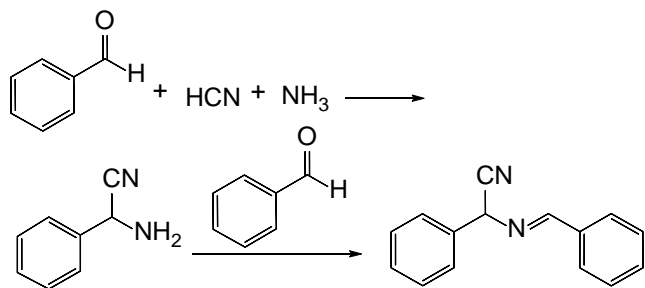
### ۲-۱- طبقه بندی واکنش های چند جزئی

واکنش های چند جزئی بر اساس نوع مراحل و مشخصه های هر واکنش طبقه بندی می شوند. در این قسمت به دو نوع طبقه بندی که در مورد این واکنش ها وجود دارد پرداخته می شود. یوگی (پدر واکنش های چند جزئی)، با توجه به برگشت پذیری

کلی واکنش ۳۵ درصد است. اما در نوع همگرا، چندین ماده اولیه جمع می شوند و یک ترکیب را به وجود می آورند. به عنوان مثال، اگر واکنش همگرایی را در نظر بگیریم که در ۵ مرحله انجام شود، با فرض اینکه بازده هر مرحله ۹۰ درصد باشد، بازده کلی واکنش ۷۳ درصد است که با بازده واکنش سه مرحله ای واگرا برابری می کند.

## ۲-۲- پیشینه واکنش های چند جزئی

واکنش های چند جزئی تاریخچه ای طولانی دارند. این واکنش ها، از مدت ها پیش برای شیمیدانان شناخته شده بود. بسیاری از واکنش های مهم نظیر سنتز آمینو اسید استرکر (۱۸۵۰)، سنتز دی هیدروپیریدین هانش (۱۸۸۲)، سنتز دی هیدروپیریدین بیجینی (۱۸۹۱)، واکنش مانیک (۱۹۱۲)، واکنش پاسرینی (۱۹۲۱) و واکنش چهار جزئی یوگی (۱۹۵۹) در این طبقه قرار دارند. تاریخچه واکنش های چند جزئی به سال ۱۸۳۸ برمی گردد، هنگامی که لورن و گهارد فراورده خالص بنزوئیل آزوتید را از روغن بادام تلخ و آمونیاک به دست آوردند (شکل ۴) [۲۹].



شکل ۴: واکنش تهیه بنزوئیل آزوتیدها توسط لورن و گهارد

همچنین سنتز آلکالوئید تروپینون از سوکسینیک دی آلدئید، متیل آمین و دی متیل استون دی کربوکسیلات، در سال ۱۹۱۷ توسط راینسون، مثال جالبی از کاربرد واکنش های چند جزئی در سنتز ترکیبات طبیعی است (شکل ۵) [۳۰].

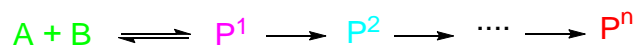
واکنش بیجینی، که در سال ۱۸۹۱ گزارش شد یک واکنش چند جزئی ساده و مفید برای سنتز دی هیدروپیریمیدینون ها با استفاده از واکنش بین اتیل استو استات، آریل آلدئید و اوره است (شکل ۶) [۳۱-۳۲].

واکنش گوالد نیز در سال ۱۹۶۶ بین یک کتون یا آلدئید، با  $\alpha$ -سیانواستر در مجاورت گوگرد عنصری و باز انجام شد (شکل ۷) [۳۳].

شکل تعادلی بوده و مرحله ای از واکنش به ویژه مرحله آخر برگشت ناپذیر است. به عنوان مثال، می توان واکنش های گرمازی، مانند تبدیل شدن کربن دوظرفیتی به کربن پایدار چهارظرفیتی، در واکنش های چند جزئی با ایزوسیانید، همانند واکنش های سه جزئی پاسرینی (اطلاعات بیشتر در بخش ۲-۲) و چهار جزئی یوگی (اطلاعات بیشتر در بخش ۲-۲) را در این گروه طبقه بندی کرد.

نوع ۳: واکنش های چند جزئی نوع سوم، واکنش های برگشت ناپذیر بین چند جزء است که معمولاً در شیمی سنتز کمیاب هستند، اما برخی از آنها گاهی واکنش های بیو شیمیایی هستند که در محیط های زنده پیرامون ما اتفاق می افتند.

لازم به ذکر است که واکنش های چند جزئی باید از واکنش های تدم (Tandem)، کاسکید (Cascade)، دومینو (Domino) یا زیپر (Zipper) تمیز داده شوند [۲۸-۲۶]. در واکنش های ذکر شده اخیر، ماده اولیه متحمل چندین مرحله متوالی عامل دار شدن می شود (شکل ۳).



شکل ۳. واکنش های چند مرحله ای

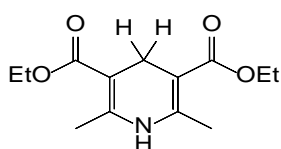
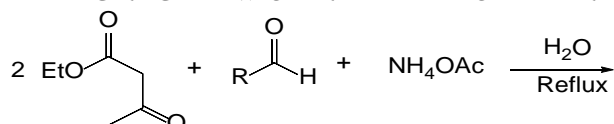
این روش های تهیه چند مرحله ای و تک ظرفی، وابسته به تبدیل مواد اولیه به حدواسط  $P^1$  است و سپس جزء سوم C، به حدواسط  $P^1$  اضافه و سرانجام تحت شرایط مختلف فراورده تولید می شود. در صورتیکه فراورده واکنش های چند جزئی با افزایش مواد اولیه بر روی یکدیگر تحت شرایط آسان تر و در زمان کمتر ایجاد می شود.

طبقه بندی دیگر این واکنش ها بر اساس نوع برهم کنش مواد اولیه است. که بر این اساس، به دو نوع واکنش های چند جزئی همگرا یا واگرا طبقه بندی می شوند. واکنش های چند جزئی واگرا همان سنتز مرحله ای است که بسته به تعداد مراحل، بازده کلی واکنش فرق می کند. هرچه تعداد مراحل زیادتر باشد بازده کلی واکنش کمتر است. مثلاً اگر واکنش که در سه مرحله انجام می شود را در نظر بگیریم و فرض کنیم بازده هر مرحله ۹۰ درصد باشد، بازده کلی واکنش ۷۳ درصد، اگر در ۵ مرحله انجام شود، بازده کلی واکنش ۵۹ درصد و اگر در ۱۰ مرحله انجام شود، بازده

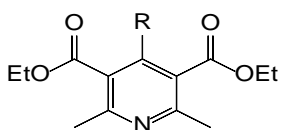
فرمالدهید و یا آلدهید غیر انولی شونده و آمین، حاصل می گردد(شکل ۹) [۳۷-۳۵].

در سال ۱۹۲۱ پاسرینی، سنتز  $\alpha$ -آسیلوکسی آمیدها را از واکنش ایزوسیانید، آلدهید یا کتون و کربوکسیلیک اسیدها، گزارش کرد (شکل ۱۰) [۳۸].

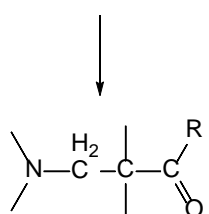
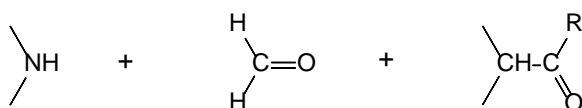
یکی از مهمترین واکنش های چند جزئی در سال ۱۹۶۲ توسط یوگی و همکارانش ارائه شد. در واکنش چهارجزئی یوگی (-U)



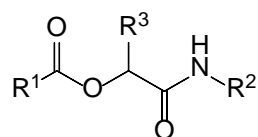
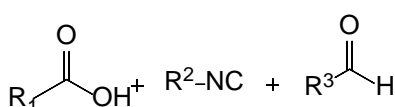
FeCl<sub>3</sub> | Reflux



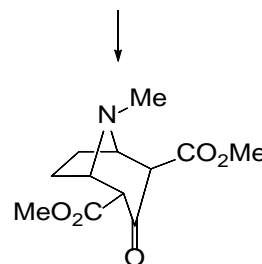
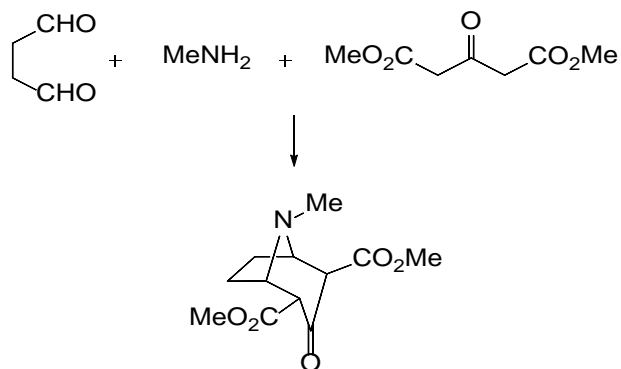
شکل ۸. واکنش سنتز هانش



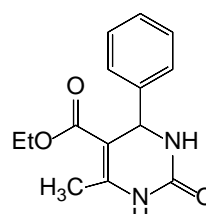
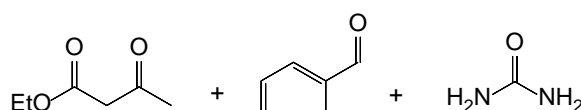
شکل ۹. واکنش مانیک



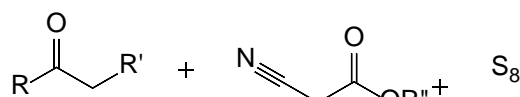
شکل ۱۰. واکنش پاسرینی



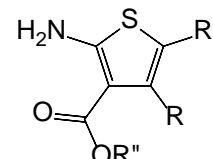
شکل ۵. واکنش سنتز آلکالوئید تروپینون توسط رابینسون



شکل ۶. واکنش بیجینلی



base

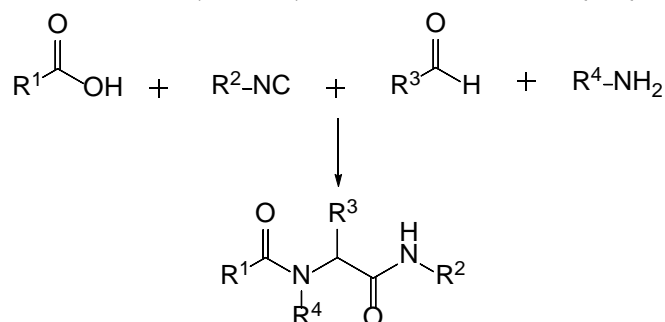


شکل ۷. واکنش گوالد

سنتز هانش پیریدین که در سال ۱۸۸۱ گزارش شد شامل واکنش بین یک آلدهید و ۲ اکی والان  $\beta$ -کتو استر و ترکیب نیتروژن داری مانند استات آمونیوم یا آمونیاک است. فرآورده اولیه دی هیدروپیریدین است که در اثر اکسایش، به پیریدین تبدیل می شود. عامل پیش برنده قسمت دوم واکنش، ایجاد حلقه آروماتیک است(شکل ۸) [۳۴].

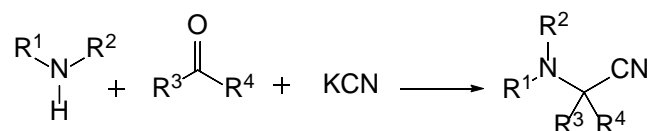
واکنش مانیک نیز در سال ۱۹۱۲ انجام شد. در این واکنش از امینو آلکیل دار کردن کربن الفا ترکیب کربونیل دار در حضور

4CR) از واکنش تک ظرف آمین ها، ترکیبات کربونیل دار، اسید ها و ایزوسیانید ها استفاده شده است (شکل ۱۱) [۳۹-۴۱].



شکل ۱۱. واکنش یوگی

واکنش چندجزئی سنتز  $\alpha$ -آمینونیتрил، در سال ۱۸۵۰ توسط استرکر گزارش شد. در این واکنش از آمین، آلدهید یا کتون و پتاسیم سیانید به عنوان ماده اولیه استفاده شده است (شکل ۱۲) [۴۳-۴۲].



شکل ۱۲. واکنش استرکر

### ۳- کاربرد واکنش های چند جزئی

#### ۳-۱- موارد استفاده ترکیبات هتروسیکل در داروسازی

ترکیبات هتروسیکل محدوده استفاده وسیعی دارند و در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمی گیاهی سهم عمده ای دارند [۴۴-۴۵]. یکی از دلایل استفاده وسیع از ترکیبات هتروسیکل آن است که می توان ساختمان آنها را برای دستیابی به تغییر دلخواه در عملکرد مورد نظر تغییر داد. در واقع با در دست داشتن این دانش، شیمیدانان آلی و دارویی می تواند یک ساختمان را از طریق تعدیل اجزای هتروسیکلی جهت دستیابی به یک هدف خاص طراحی کنند. ترکیبات هتروسیکل به طور وسیعی در طبیعت پراکنده شده اند. بسیاری از آنها دارای اهمیت اساسی در سیستم زنده می باشند. ترکیبات هتروسیکل به عنوان حدواسط های سنتز آلی نیز استفاده فزاینده ای یافته اند [۴۶-۴۷]. دلیل این امر در بسیاری از موارد این است که یک سیستم حلقوی مناسب می تواند در شماری از مراحل سنتز وارد شده و سپس در مرحله دلخواه برای آزاد کردن سایر گروه های فعال به کار رود. هر روزه یکی از ترکیبات هتروسیکل به عنوان یک جزء

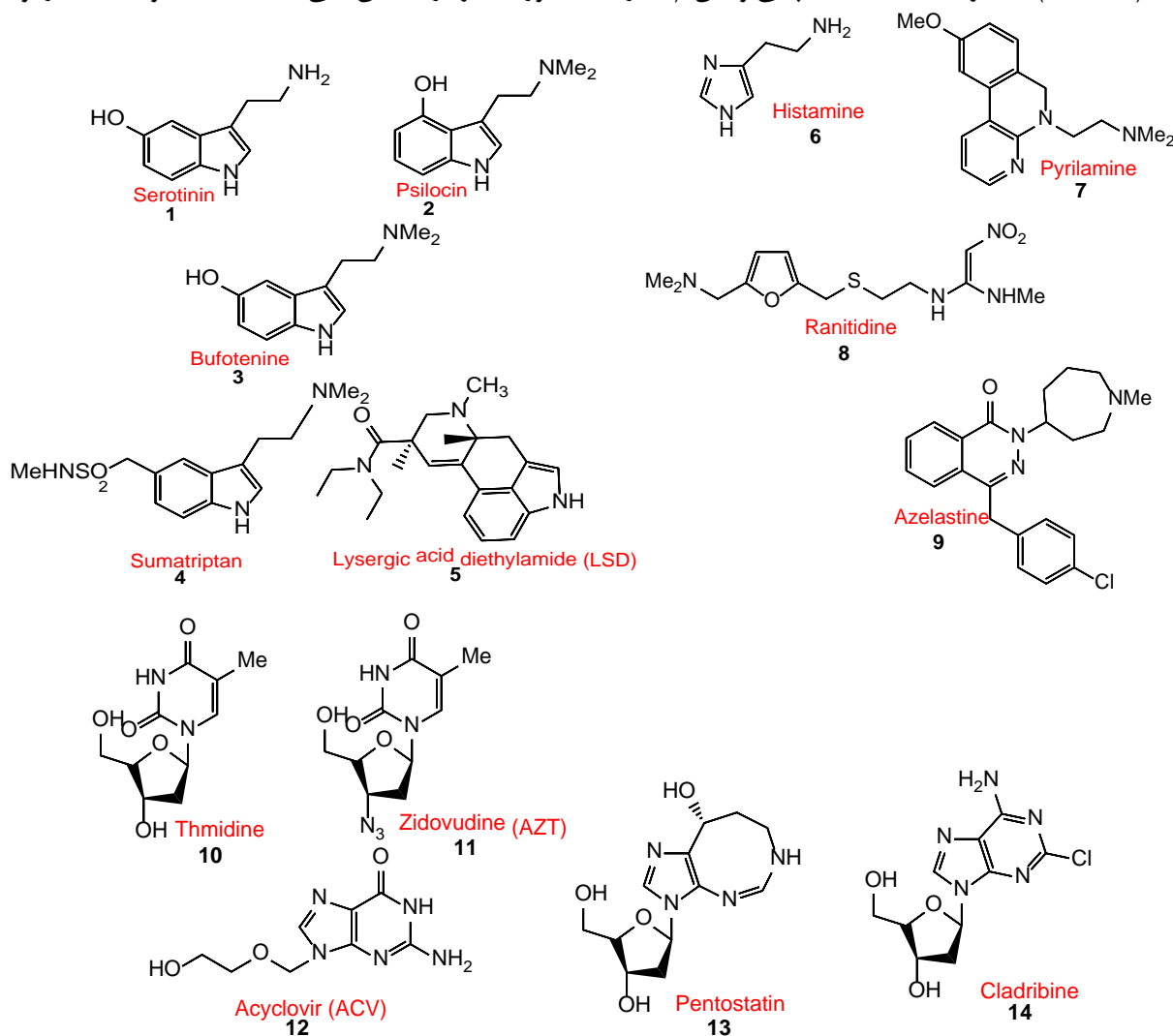
کلیدی در فرایند های زیستی شناخته می شود. به عنوان مثال می توان به اسیدهای نوکلئیک اشاره کرد که مشتقاتی از سیستم های پیریمیدین و پورین هستند. کلروفیل هم مشتقی از سیستم حلقوی پورفیرین است که از اجزای لازم برای فتوسنتز و انتقال اکسیژن در گیاهان می باشد. اجزای ضروری ترکیباتی مثل تیامین (ویتامین ب ۱)، ریوفلاوین (ویتامین ب ۱۲)، پیروکسین (ویتامین ب ۶)، نیکوتینامید (ویتامین ب ۳) و اسید اسکوربیک (ویتامین ث)، ترکیبات هتروسیکل هستند. از میان بیست اسید آمینه ای که معمولا در پروتئین ها یافت می شود، سه اسید آمینه به نام های هیستیدین، پرولین و تریپتوفان، هتروسیکل هستند. بنابراین حجم عمده ای از کارهای تحقیقاتی که اخیرا انجام می شود به طراحی روش های بهینه سنتز و بررسی ویژگی های ترکیبات هتروسیکل تخصیص یافته است. بسیاری از داروها و عمده ترکیبات هتروسیکل دیگر که دارای کاربرد عملی هستند، از منابع طبیعی استخراج نشده، بلکه توسط شیمیدانان آلی سنتز می شوند چرا که این ترکیبات پایه گذار طراحی بسیاری از ترکیبات مفیدی هستند که متعاقبا تکوین می یابند. به عنوان مثال کشف پی در پی عوامل ضد باکتریایی بر اساس ساختمان بتا لاکتام پنی سیلین بوده است. سه گروه مختلف از داروهایی که واجد ساختمان هایی مشابه با محصولات طبیعی می باشند به اختصار برای روشن کردن نحوه تداخل شیمی محصولات طبیعی با شیمی هتروسیکل در ادامه شرح داده شده اند.

#### ۳-۲- ترکیبات مربوط به سروتونین

ترکیبات هتروسیکل طبیعی معمولا در مقادیر اندک موجودند و چنانچه به کار بردن آنها در درمان های دارویی مستلزم استخراج این ترکیبات از منابع طبیعی باشد، مسیر بسیار دشوار خواهد بود. شیمیدانان آلی به وسیله ابداع سنتزهای عملی آزمایشگاهی این مشکل را حل می کنند. به عنوان مثال می توان به سروتونین (۱) در شکل ۱۳) (۵-هیدروکسی تریپتامین) اشاره کرد. این ترکیب با غلظت کم، پراکندگی وسیعی در طبیعت دارد و از اسید آمینه تریپتوفان مشتق می شود. این ماده اولین بار در سال ۱۹۸۴ به عنوان عامل منقبض کننده عروق از سرم خون منعقد شده جداسازی شد و اندکی بعد در روده و مغز نیز شناسایی گردید. به هر حال سنتز آزمایشگاهی آن در چند سال بعد امکان تحقیقات بر

شکل ۱۳) یکی از اجزای اصلی فعال قارچ مکزیکی است که از سال های ۱۵۰۰ قبل از میلاد در اقوام آرتک و مایا به عنوان توهم زا استفاده می شده است. یکی دیگر از ترکیبات توهم زا بوفوتین (۳ در شکل ۱۳) است که در نوعی قارچ سمی موجود می باشد. این ترکیبات توهم زا به صورت آگونیست در گیرنده های سروتونین مغز عمل می کنند. یکی از مشتقات ساده ایندول یعنی سوماترپیتان (۴ در شکل ۱۳) که محصول تحقیقات دارویی است نیز به عنوان یک آگونیست انتخابی در محل گیرنده های سروتونین مغز عمل می کند و به عنوان دارویی برای درمان میگرن معرفی شده است. کشف یک داروی مفید مانند این ترکیب محتاج سنتز تعداد زیادی از سایر ترکیبات است تا مشخص گردد که کدام طرح ساختمانی فعالیت و عملکرد انتخابی مورد نظر را تامین می کند [۵۱]. آلكالوئیدهای ارگو ساختمانی

روی نحوه عملکرد آن را به طور وسیعی گسترش داد. امروزه سروتونین به عنوان عاملی شناخته می شود که گستره وسیع و پیچیده ای از اعمال فارماکولوژی را دارا است. این اعمال شامل انقباض عروق خونی توسط تحریک ماهیچه های صاف و تجمع پلاکتی در خون می باشد. سروتونین به عنوان منقبض کننده شریان در مغز عمل کرده و به عنوان یک عامل بهبود دهنده میگرن نیز نقش دارد [۴۸]. همچنین تغییرات غلظت سروتونین مغز با تغییر خلق و اشتها همراه است. در هر حال از آنجایی که سروتونین خیلی زود دستخوش متابولیز می شود توانایی مطرح شدن به عنوان یک عامل دارویی را ندارد. گروهی از آلكالوئیدها با خصوصیات تغییر دهنده خلق و خو وجود دارند که از نظر ساختمانی بسیار به سروتونین نزدیک هستند اما پایداری آنها در محیط زنده (in vivo) بیشتر است [۴۹-۵۰]. پسی لوسین (۲) در



شکل ۱۳. ساختار شیمیایی داروهای (۱) سروتونین، (۲) پسی لوسین، (۳) بوفوتین، (۴) سوماترپیتان، (۵) لیزرژیک اسید دی اتیل آمید، (۶) هیستامین، (۷) پریلامین، (۸) رانیتیدین، (۹) آزلاستین، (۱۰) تیمیدین، (۱۱) زیدووا دین، (۱۲) آسیکلوویر، (۱۳) پنتوستاتین و (۱۴) کلادربین

مورد نظر را تامین می کند [۵۱]. آلکالوئیدهای ارگو ساختمان پیچیده تری دارند اما تمامی آنها بر پایه ساختمان یک ایندول با یک زنجیر جانبی بتآمینواتیل بر روی کربن شماره سه استوارند. ارگوتامین نشان داده است که با مقادیر کم در درمان میگرن مفید است اما به شدت سمی بوده و عملکرد آن کاملا اختصاصی نیست. ترکیبی که از نظر ساختمانی به آن شباهت دارد لیزرژیک اسید دی اتیل آمید (LSD) (۵ در شکل ۱۳) که امروزه یک توهم زا مشهور است، محصول سنتز آزمایشگاهی می باشد و خواص آن اولین بار در پی استنشاق اتفاقی کشف شده است.

### ۳-۳- داروهای مربوط به هیستامین

هیستامین (۶ در شکل ۱۳) که یک ایمیدازول تک استخلافی است که در موجود زنده از اسید آمینه هیستیدین، به واسطه کربوکسیل زدائی مشتق می شود. تا سال ۱۹۷۲ این ترکیب مشخصا به عنوان یکی از اجزای اصلی بدن معرفی نشده بود اما از بیست سال قبل به عنوان یک محصول سنتز آزمایشگاهی در دسترس قرار داشت. این موضوع موجب شد که آثار دارویی آن بررسی شود و مشخص گردید که هیستامین دارای آثار قوی در انقباض عضلات و پایین آوردن فشار خون می باشد. هیستامین در واکنش های حساسیتی دخالت دارد و در نتیجه صدمه به سلول های پوستی از آنها آزاد می شود. این ترکیب همچنین در تنظیم ترشح اسید گاستریک شرکت می کند. از سال ۱۹۴۰ به بعد داروهای سنتزی متعددی که به صورت متضادهای هیستامین عمل می کنند در دسترس قرار گرفتند. به عنوان مثال پیریلامین (۷ در شکل ۱۳) که از داروهای ضد هیستامینی با گستره مصرف بالاست، یک مشتق پیریدین می باشد. این داروها بسیاری از اعمال هیستامین را مهار می کنند اما در قطع ترشح اسید معده ناموفق بوده اند. در بدن دو نوع گیرنده هیستامینی شناسایی شده اند که به گیرنده های H1 و H2 موسومند. پیریلامین و داروهای مشابه آن به عنوان متوقف کننده گیرنده های H1 عمل می کنند. از سال ۱۹۶۴ جستجو برای یافتن یک متضاد اختصاصی گیرنده H2 هیستامین که توانایی کنترل ترشح اسید معده را داشته باشد، آغاز شد و از آن رو پایه ای برای درمان زخم معده، به نتیجه رسید [۵۳-۵۲]. در طراحی سایمتیدین که یک مشتق ایمیدازول است از بسیاری از اصول شیمی ایمیدازول ها مثل

تعادل توتومری، سنتز و خصوصیات ایمیدازول های متیل دار استفاده شده است. سایمتیدین یکی از مهم ترین و موفق ترین دارو های سال ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ و اولین درمان غیر جراحی برای زخم معده می باشد. موفقیت سایمتیدین منجر به تسریع در معرفی سایر داروهایی شد که از نظر ساختمانی شباهت زیادی با آن داشته اما حلقه ایمیدازول آنها با هتروسیکل های مختلف جایگزین شده است. رانیتیدین (۸ در شکل ۱۳) که دارای حلقه فوران می باشد نیز برای درمان زخم معده استفاده می شده است که اخیرا استفاده از آن به علت بروز عوارض جانبی گزارش شده متوقف شده است. آزلاستین (۹ در شکل ۱۳) نیز یک داروی ضد حساسیت بوده و اثرات فارماکولوژیک آن در واکنش های حساسیتی به اثبات رسیده است. شناسایی انواع دیگر گیرنده های هیستامین منجر به تلاش هایی جهت ارتقاء متضاد های جدید اختصاصی گیرنده H1 به عنوان عوامل ضد هیستامینی و ضد حساسیت گردید.

### ۳-۴- آنالوگ های نوکلئوزید

یک نقطه آغاز منطقی برای یافتن داروهای ضد سرطان و ضد ویروس، ساختمان DNA است. یکی از روش هایی که بسیار مورد توجه قرار گرفته است تحقیقات بر روی استفاده از آنالوگ های نوکلئوزید می باشد [۵۵-۵۴]. این اجزای اسید نوکلئیک شامل یک هتروسیکل (یک پورین و یک پیریمیدین) متصل به یک قند، به عنوان مثال ۲- دزوکسی تیمیدین (۱۰ در شکل ۱۳) می باشند. آنالوگ ها با تغییر در ساختمان هتروسیکل یا قند یا هر دو ایجاد می شوند. چنین ترکیبی می تواند در روند تکثیر یک ویروس به عنوان مثال توسط قرار گرفتن در محل نوکلئوزید طبیعی مداخله کند. مشکل اصلی انتخابی عمل کردن این ترکیبات است چون اکثر آنها احتمالا برای سلول های طبیعی هم سمی هستند. با وجود این برخی از داروهای مهم از این گروه تولید شده اند. زیدووا دین (۱۱ در شکل ۱۳) که در درمان ایدز استفاده می شود یک آنالوگ مشابه ۲- دزوکسی تیمیدین است. ۲- دزوکسی گوانوزین دارای ساختمان ۱۲ است و آسیکلوویر (۱۲ در شکل ۱۳) آنالوگی است که در آن زنجیر غیر حلقوی جانبی، قسمتی از ساختمان قند در نوکلئوزید طبیعی را تقلید می کند. این ترکیب به دلیل اثر انتخابی زیاد، یک داروی مفید برای درمان

عفونت در بیماری ایدز و دریافت کنندگان اعضای پیوندی به کار می‌رود.

مشخص شده است که برخی از عوامل بسیار مؤثر ضد سرطان خون، آنالوگ های نوکلئوزید ۲- دزوکسی آدنوزین هستند. برای مثال، پنتوستاتین (۱۳ در شکل ۱۳) و کلادربین (۱۴ در شکل ۱۳) داروهایی هستند که برای درمان سرطان خون سلول های موئینه به کار می‌روند [۵۶]. پنتوستاتین یا دئوکسی کوفورمیسین با نام تجاری Nipent تولید شده توسط SuperGen یک داروی شیمی‌درمانی ضدسرطان است. از لحاظ سازوکار این دارو به عنوان آنالوگ پورین طبقه بندی می‌شود که نوعی آنتی متابولیت می‌باشد. این ماده از آدنوزین نوکلئوزیدی تقلید می‌کند و بنابراین آنزیم آدنوزین دامیناز را مهار می‌کند و در توانایی سلول برای پردازش DNA اختلال ایجاد می‌کند [۵۸-۵۷]. سلول های سرطانی معمولاً بیشتر از سلول های سالم تقسیم می‌شوند.

DNA به شدت در تقسیم سلولی میتوز نقش دارد و داروهایی که فرایند های مرتبط با DNA را هدف قرار می‌دهند، برای سلول های سرطانی سمی تر از سلول های سالم هستند. همچنین کلادربین (۱۴ در شکل ۱۳) یک آنالوگ ساختاری پورین و یک داروی سنتزی شیمی درمانی است که به‌طور قدرتمندی دستگاه ایمنی بدن را تضعیف می‌کند. به لحاظ شیمیایی، کلادربین مقلد نوکلئوزید آدنوزین است، اما بر خلاف آن در برابر تجزیه توسط آنزیم آدنوزین دامیناز مقاومت می‌کند و در نتیجه در درون سلول باقی مانده و در ساخت DNA تداخل ایجاد می‌کند. کلادربین بیشتر در درون لنفوسیت‌ها و طی فرایند تحریک سازی توسط آنزیم داکسی آدنوزین کیناز (dCK) فعال می‌شود. این فرم سه فسفره و فعال شده کلادربین خود را به درون ساختار DNA هسته و میتوکندری جاسازی نموده و موجب آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) می‌گردد. کلادربین غیرفعال در سلول های دیگر، به‌سرعت دفع و حذف می‌شوند. این بدان معناست که کلادربین فقط بر روی سلول های هدف اثر دارد و روی سایر سلول های بدن تأثیر چندانی نمی‌گذارد [۵۹].

سرعت کشف این ترکیبات شاهدهی برای تصدیق توانایی و کارایی این محدوده شیمی آلی است. رقابت بر سر کشف سیستم های جدید هتروسیکل و شناخت خواص آنها نیز عامل محرک تحقیقات در این زمینه است. توانایی طراحی و سنتز مولکول های

هتروسیکل پیچیده با گروه‌های عاملی متعدد با به کارگیری واکنش های چند جزئی تک‌ظرف بسیار مورد توجه شیمی‌دانان قرار دارند [۷۳-۶۰].

### ۳-۵- تحقیقات اخیر در زمینه سنتز هتروسیکل‌های دارای خواص دارویی با روش MCRs

کیفیت زندگی در طول قرن گذشته به شدت افزایش یافته است و بدون شک یکی از محرک‌های اصلی آن پیشرفت های شگفت انگیز در کشف داروهای جدید می‌باشد. امروزه مردم می‌توانند از زندگی طولانی‌تر و سالم‌تر لذت ببرند زیرا درمان‌های مؤثری وجود دارد که قادر به درمان بسیاری از بیماری‌هایی می‌باشد که در گذشته صعب‌العلاج بوده‌اند. درواقع، پیشرفت داروسازی از ترکیبات ساده ای مانند پاراستامول و آسپرین به داروهای مدرن امروزی با ساختارهای مولکولی پیچیده، ارزشمند است. انجام سنتزهای شیمیایی با به‌کارگیری روش‌های چند جزئی تک‌ظرف به دلیل مراحل کمتر و عدم نیاز به جداسازی حدواسط‌ها، نسبت به روش معمول، بسیار حائز اهمیت بوده و ابزاری قدرتمند برای سنتز بهینه مولکول های بیولوژیکی پیچیده در فرایند های صنعت داروسازی محسوب می‌شود [۷۵-۷۴].

یکی از نمونه‌های اولیه استفاده از واکنش های MCR در سنتز ترکیبات دارویی، استفاده از سنتز هانش در تولید نیفدیپین، به عنوان داروی قلبی عروقی است (شکل ۱۴). در این واکنش از یک آمین، آلدهید و بتاکتواستر به عنوان مواد اولیه استفاده شده است و طی یک واکنش سه‌جزئی تک‌ظرف محصول نیفدیپین تولید و این ترکیب به عنوان عامل کاهش‌دهنده فشار خون در داروسازی استفاده شده است (شکل ۱۴) [۷۶].

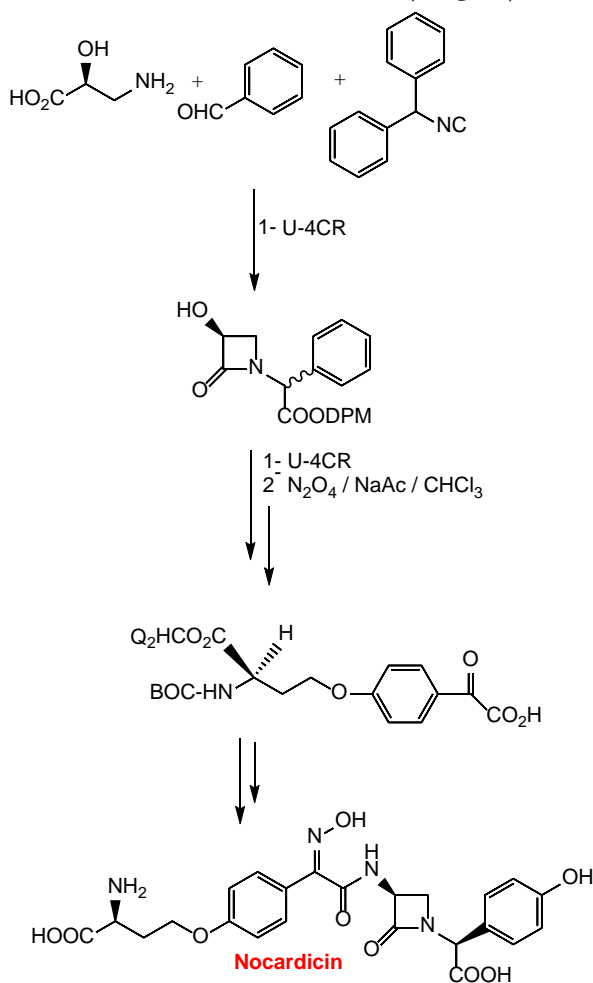
به‌طور مشابه، خانواده بی‌حس‌کننده های موضعی را می‌توان با واکنش سه‌جزئی یوگی (Ugi-3CR) و با استفاده از ایزوسیانیدها، آلدهیدها و آمین‌های نوع دوم متنوع سنتز کرد. هر چند که این مولکول ها در سال ۱۹۵۰ از طریق شیمی کلاسیک سنتز شده بوده‌اند اما در حال حاضر محصولات بازاریابی شده به طور بالقوه از طریق MCR قابل دسترسی هستند (شکل ۱۵).

پنی‌سیلین که از مشتقات بتالاکتام‌ها می‌باشد نیز با به کارگیری روش MCR سنتز شده است. همچنین مشتقات پنی‌سیلین مانند کارباپنم، کارباسفم، کارباسپفام و فالوسپورین از طریق واکنش



چهار جزئی یوگی (Ugi-4CR) قابل دسترس هستند [۷۷-۷۹] (شکل ۱۶).

نوکاردیسین A یک آنتی بیوتیک بتالاکتام تک حلقه ای است و از نظر استریوشیمیایی و بیولوژیکی به پنی سیلین و سفالوسپورین ها مرتبط است. نوکاردیسین A که به عنوان آنتی بیوتیک مورد استفاده قرار گرفته است، از واکنش  $\beta$ -آمینواسیدها، دی فنیل متیل ایزوسیانیید و ترکیبات اکسو، با روش MCR تولید شده است. [۸۰] (شکل ۱۷).

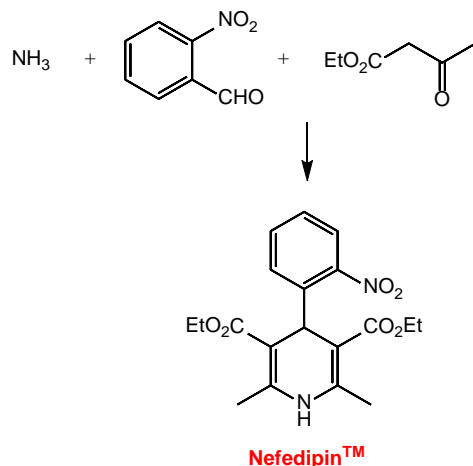


شکل ۱۷. سنتز مشتقات نوکاردیسین A به روش MCR

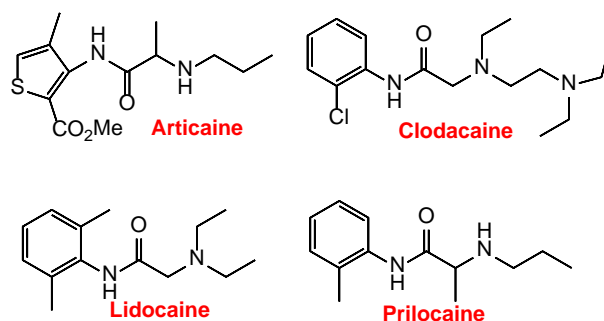
واکنش سه جزئی یوگی (Ugi-3CR)، همچنین برای تولید مجموعه ای از پروتئازهای سرین مانند ترومبین، با استفاده از آمین های مناسب به عنوان تقلید کننده آرژنین برای آنزیم های P1 مورد استفاده قرار گرفته اند [۸۱-۸۲] (شکل ۱۸).

سنتز آلکالوئید ایندول هیرسوتین (Hirsutine) به عنوان یک مهارکننده قوی ویروس آنفلوآنزای A نیز طی واکنش چند جزئی انجام شده است [۸۳] (شکل ۱۹).

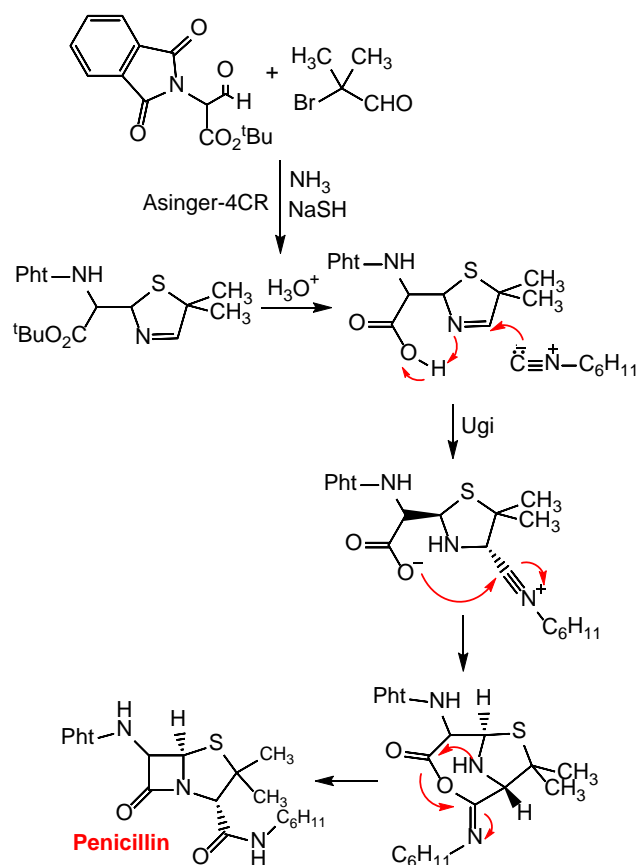
مسیرهای سنتز مهارکننده های پروتئاز HIV بسیار دشوار می



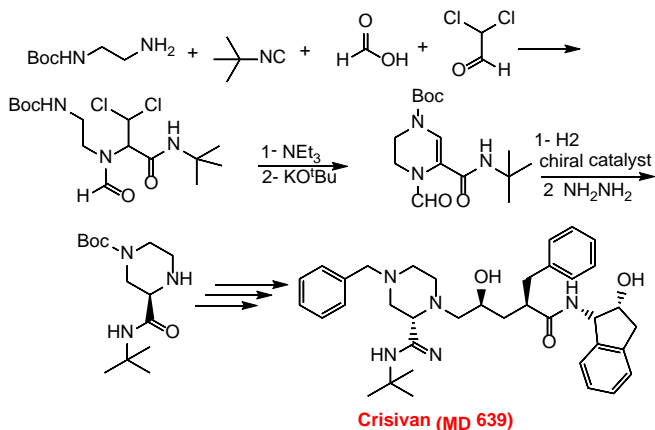
شکل ۱۴. استفاده از سنتز هانش در تولید نیفدپین



شکل ۱۵. محصولات بازاریابی شده به روش MCR

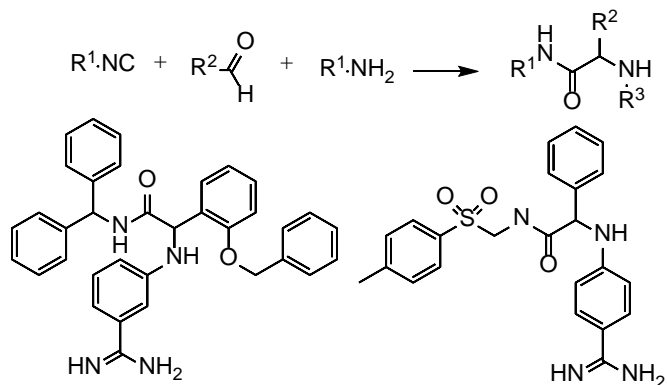


شکل ۱۶. سنتز مشتقات پنی سیلین بر اساس واکنش چهار جزئی یوگی

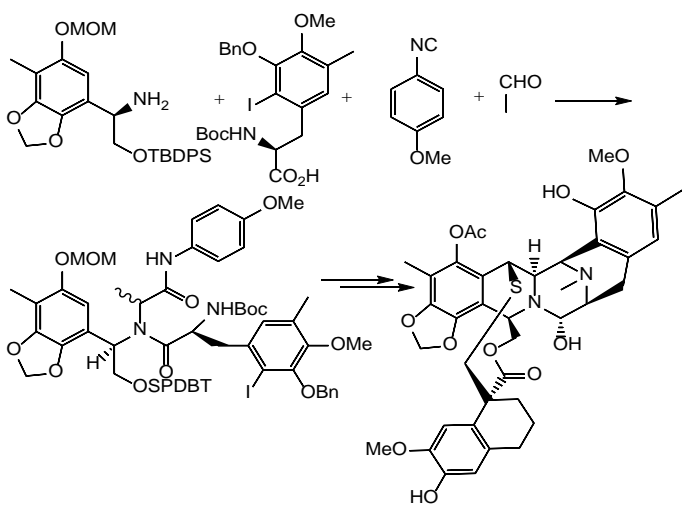


Crixivan (MD 639)

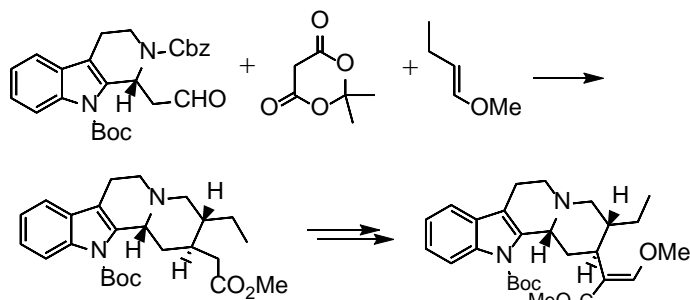
شکل ۲۰. واکنش چند جزئی از نوع یوگی برای تولید مهارکننده Crixivan



شکل ۱۸. سنتز ممانت کننده های پروتازهای سرین به روش MCR



شکل ۲۱. به کارگیری واکنش چهارجزئی یوگی برای سنتز داروی Ecteinascidin 743



شکل ۱۹. واکنش دومینو چند جزئی برای سنتز هیرسوتین

باشد و شامل حداقل ۱۵ مرحله سنتزی با هزینه بالا می باشد. شرکت مرک، مسیری را به صورت یک واکنش چند جزئی از نوع چهارجزئی یوگی برای تولید مهار کننده ایندیناویر (Indinavir) با نام تجاری کریکسیوان (Crixivan) طراحی و گزارش کرد [۸۴] (شکل ۲۰). این ترکیب به عنوان بخشی از درمان ضد ویروسی بسیار فعال برای درمان HIV به کار می رود. این ماده به هدف مهار پروتاز در ویروس HIV تولید شده است.

یک مثال قابل توجه برای کاربردهای MCRs در سنتز هتروسیکل های دارویی، سنتز اکتیناسیدین ۷۴۳ (Ecteinascidin 743) به عنوان یک داروی ضد سرطان است. این ماده دارای منشأ طبیعی دریایی می باشد که در حال حاضر به عنوان یک دارو در درمان گستره ای از سرطان ها توسط شرکت PharmaMar در حال توسعه است. فوکویاما موفق شد جهت سنتز این ترکیب از روش سنتز واکنش چهارجزئی یوگی (Ugi-4CR) بهره برد [۸۶-۸۵]. این مثال نیز نشان می دهد که با به کارگیری واکنش های چند جزئی می توان با مسیرهای کوتاه به محصولات طبیعی پیچیده دست یافت (شکل ۲۱).

در سال ۲۰۰۷، گروه اورو یک واکنش شش جزئی را طراحی کردند که منجر به تولید درصدی از دپسی پپتیدها شد [۸۷].

دپسی پپتیدها طیف متنوعی از کاربردهای بیولوژیکی از جمله حشره کش، ضد ویروس، ضد میکروب، ضد تومور، ضد التهاب و ضد اقدامات سرکوب کننده ایمنی می باشند و بیشترین پتانسیل را به عنوان عامل ضد سرطان و ضد میکروبی دارند [۸۸]. اخیراً مینگ لی و همکارانش یک واکنش پنج جزئی جدید گزارش کردند که منجر به تولید اسپایروپیرولیدین ها می شود [۸۹]. اسپایروپیرولیدین ها از مشتقات پیرولیدین ها هستند و در داروهای ضد تشنج کاربرد گسترده ای دارند [۹۰]. همچنین زو و همکارانش یک واکنش پنج جزئی جدید طراحی کردند که منجر به تشکیل مشتقات پلی هتروسیکل شد [۹۱]. از مشتقات پلی هتروسیکلک می توان به پیناسیدیل ها (داروهای کاهنده فشارخون) و پیروکسیکام (داروی ضد التهاب)، فولیک اسید (ضد کم خونی)، کینین (ضدمالاریا)، ویتامین B12، پنسیلین (آنتی بیوتیک) و رسرین (آرام بخش و ضد فشارخون) اشاره کرد [۹۲]. در سال های

اخیر، یک واکنش هفت جزئی از ترکیب واکنش های یوگی اسمیلز و یوگی مام گزارش شده است [۹۳]. در این واکنش مشتقات گلیکوپپتیدها با بازده کلی ۱۲ درصد تهیه شده است. گلیکوپپتیدها در درمان سلول های سرطانی کاربرد دارند [۹۴]. در سال ۲۰۱۰ نیز یک پژوهش توسط گروه جیانگ منتشر شد که طی آن با استفاده از یک واکنش پنج جزئی، مشتقات متنوع تتراهیدروپیریدین ها، به صورت تک ظرف تهیه شد [۹۵]. از کاربردهای مشتقات هیدروپیریدین می توان به کاربرد آنها در کاهش اختلالات حافظه اشاره کرد [۹۶]. همچنین سنتز پیرانوپیرازول ها که در سال های قبل با کاتالیزگر های مختلفی تولید شده بودند با کاتالیزگر نانو با بازده بسیار خوب و با استفاده از واکنش های چند جزئی مرتبه بالا توسط صفائی و همکارانش سنتز شده است. پیرانوپیرازول ها کاربردهای گسترده ای از جمله تهیه ترکیبات دارویی ضد تومور، ضد باکتری، ضد درد، ضد التهاب و بازکننده عروق دارند [۹۷]. این روش به علت روش تهیه آسان و قابلیت بازیافت کاتالیزگر و سازگاری با محیط زیست، حائز اهمیت است. توماس و همکارانش در سال ۲۰۰۵ موفق شدند یک سری مشتقات جدید ۴-آریل-۴-H-کرومن-۳-کربونیتریل را با استفاده از سنتز سه جزئی تک ظرف، از طریق واکنش بنزآلدئید های استخلاف دار شده، مالونونیتریل و فنل های عامل دار شده تولید کنند. تمامی این ترکیبات سنتز شده در شرایط آزمایشگاهی از نظر فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد سرطانی غربالگری شدند و این مشتقات خواص آنتی اکسیدان قابل توجهی را نشان دادند. خواص دارویی این ترکیبات در بنیاد سرطان میشیگان بررسی و فعالیت ضد سرطانی آنها در برابر سلول های سرطانی رده (MCF-7) تایید شد [۹۸]. در سال ۲۰۲۰ دشیینی و همکارانش یک سری جدید از مشتقات اتیل-۲-۳-((۲-۴)-۴-آریل) تiazول-۲-ایل) هیدرازونو) متیل)-۴-هیدروکسی / ایزوبوکسی (فنیل)-۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات با استفاده از واکنش چند جزئی تک ظرف از طریق واکنش اتیل-۲-۳-فورمیل-۴-اکسی / ایزوبوتوکسی (فنیل)-۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات، تیوسمی کاربازید و فناسیل برومیدهای مختلف را سنتز و گزارش شده است. تمامی این ترکیبات در شرایط آزمایشگاهی غربالگری شده و فعالیت ضد میکروبی مناسبی برای آنها گزارش شده است [۹۹]. همچنین کننده و همکارانش در سال ۲۰۱۹ سنتز یک

سری جدید از مشتقات پیرازول، ایزوکسازول، بنزوکسازین، بنزوتیازین و بنزودیازپین از طریق واکنش چند جزئی ۱-فنیل-۳-۲-((توسیلوکسی) فنیل) پروپان-۱،۳-دیون، N،-N دی متیل فرمامیددی متیل استال و هیدرازین یا هیدروکسی آمین هیدروکلراید با ۲-آمینوتیوفنل و بنزن-۱،۲-دیامین با استفاده از تکنیک میکروویو در محیط آبی را اعلام کردند. تمام این ترکیبات سنتز شده جهت فعالیت های ضد باکتری و ضد قارچی و فعالیت های ضد التهابی بررسی شده و نتایج قابل قبولی را گزارش کردند [۱۰۰]. اخیرا یک روش ساده، سبز و کارآمد برای سنتز چند جزئی تک ظرف مشتقات جدید ۱۰،۱۰-دی متیل-۱۱،۱۱،۱۰،۹-a تتراهیدرو-۶-H-اسپیرو[کرومنو]۳،۴-b-کرومن-۷،۳-ایندولین]-۲،۸،۶ (Vah) تریون ها در شرایط تک ظرف با استفاده از p-تولون سولفونیک در شرایط حلال آبی سازگار با محیط زیست گزارش شده است. این تحقیق توسط کومار و همکارانش در سال ۲۰۱۸ گزارش شده است. این ترکیبات مهم دارویی برای مهار آلکالین فسفاتاز و قابلیت های دارویی سرطان پروستات شناخته شدند. رابطه فعالیت انتخابی بین آلکالین فسفاتاز و سرطان پروستات از طریق تعامل با آلکالین فسفاتاز انسانی (PDB ID: 1EW2) مشاهده شده است [۱۰۱].

در جدول شماره ۱ برخی از داروهایی که در حال حاضر در بازار دارو مورد استفاده جهت درمان قرار دارند و با روش واکنش های چند جزئی سنتز شده اند، آورده شده است.

## ۴- کاربرد نانو کاتالیست ها در واکنش های چند جزئی

در واکنش های چند جزئی، انواع مختلف نانو ذرات به طور مؤثری قادرند سنتز برخی از ترکیبات آلی را کاتالیز کنند. محققان در گزارشات اخیر استفاده از نانو کاتالیست ها در این واکنش ها را به عنوان یک عامل مؤثر در بهینه سازی شرایط واکنش و افزایش بازده محصولات نهایی در زمان کوتاهتر، بیان کرده اند. از سوی دیگر، این کاتالیزورها قابل بازیافت هستند و می توانند در آزمایش های متوالی بدون کاهش قابل توجهی در فعالیت آنها مورد استفاده مجدد قرار گیرند [۱۲۲-۱۱۷]. همچنین برای توسعه فرآیندهای پایدار و سبز استفاده از نانو کاتالیست های مغناطیسی

جدول ۱. لیست برخی داروهایی متداول که با روش واکنش های چند جزئی سنتز شده اند

مرجع	فعالیت	ساختار	نام واکنش چند جزئی
[۱۰۲-۱۰۳]	ضد روان پریشی (مسکن اعصاب)		واکنش گوالد (سه جزئی)
[۱۰۴-۱۰۵]	ضد قارچ		واکنش پاسرینی (سه جزئی)
[۱۰۶-۱۰۸]	بی حسی موضعی		واکنش یوگی (سه جزئی)
[۱۰۹]	مسدود کننده کانال کلسیم		واکنش هانش (سه جزئی)
[۱۱۰-۱۱۱]	ممانعت کننده کیناز		واکنش ون لئو سن (سه جزئی)
[۱۱۲-۱۱۳]	کاتالیزور استفاده شده در هیدزورناسیون نامتقارن		واکنش مانیخ (سه جزئی)
[۱۱۴-۱۱۵]	کاهنده چربی		واکنش استادینگر (سه جزئی)
[۱۱۶]	آنتی اکسیدان و ضد فعالیت های یونوفوریک		واکنش پوسون خاند (سه جزئی)

در این واکنش ها به سرعت در حال رشد است. جداسازی مغناطیسی نه تنها از نیاز به فیلتراسیون کاتالیزور یا سانتریفیوژ پس از اتمام واکنش جلوگیری می کند، بلکه تکنیک های عملی برای بازیابی این کاتالیزورها را نیز فراهم می نماید. در سال های اخیر استفاده از نانو کاتالیست های مغناطیسی در واکنش های چند جزئی به صورت یک ابزار قدرتمند در شیمی سبز در حال تحقیق و توسعه است [۱۲۳-۱۲۷].

## ۵- تجاری سازی و نگاهی به آینده

تجاری سازی فناوری های توسعه یافته در موسسات تحقیقاتی علوم دارویی و صنعت داروسازی قطعا نقش بی بدیلی در توسعه نظام ملی نوآوری کشورها و افزایش سطح سلامت در جوامع مختلف بازی می کند زیرا در صورت تجاری نشدن فناوری های توسعه یافته در مراکز تحقیقاتی مختلف، شاید بسیاری از فناوری هایی که امروزه از آنها به راحتی در زندگی روزمره استفاده می شود، در دسترس نبودند. با نگاهی گذرا به عملکرد مؤسسات تحقیقاتی دارویی می توان دریافت که علی رغم توانمندی های فراوان در توسعه فناوری، بسیاری از آنها در امر تجاری سازی فناوری ناموفق عمل می نمایند. از این رو، در این مقاله پیشنهاد می شود با توجه به پیشینه موفق تحقیقات در زمینه سنتز و تولید ترکیبات هتروسیکل با خصلت دارویی، فرآیند تجاری سازی و بهره گیری از واکنش ها چند جزئی به عنوان یک استراتژی قدرتمند در تولید داروهای سنتزی با توجه به مزایای نامبرده آنها، در بخش فناوری پژوهشگاه های داروسازی، مورد بررسی قرار گرفته تا بتوان در آینده با توسعه هماهنگ فعالیت های بین رشته ای به ویژه بین شیمیدانان آلی، شیمیدانان دارویی، داروسازان و سایر رشته های مرتبط، به داروهای جدید مورد نیاز بشر امروز دست یافت.

## ۶- نتیجه گیری

در این مقاله تلاش شد پتانسیل واکنش های چند جزئی به عنوان یک استراتژی هدفمند در زمینه سنتز و کشف داروهای مورد بررسی قرار گیرد. با توجه به اهمیت سنتز داروهای جدید و امکان تولید طیف گسترده ای از آنالوگ های متعلق به گروه های متنوعی از

5. A.Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4, 3 (2000)
6. B.L. Cavanagh, Walker, A. Norazit, A.C.B. Meedeniya, *Molecules* 16, 9 (2011)
7. P.J. Lindsay-Scott, P.T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* 58, 27 (2017)
8. K. Parthasarathy, C. Praveen, C. Balachandran, P.S. Kumar, S. Ignacimuthu, P.T. Perumal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 9 (2013)
9. P. Das, A.O. Omollo, L.J. Stiole, E. McClendon, E.,J. Valente, D. Raucher, L.R. Walker, A.T. Hamme, *Tetrahedron Lett.* 56, 14 (2015)
10. M.R. Kumar, A. Manikandan, A. Sivakumar, V.V. Dhayabaran, *Bioorg. Chem.* 81 (2018)
11. I. Yavari, S. Arab-Salmanabadi, A. Aminkhani, *J. Iran. Chem. Soc.* 9, 4 (2012)
12. P. Saraswat, G. Jeyabalan, *Synth. Commun. Rev.* 46, 20 (2016)
13. M. Besharat, S. Arab-Salmanabadi, O. Moradi, *J. Appl. Chem.* 16, 6 (2021)
14. S. Arab-Salmanabadi, *Iran. Chem. Chem. Eng.* 38, 6 (2019)
15. R. Maachou, A. Lefkir, A. Bermad, S. Abdelaziz, *Iran. Chem. Chem. Eng.* 238, 6 (2019)
16. Y.P. AI, S.K. XIE, *Iran. Chem. Chem. Eng.* 37, 6 (2019)
17. G. Facchetti, I. Rimoldi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 29, 11 (2019)
18. M. Jayaraman, B.M. Fox, M. Hollingshead, G. Kohlhagen, Y. Pommier, M. Cushman, *J. Med. Chem.* 45, 1 (2002)
19. A. Alizadeh, A. Rezvanian, L.G. Zhu, *Tetrahedron* 66, 34 (2010)

ترکیبات آلی، طراحی مسیرهای مناسب جهت دستیابی بهینه به این ترکیبات از اهمیت ویژه ای برخوردار است. با توجه به اهمیت بالای ترکیبات هتروسیکل در داروسازی، این واکنش ها برای سنتز انواع مختلف ترکیبات هتروسیکل، بسیار مورد توجه و بررسی قرار گرفته اند. به کارگیری این واکنش های تک ظرف در سنتزهای تنوع گرا به سرعت در حال رشد است. در واقع این واکنش ها به عنوان فرایند های شیمیایی همگرا، اقتصادی و سازگار با محیط زیست، که امکان تولید سریع و کارآمد ترکیبات کاربردی دارویی را دارا می باشند، حائز اهمیت هستند. از طریق این استراتژی سنتزی پیشرفته و عملی می توان مولکول های متنوعی را با اهداف بیولوژیکی با بازده بالا سنتز کرد تا با بررسی های ثانویه دارویی به عنوان عوامل درمانی شناخته شوند. از آنجا که هتروسیکل ها بخش مهمی از داروسازی و صنایع شیمیایی را به خود اختصاص داده اند، بیش از ۹۰ درصد داروهایی که به تازگی سنتز و به بازار عرضه شده اند شامل ساختارهای هتروسیکل بوده که از نظر فارماکولوژیکی کاندیدهای کارآمد تر و با خواص فارماکوکینتیک و سم شناسی قابل توجهی هستند. نتیجه این مقاله به وضوح نشان داد که پتانسیل مشارکت استفاده از این استراتژی کاربردی به عنوان یک ابزار قدرتمند در زمینه کشف ترکیبات دارویی برای شیمیدانان آلی و دارویی مزایای بسیاری را به همراه داشته است. لذا با تأثیر موفقیت آمیز عرصه های توسعه فرآیند استفاده از استراتژی واکنش چند جزئی، گام های سنتزی مؤثری در زمینه طراحی، کشف و تولید سریعتر داروها امکان پذیر می باشد و انتظار می رود این استراتژی قدرتمند در علم شیمی آلی منجر به پیشرفت های مهم آینده در زمینه های داروسازی، پزشکی و درمان باشد.

## مراجع

1. L. Weber, *J. Comb. Chem.* 7, 2 (2002)
2. A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 18 (2000)
3. M. Poliakoff, J.M. Fitzpatrick, T.R. Farren, P.T. Anastas, *Science* 297, 5582 (2002)
4. A.Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 6, 3 (2002)

38. Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* 51 (1921)
39. Ugi I, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner *Angew. Chem.* 71 (1959)
40. A. Boltjes, H. Liu, A. Dömling *Org. Synth.* 94 (2017)
41. J. Zhang, P. Yu, S.Y. Li, H. Sun, SH. Xiang, JJ. Wang *Science* 361 (2018)
42. A. Strecker, (1850). *Annalen der Chemie und Pharmacie* 75 (1850)
43. J. Wang, L. Xiaohua, F. Xiaoming *Chemical Reviews* 111 (2011).
44. A.W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* 29, 3 (1996)
45. A.P. Kozikowski, O. Meth-Cohn, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. O. Meth-Cohn (Pergamon Press, Oxford, 1984), p. 413
46. B.H. Lipshutz, *Chem. Rev.* 86, 12 (1986)
47. M. Shipman, *Contemp. Org. Synth.* 2, 1 (1995)
48. R. Hill, K. Pittaway, *Chem. Br.* 23, (1987)
49. J. Mann, J. Murder, *Magic and Medicine*, (Oxford University Press, Oxford, 1992), p. 232
50. J. Mann, *Chem. Br.* 478, (1989)
51. A.W. Oxford, *Contemp. Org. Synth.* 2 (1995)
52. C.R. Ganellin, S.M. Roberts, B.J. Price, *Medicinal Chemistry*, (Academic Press, London, 1985), p. 93
53. G.J. Durant, *Chem. Soc. Rev.* 14, 4 (1985)
54. M.F. Jones, *Chem. Br.* (1988)
55. G.B. Elion, *Angew. Chem.* 28 (1989)
20. P.A. Angelov, I. Ivanov, A.P. Venkov, *Molecules* 9, 8 (2004)
21. H.A. Younus, M. al-Rashida, A.Hameed, M. Uroos, U. Salar, S. Rana, Kh. Mohammed Khan, *Expert Opin. Ther. Pat.* 31, 3 (2020)
22. V.Estevez, M. Villacampa, J.C. Menendez, *Chem. Soc. Rev.* 39, 11 (2010)
23. M. Haji, *J. Org. Chem.* 12, 1 (2016)
24. L. Moni, L. Banfi, A. Basso, L. Carcone, M. Rasparini, R. Riva, *J. Org. Chem.* 80, 7 (2015)
25. L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett.* 3 (1999)
26. L.F. Tietze, *Chem Rev.* 96, 1 (1996)
27. G.H. Posner, *Chem Rev.* 86, 5 (1986)
28. L.F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 32, (1993)
29. R.W. Armstrong, A.P. Combs, P.A. Tempest, S.D. Brown, T.A. Keating, *Acc. Chem. Res.* 29 (1996)
30. R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 111 (1917)
31. P. Biginelli, *Chemische Berichte* 24 (1891).
32. C.O. Kappe, *Tetrahedron* 49 (1993)
33. K. Gewald, E. Schinke, H. Bottcher, *Chem. Ber.* 99 (1966)
34. A. Hantzsch, *Chemische Berichte.* 14 (1881).
35. C. Mannich, W. Krösche, *Archiv der Pharmazie* 250 (1912)
36. F.F. Blicke, *Organic Reactions* 1 ((2011)
37. A. Link, *Archiv der Pharmazie* 350 (2017)

69. F. Moradi, S. Sedaghat, O. Moradi, S. Arab-Salmanabadi, *Inorg. Nano-Met. Chem.* 51, 1 (2021)
70. I. Yavari, I., A. Aminkhani, S. Arab-Salmanabadi, *Monatshefte für Chemie* 143, 8 (2012)
71. S. Naureen, F. Chaudhry, N. Asif, M.A. Munawar, M. Ain Khan, *Iran. Chem. Chem. Eng.* 38, 1 (2019)
72. S. Arab-Salmanabadi, M. Dorvar, B. Notash, *Tetrahedron* 71, 8 (2015)
73. S. Arab-Salmanabadi, M. Dorvar, *Journal of Engineering and Applied Sciences* 11, 4 (2016)
74. L. Weber, *Curr. Med. Chem.* 9, 23 (2002)
75. E. Ruijter, R. Orru, *Drug Discovery Today: Technologie* 29, (2002)
76. C. Hulme, *Rapid Assembly of Molecular Diversity, High-Throughput Organic Synthesis*, (Conference: Diego, CA, 2002)
77. I. Ugi, E. Wischhöfer, *Chem. Ber.* 95 (1961)
78. M. Hatanaka, H. Yamamoto, H. Nitta, T. Ishimaru, *Tetrahedron Lett.* 22, 39 (1981)
79. A. Schutz, I. Ugi, *Naturforschung* 34b (1979)
80. H.P. Isenring, W. Hofheinz, *Tetrahedron* 39 (1983)
81. K. Illgen, T. Enderle, C. Clemens Broger, L. Weber, *Chem. Biol.* 7, (2000)
82. L. Weber, S. Wallbaum, K. Gubernator, C. Broger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34, (1995)
83. L.F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 38 (1999)
56. C. Sauter, N. Lamanna, M.A. Weiss, *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 4, 9 (2008)
57. T. Cannon, D. Mobarek, J. Wegge, I.A. Tabbara, *Cancer Invest.* 26, 8 (2008)
58. J. Bolaños-Meade, D.A. Jacobsohn, J. Margolis, A. Ogden, M.G. Wientjes, J.C. Byrd, D.M. Lucas, V. Anders, M. Phelps, M.R. Grever, G.B. Vogelsang, *J Clin Oncol.* 23, 12 (2005)
59. T.P. Leist, R. Weissert, *Clinical Neuropharmacology* 34, 1 (2010)
60. M. Teimouri, T. Abbasi, *Tetrahedron* 66, 21 (2010)
61. R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, *CA Cancer J. Clin.* 65, 1 (2015)
62. W. Chen, R. Zheng, P.D. Baade, S. Zhan, H. Zeng, F. Bray, A. Jemal, *Cancer J. Clin.* 66, 2 (2016)
63. H. Cheloufi, B. Belhane, T.S. Ouk, R. Zerrouki, N.E. Aouf, M. Berredjem, *Mol. Divers.* 20, 2 (2016)
64. S. Arab-Salmanabadi, *J. Heterocyclic Chem.* 54, 6 (2017)
65. I. Yavari, S. Arab-Salmanabadi, A. Aminkhani, *Chin. Chem. Lett.* 23, 1 (2012)
66. I. Yavari, G. Khalili, *Helv. Chim. Acta.* 93, 2 (2010)
67. I. Yavari, T. Sanaieshoar, L. Azad, S. Arab-Salmanabadi, *J. Chem. Res.* 35, 10 (2011)
68. F. Moradi, S. Sedaghat, S. Arab-Salmanabadi, O. Moradi, *Mater. Res. Express* 6, 12 (2020)

99. R. Deshineni, R.Velpula, S. Koppu, J. Pilli, G. Chellamella, *J.Heterocycl. Chem.* 57, 3 (2020)
100. B.V. Kendre, M.G. Landge, S.R. Bhusare, *Arab. J. Chem.* 12, 8 (2019)
101. M.R. Kumar, A. Manikandan, A. Sivakuma, V.V. Dhayabaran, *Bioorg. Chem.* 81 (2018)
102. K.Wang, D. Kim, A. Domling, *J. Comb. Chem.* 12, 1 (2010)
103. K. Gewal, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* 99, 1 (1966)
104. R. Riva, L. Banfi, A. Basso, V. Cerulli, G. Guanti, M. Pani, *J. Org. Chem.* 75, 15 (2010)
105. C. Lamberth, A. Jeanguenat, F. Cederbaum, A. De Mesmaeker, M. Zeller, J. Kempf, *J. Bioorg. Med. Chem.* 16, 3 (2008)
106. T.Z. Tzitzikas, *Innovative Multicomponent Reactions and Their Use in Medicinal Chemistry*, (University of Groningen, 2017)
107. I. Ugi, C. C. DE-B1 Steinbrückner 103, (1959)
108. I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, *Angew Chem., Int. Ed.* 71, (1959)
109. R. Vardanyan, V. Hruby, *Synthesis of essential drugs*: (Elsevier, 2006)
110. J. Sisko, *J. Org. Chem.* 63, 13 (1998)
111. A.M. Van Leusen, J. Wildeman, O.H. Oldenzel, *J. Org. Chem.* 42, 7 (1977)
112. W. Chen, W. Mbafor, S.M. Roberts, J. Whittall, *J. Am. Chem. Soc.* 128, 12 (2006)
113. A. Almássy, E. Rakovský, A. Malastová, Z. Sorádová, R. Šebesta, *J. Organomet. Chem.* 805 (2016)
84. K. Rossen, P.J. Pye, L.M. DiMichele, R.P. Voante, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998)
85. A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T.J. Fukuyama, *Am. Chem. Soc.* 124, 23 (2002)
86. E.J. Corey, D.Y. Ginm, R.S. Kaniyam, *J. Am. Chem. Soc.* 118, 38 (1996)
87. S. Fustero, N. Mateu, L. Albert, J.L. Aceña, *J.org. chem.* 74, 11 (2009)
88. M. Stawikowski, P. Cudic, *Peptide characterization and application protocols* 38, (2007)
89. M. Li, F.M. Gong, L.R. Wen, Z.R. Li, *Eur. J.Org.c Chem.* 19, (2011)
- R. Sommerville., H.E. Rosenberg, P.A. Crooks, *J. Pharm. Sci.* 74, 5 (2011)
91. P. Janvie, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angewandte Chemie.* 114, 22 (2002)
92. S. Oh, S.B. Park, *Chem. Commun.* 47, 48 (2011)
93. S. Brauch, L. Gabriel, B. Westermann, *Chem. Commun.* 46, 19 (2010)
94. T. Darbre T, J.L. Reymond, *Curr. Top. Med. Chem.* 8, 14 (2008)
95. H.F. Jiang, J.H. Li, Z.W. Chen, *Tetrahedron* 66, 51 (2010)
96. P. Janvier, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* 124, 11 (2002)
97. J. Safaei-Ghomi, A. Ziarati, M. Tamimi, *Acta Chim. Slov.* 60, 2 (2013)
98. N. Thomas, S.R. Zachariah, P. Ramani, *J.Heterocycl. Chem.* 53, 6 (2016)



127. M.A. Ashraf, Zh. Liu, Y.Y. Li, Ch. Li, D. Zhang, *Synthetic Communication* 51 (2021)
114. C. Palomo, J.M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* 12 (1999)
115. S.B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso, H.R. Davis, N. Yumibe, J.W. Clader, *J. Med. Chem.* 41, 6 (1998)
116. A. Vázquez-Romero, L. Cárdenas, E. Blas, X. Verdaguer, A. Riera. *Org. Lett.* 11, 14 (2009)
117. F. Shirini, M. Abedini, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 13 (2013)
118. L.L. Chng, N. Erathodiyil, J.Y. Ying, *Acc. Chem. Res.* 46 (2013)
119. D. Astruc, F. Lu, J.R. Aranzaes, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 44 (2005)
120. J.C. Colmenares, R.S. Varma, V. Nair, *Chem. Soc. Rev.* 46 (2017)
121. I.V. Machado, J.R.N. Dos Santo, M.A.P. Januario, A.G. Corrêa, *Ultrason Sonochem.* (2021)
122. D.W. Kim, D.W. Park, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 14 (2014)
123. M.N. Chen, L.P. Mo, Zh.Sh. Cui, Zh.H. Zhang, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* 15 (2019)
124. M. Kumari, P. Yadav, Y.jain, H. Laddha, R. Gupta, *Materials Chemistry and Physics* 288 (2022)
125. M. Najjar, M.A. Nasser, M. Darroudi, A. Allahresani, *Journal of Environmental Chemical Engineering* 10 (2022)
126. Sh. Kargar, D. Elhamifar, A. Zarnegarian, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 146 (2020)

# A review on the application of multi-component reactions in the synthesis of pharmaceutical heterocyclics

S. Arab-Salmanabadi\*

Department of Chemistry, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

**Abstract:** Most of the chemical drugs that have been used recently have been designed, identified, and manufactured by organic-pharmacological chemists through various chemical reactions. Multicomponent reactions (MCRs) as an evolving process have played an effective role in the synthesis of various drug compounds and the production of various molecules and heterocycles. The chances of producing new drugs increase through different methods of synthesis and study of the biological properties of synthetic derivatives. In recent years, the synthesis of new drugs and the study of various variables to optimize the production process of various chemical compounds with diverse functional groups, which can be the source of various biological activities, has been a very significant topic in the field of organic-medicinal chemistry. So far, extensive research has been conducted on the synthesis of new heterocycles with the aim of drug studies. In this review article, an attempt has been made to compile and present a set of researches in the field of design and synthesis of heterocycles with medicinal properties, focusing on the use of multi-component reactions.

**Keywords:** Pharmaceutical heterocycles; Cyclization reactions; Multi component reactions; Pharmaceutical chemistry.