

بررسی روش های سنتز، مکانیسم و خواص بیولوژیک ترکیبات بتا-لاکتام تک حلقه ای

رقیه حیران*

مرکز آموزش عالی استهبان، دانشگاه شیراز، استهبان، فارس

چکیده: هتروسیکل های مبتنی بر نیتروژن در شیمی دارویی جایگاه ویژه ای دارند و بیش از ۷۵ درصد داروهای تایید شده توسط سازمان غذا و دارو هتروسیکل های نیتروژن دار می باشند. بتا-لاکتام ها ترکیبات حلقوی ۴ عضوی حاوی نیتروژن بوده و به عنوان هسته آنتی بیوتیک پنی سیلین شناخته شده اند. از زمان کشف ساختار پنی سیلین تاکنون چندین استراتژی برای سنتز این دسته از ترکیبات معرفی شده است. در این راستا، مطالعات گسترده ای نیز بر روی فضا گزینی تشکیل حلقه بتا-لاکتام صورت پذیرفته است. در سال های اخیر، به منظور دست یابی به ترکیباتی با فعالیت های بیولوژیکی خاص، محققان بسیاری به سنتز و اصلاح حلقه بتا-لاکتام پرداخته اند. این دسته از ترکیبات به جز فعالیت ضد باکتریایی، می توانند به عنوان ضد قارچ، ضد مالاریا، ضد التهاب، ضد سرطان و غیره عمل کنند. به علاوه به عنوان مهار کننده جذب کلسترول و مهار کننده سایر آنزیم ها نیز شناخته شده اند. به طور کلی اعتقاد بر این است که فعالیت این دسته از ترکیبات، به فعالیت شیمیایی حلقه بتا-لاکتام و استخلاف های واقع بر روی این حلقه مرتبط است. در این مقاله مروری، به معرفی بتا-لاکتام ها، انواع روش های سنتز و فعالیت بیولوژیک برخی مونو باکتام های سنتزی با تکیه بر فعالیت های انجام شده در ده سال اخیر، پرداخته شده است.

واژگان کلیدی: ۲-آزتیدینون، فعالیت زیستی، روش تهیه، استودینگر

somaieheiran@gmail.com

گذشت بیش از ۹۰ سال از کشف پنی سیلین توسط فلمینگ از کشت های پنی سیلیوم نوتاتوم، این گروه همچنان شامل پرمصرف ترین عوامل بالینی بوده و حدود نیمی از داروهای ضد باکتریایی تجویز شده را در بر می گیرند [۲]. پنی سیلین طبیعی G، اولین آنتی بیوتیک بتا-لاکتام، دارای چند محدودیت بود که نیاز به بهبود داشت. به عنوان مثال، می توان به اثر بر طیف محدودی از باکتری ها، ناپایداری در محیط های اسیدی (معده) و بازی (روده)، حالیت محدود و حساسیت به هیدرولیز توسط آنزیم پنی سیلاز اشاره نمود. جهت رفع محدودیت پنی سیلین طبیعی، با بیوسنتز مشتقات پنی سیلین اولین آنتی بیوتیک بتا-لاکتام خوراکی، پنی سیلین V، به

۱- مقدمه

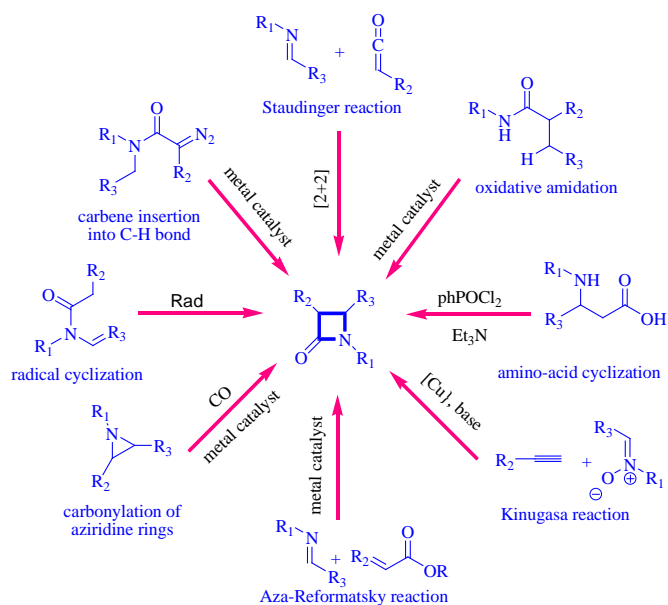
ترکیبات هتروسیکل حاوی نیتروژن، از جمله بتا-لاکتام ها ارزشمندترین ترکیبات در شیمی آلی هستند. بتا-لاکتام ها به دلیل خواص قابل توجه بیولوژیکی شان طی دهه های اخیر توجه محققان را به خود جلب کرده اند. این دسته از ترکیبات، ۲-آزتیدینون یا آزتیدین-۲-ون نیز نامیده می شوند. حلقه بتا-لاکتام واحد ساختاری بسیاری از عوامل ضد میکروبی با فعالیت گسترده از جمله پنی سیلین ها، کارباپنم ها، کلاوام ها، پنم ها، سفالوسپورین ها و مونوباکتام ها می باشد [۱]. امروزه، پس از

و دارو (FDA) آرترونام است. آرترونام فعالیت بالایی در برابر باکتری های گرم منفی نشان داده و در سال ۱۹۸۴ به بازار دارویی راه یافته است [۲۴].

۳- شیمی بتا-لاکتام

۳-۱- تهیه ی بتا-لاکتام

روش های متعددی برای تشکیل حلقه بتا-لاکتام معرفی گردیده است. واکنش حلقه افزایی [۲+۲]، حلقه افزایی [۱+۳]، حلقه زایی رادیکالی، حلقه زایی بتا-آمینو اسیدها، داخل شدن C-H به کاربن های دی آزوآمید کاتالیست شده با فلز، واکنش آزا-رفورماتسکی، واکنش کینوگاسا، کربونیلاسیون حلقه آزیردین و آمیداسیون اکسایشی از جمله روش های سنتز بتا-لاکتام می باشد [۲۵-۲۷]. تصویری از چندین روش سنتز حلقه ی بتا-لاکتام در شکل ۲ آورده شده است. در میان روش های تهیه، واکنش حلقه افزایی [۲+۲] بازهای شیف با کتین ها (واکنش استودینگر) از جمله مرسوم ترین روش سنتزی می باشد [۲۸].



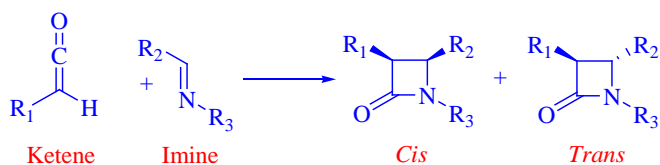
شکل ۲: تصویری از چند روش سنتز حلقه ی بتا-لاکتام

۳-۲- افزایش کتن به ایمین: واکنش استودینگر

واکنش استودینگر، واکنش کتن ها با ایمین ها (شکل ۳)، بیش از ۱۰۰ سال پیش، مدت ها قبل از اینکه کاربرد این ترکیبات در شیمی دارویی شناخته شود، معرفی گردید. زمانی که خواص درمانی پنی

سیلین شناخته شد، تلاش گسترده ای برای تهیه مقادیر زیادی از این داروی شگفت انگیز صورت پذیرفت. در دهه های اخیر، جهت درک مکانیسم و شیمی فضایی واکنش مطالعات گسترده ای صورت گرفته است. این واکنش امروزه یکی از بهترین ابزارها برای سنتز بتا-لاکتام ها است و طیف گسترده ای از این دسته ترکیبات با این روش سنتز شده اند.

اغلب کتن ها بسیار واکنش پذیر بوده و باید در محل تولید شوند. از واکنش یک آسیل کلرید با یک باز (به طور کلی یک آمین نوع سوم) مشتقات مختلف کتن را می توان سنتز کرد. شرایط واکنش عموماً ملایم است و به دلیل در دسترس بودن مواد اولیه مفید ترین روش است. در برخی موارد، تهیه و جداسازی اسید کلرید ها دشوار است و بعضی از آن ها ناپایدارند. گاهی اوقات، اسید هالیدها به صورت تجاری در دسترس نیستند و از اسیدهای کربوکسیلیک و عوامل هالوژنه کننده مانند $POCl_3$ ، $SOCl_2$ و $COCl_2$ تهیه می شوند. بعضی اوقات، استفاده از آسیل هالیدها منجر به نتایج قابل قبول نمی شود همانند زمانی که کتن ها از آسیل هالیدهای حاوی گروه های الکترون کشنده قوی ایجاد گردند، که در این صورت بازده بتا-لاکتام پایین خواهد بود. بعضی مطالعات، از معرف ویلسمیر [۲۹]، و همچنین تری فوسزن [۳۰]، به عنوان فعال کننده کربوکسیلیک اسید استفاده نموده اند. اگر واکنش بین یک آسیل کلرید و یک ایمین آروماتیک در مایعات یونی و در حضور $Yb(OTf)_2$ انجام شود، افزودن باز برای انجام واکنش ضروری نیست. در این صورت به مقدار قابل توجهی، ایزومری ترانس حاصل می گردد [۳۱]. همچنین، در یک پژوهش سنتز بتا-لاکتام بدون حضور حلال، تحت تابش مایکروویو نیز گزارش داده شده است [۳۲].



شکل ۳: واکنش استودینگر بین کتن و ایمین

۳-۳- مکانیسم و شیمی فضایی واکنش استودینگر

بهترین توصیف کیفی از مکانیسم واکنش استودینگر توسط هگدوس ارائه گردید [۳۳]. این نظریه پیشنهاد می کند که که ایمین،

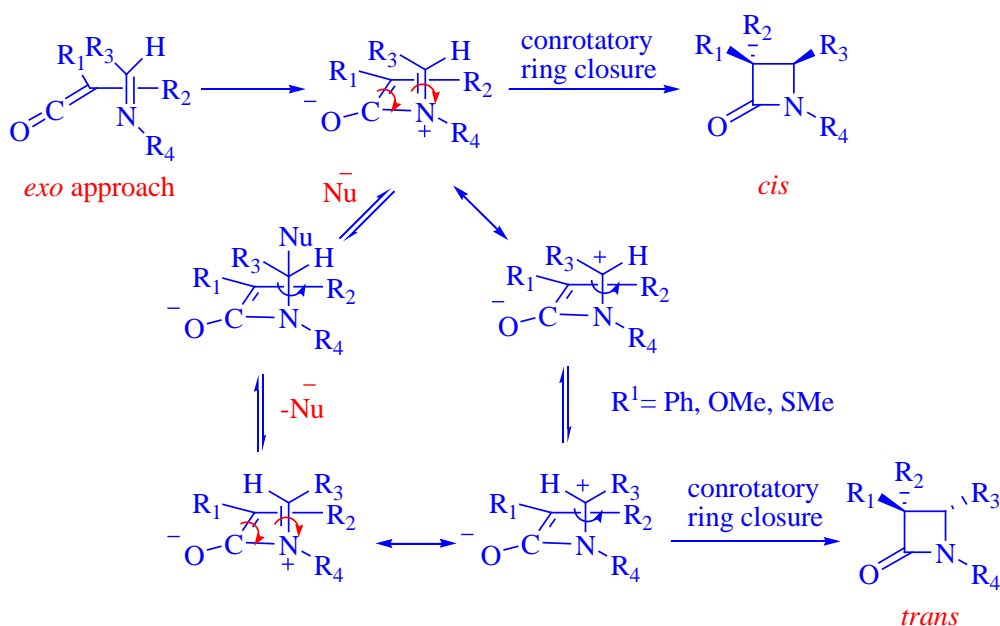
اگرزو را به عنوان مسیر برتر پیشنهاد داده است. در واقع، استخلاف الکترون دهنده بر روی کتن و استخلاف های الکترون کشنده بر روی ایمین، بسته شدن مستقیم حلقه را تسریع می کنند که منجر به تشکیل ایزومری سیس-بتا-لاکتام می شود. از طرفی، استخلاف الکترون کشنده بر روی کتن و استخلاف های الکترون دهنده بر روی ایمین، بسته شدن مستقیم حلقه را کند کرده و ایزومریزاسیون را تسریع می کنند که در نهایت منجر به تشکیل ترانس-بتا-لاکتام می گردد [۳۵]. عامل موثر دیگر بر فضا گزینی واکنش، حلال می باشد، به طوریکه حلال های غیرقطبی تشکیل ایزومری سیس را تسریع می بخشد و حلال های قطبی ایزومری ترانس را ایجاد می کنند. همچنین، نحوه تشکیل کتن و ترتیب افزودن معرف ها نیز بر استریوشیمی واکنش تأثیر می گذارد [۳۶]. به علاوه، برهم کنش های π - π بین کتن و ایمین و دمای واکنش، عوامل تأثیر گذار دیگر بر شیمی فضایی محصول می باشند [۳۷].

۴- مروری بر خواص بیولوژیک بتا-لاکتام ها

در میان ترکیبات هترو سیکل، بتا-لاکتام به عنوان اسکلت اصلی در طراحی بسیاری از آنتی بیوتیک ها انتخاب شده است. به عبارتی شناخته شده ترین خصلت بیولوژیکی بتا-لاکتام ها خواص

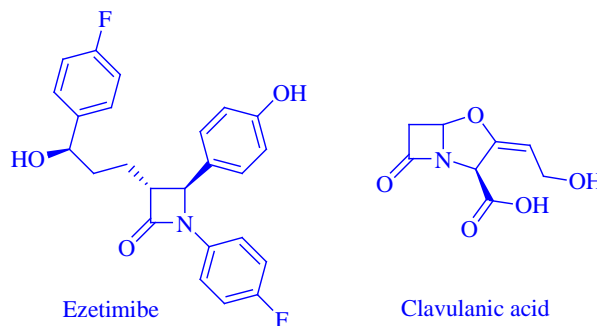
به عنوان هسته دوست، به پایین ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) گروه کربونیل کتن حمله می کند. حمله به سمت با ممانعت فضایی کمتر (مسیر اگرزو) اتفاق می افتد به طوری که صفحه ایمین عمود بر صفحه کتن باشد. در این مرحله حد واسطه زویتریونی ایجاد می گردد (شکل ۴). با چرخش همسوی حد واسطه، بتا-لاکتام سیس تولید می شود. هنگامی که استخلاف های روی کربن sp^2 ایمین بتوانند بار مثبت را پایدار کنند، واسطه زویتریونی ممکن است تحت ایزومریزاسیون قرار گیرد و بتا-لاکتام ترانس که پایدارتر است را تولید کند. ایزومریزاسیون واسطه زویتریونی می تواند با افزودن نوکلئوفیل به زویتریون و به دنبال آن چرخش و حذف رخ دهد. به علاوه ایمین های حلقوی، به دلیل تحت فشار بودن ایزومری سیس، معمولاً بتا-لاکتام هایی می دهند که شیمی فضایی ترانس دارند. محاسبات *ab initio* نیز، وجود واسطه زویتریونی و بسته شدن حلقه از طریق واکنش الکتروسیکلیک همسو را تأیید کرده است و به نظر می رسد مرحله تعیین کننده سرعت نیز همین باشد [۳۴].

مطالعه دیگر توسط شو و همکاران برای توجیه استریوشیمی واکنش صورت پذیرفت. این مطالعه با بازیابی نظریه هگدوس، به سینتیک تشکیل ایزومری سیس و ترانس پرداخته است. این مدل نیز حمله



شکل ۴: شیمی فضایی واکنش استودینگ

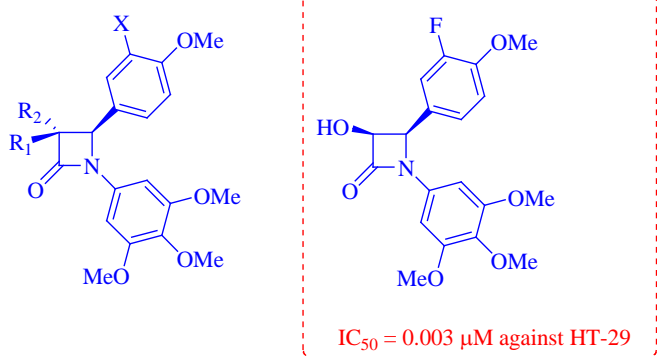
ضد باکتریایی آن هاست. امروزه طیف وسیعی از ترکیبات بتا-لاکتام با کاربردهای دارویی متنوع سنتز شده اند. به عنوان مثال، اسیدهای کلارولانیک (شکل ۵) بعنوان مهارکننده های بتا-لاکتاماز عمل کرده و از تیمایب (شکل ۵) یک داروی مهارکننده جذب کلسترول بوده و باعث کاهش چربی خون می گردد [۱۹ و ۲۵].



شکل ۵: ساختار داروهای بالینی با ساختار بتا-لاکتام

در سال ۲۰۲۰ دسته ای از مشتقات بتا-لاکتام (شکل ۶) سنتز شد و خصوصیت ضد تکثیر آن ها در برابر رده های سلولی سرطان روده بزرگ از سان (HT-۲۹) و سرطان پستان (MCF-۷) مورد بررسی قرار گرفت. حضور یک هیدروکسی در موقعیت ۳ بتا-لاکتام و مشتق فلوروفنیل در موقعیت ۴ حلقه، نتایج عالی در برابر سلول MCF-7 ($IC_{50} = 0.022 \mu M$) و سلول HT-۲۹ ($IC_{50} = 0.003 \mu M$) نشان دادند. جایگزین کردن فلئوئر با کلر، برم و ید باعث کاهش فعالیت در برابر رده ی سلول HT-۲۹ گردید، به طوریکه ترتیب فعالیت $Br > Cl > I$ مشاهده گردید. به نظر می رسد که حضور فلئوئر باعث بهبود خواص فارماکولوژی و فیزیوشیمیایی از قبیل پایداری متابولیک و افزایش چربی دوستی مولکول می گردد [۳۸].

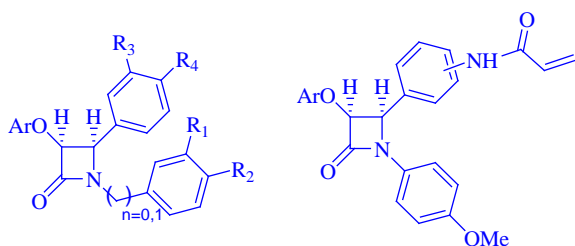
بررسی خصلت ضد باکتریایی بتا-لاکتام های تک حلقوی نشان داده شده در شکل ۷ مشخص نمود که جایگزین کردن گروه نفتیلوکسی به جای فنوکسی منجر به بهبود نتایج می گردد. به علاوه قرار دادن استخلاف کلر بر روی حلقه فنیل نیز نتایج مثبتی به همراه داشته است. ممکن است موقعیت فضایی نفتیلوکسی و گروه های دی کلروفنوکسی در موقعیت ۳ حلقه بتا-لاکتام مانع هیدرولیز بتا-لاکتام توسط برخی از پاتوژن ها گردد که تولید آنزیم بتا-لاکتاماز می کنند. به علاوه، زنجیره آلکیل بین متوکسی فنیل و حلقه بتا-لاکتام انعطاف پذیری و دسترسی به سایت فعال را



X = F, Cl, Br, I, CH₃, OH, H
R₁ = C₆H₅, OC₆H₅, Cl, C₂H₅, C₃H₅, H, OH, NH₂
R₂ = H, Cl

$IC_{50} = 0.003 \mu M$ against HT-29

شکل ۶: ساختار دسته ای از ترکیبات بتا-لاکتام با فعالیت ضد تکثیر

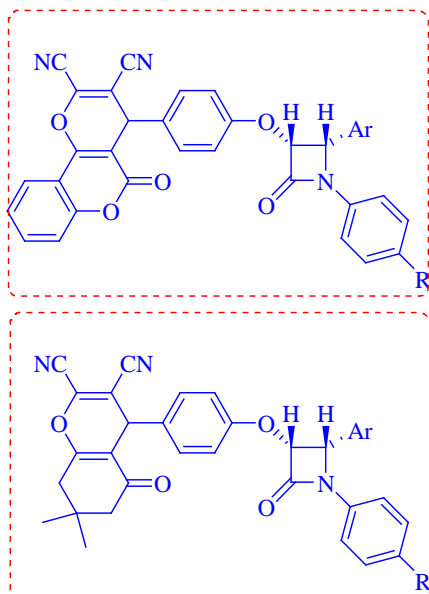


Ar = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, Naphth-2-yl
R₁, R₃ = H, NO₂
R₂ = H, OMe, OEt
R₄ = H, NO₂, Cl

شکل ۷: ساختار دسته ای از ترکیبات بتا-لاکتام با فعالیت ضد باکتری

افزایش داده و سبب افزایش خاصیت ضد باکتریایی گردیده است [۵].

مطالعات نشان داده است با استفاده از سیستمهای هیبریدی، جایی که هسته ی بتا-لاکتام با گروه های فعال زیستی دیگر ترکیب گردد، نتایج قابل توجهی بدست خواهد آمد. به عنوان مثال، طراحی ساختارهای هیبریدی بتا-لاکتام-مورفولین نشان داده شده در شکل ۸ منجر به بروز خواص قابل توجه ضد التهاب گردیده است. بعضی از این ترکیبات سنتز شده، خاصیت ضد التهاب قابل مقایسه و حتی بهتر از دگزامتازون از خود بروز داده اند. ترکیبات با حلقه آروماتیک در موقعیت ۳ بتا-لاکتام نسبت به گروه متوکسی در همان موقعیت، فعالیت ضد التهابی بهتری از خود نشان دادند. بهترین خصلت ضد التهابی مربوط به ترکیباتی بود که در موقعیت ۳ حلقه، دی کلروفنوکسی و نفتیلوکسی وجود داشت که این افزایش فعالیت، احتمالاً به دلیل خصلت چربی دوستی بهتر و برهمکنش فضایی بهتر با سایت فعال آنزیم می باشد. هم چنین، ترکیباتی که حلقه مورفولین آنها مستقیماً به نیتروژن حلقه بتا-لاکتام متصل بود،

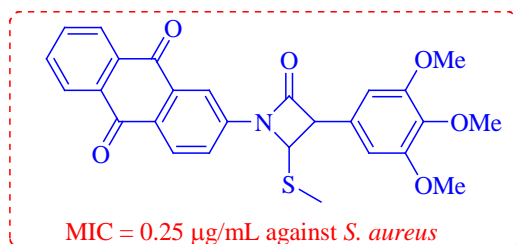


chromno β -lactam hybrids

شکل ۹: ساختار برخی هیبریدهای بتا-لاکتام-کرومن با فعالیت ضد التهاب و ضد سرطان

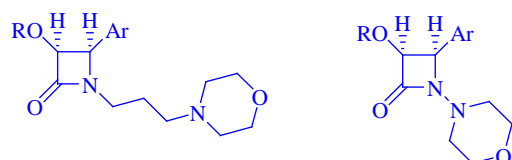
در سال ۲۰۲۰، یک سری از هیبریدهای بتا-لاکتام-آنتراکینون با خصلت ضد باکتری و ضد قارچ سنتز گردید. مطالعات نشان داد که حضور استخلاف تیو متیل در موقعیت ۳ و استخلاف ۴، ۵-تری متوکسی فنیل در موقعیت ۴ حلقه بتا-لاکتام (شکل ۱۰) میزان فعالیت را افزایش می دهد. بطوریکه این مشتق، در برابر سویه استافیلوکوکوس اورئوس، فعالیتی بیشتر از سیپروفلوکساسین نشان داد و فعالیت ضد قارچی آن علیه سویه کاندیدا آلبیکنس نیز برابر با سیکلوپیروکس بود. به علاوه، مشتقات آنتراکینون-بتا-لاکتام، حاوی گروه ۲-نفثو در موقعیت ۳ و استخلاف ۴-کلرو و ۴-متوکسی فنیل در موقعیت ۴ حلقه بتا-لاکتام فعالیت کمتری نشان دادند. اعتقاد بر این است که ممانعت فضایی باعث تضعیف برهمکنش های بین مولکولی می گردد [۶].

طراحی هیبریدهای مختلف بتا-لاکتام-پی پیرازین منجر به بروز



شکل ۱۰: ساختار هیبرید بتا-لاکتام-آنتراکینون با فعالیت ضد باکتری و ضد قارچ

خاصیت ضد التهابی بهتری از خود نشان دادند. به نظر می رسد حضور گروه های متیلن بین حلقه مورفولین و بتا-لاکتام باعث انعطاف پذیری بیشتر و کاهش برهم کنش با سایت فعال آنزیم می گردد. به علاوه مطالعه سمیت ترکیبات روی رده های سلولی Hep-G₂ به روش MTT نشان داد که این مشتقات بتا-لاکتام برای رده سلولی Hep-G₂ غیر سمی می باشند [۱۰].

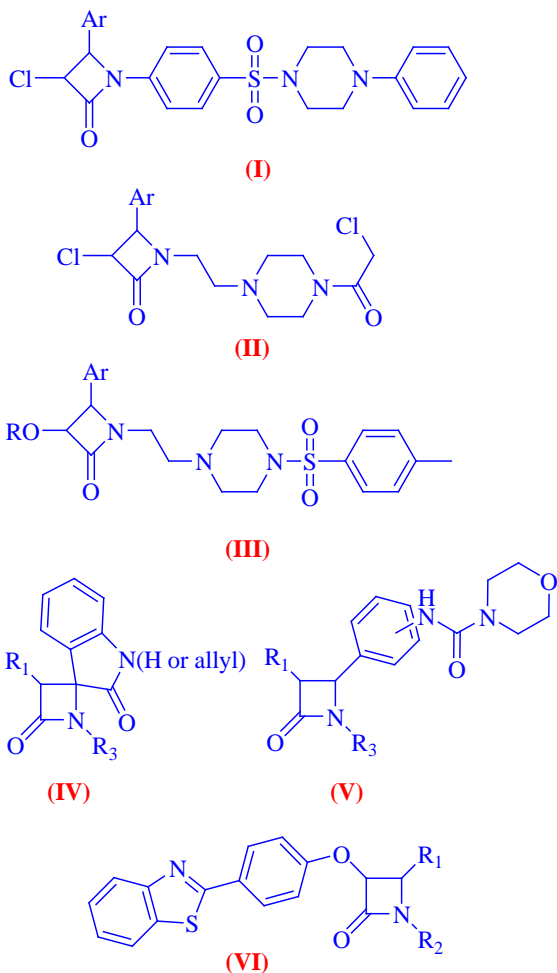


Ar = 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-CNC₆H₄
R = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, Naphthyl, CH₃

شکل ۸: ساختار برخی هیبریدهای بتا-لاکتام-مورفولین با فعالیت ضد التهاب

علاوه بر این، بتا-لاکتامهای تک حلقه ای حاوی مورفولین در موقعیت N^۱ حلقه، فعالیت ضد میکروبی در برابر قارچ های کاندیدا، آسپرژیلوس و میکروسپوروم و گونه های اپیدرموفیتون نشان داده اند. برخی از ترکیبات، به ویژه آنهایی که دارای گروه های فنوکسی بودند، فعالیت ضد قارچی قوی در غلظت های کمتر از ۸ میکروگرم در میلی لیتر از خود نشان دادند [۳۹].

سنتز هیبریدهای بتا-لاکتام-کرومن (شکل ۹) همراه با ارزیابی فعالیت های ضد التهابی و ضد سرطانی آن ها در سال ۲۰۱۹ صورت پذیرفت. طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه، حضور حلقه پارا-متوکسی فنیل، پارا-تولیل و پارا-کلرو فنیل در موقعیت N^۱ حلقه بتا-لاکتام، باعث افزایش خصلت ضد سرطانی در برابر رده سلولی سرطان روده بزرگ (SW۱۱۱۶) می شود. این در حالی بود که این مشتقات فعالیت کمتری در برابر رده سلولی HepG₂ نشان دادند. جایگزینی گروه پارا-کلروفنیل در موقعیت ۴ حلقه بتا-لاکتام با گروه پارا-نیترو فنیل، به طور قابل توجهی فعالیت ضد التهابی را کاهش داد. بر اساس مطالعات داکینگ مولکولی کاهش فعالیت ممکن است به دلیل برهمکنش ضعیف π - π بین حلقه بتا-لاکتام و سایت های فعال آنزیم باشد. مطالعات داکینگ مولکولی ترکیب فعال فعالیت چربی دوست بیشتری نسبت به سایر مشتقات نشان داد. بتا-لاکتام با بیشترین فعالیت ضد التهاب در این مطالعه، خصلت چربی دوست بیشتری نسبت به سایر مشتقات از خود نشان داد. از این رو، ترکیب با بیشترین برهمکنش با اسیدهای آمینه آبگریز بهترین فعالیت ضد التهابی را از خود نشان داد [۴۰].



شکل ۱۱: ساختار برخی هیبریدهای بتا-لاکتام- پی پیرازین، بتا-لاکتام-ایزاتین، بتا-لاکتام-مورفولین، و بنزوتیازول-بتا-لاکتام

۵- نتیجه گیری

امروزه طراحی، سنتز و کاربرد ترکیبات هتروسیکل مبتنی بر نیتروژن در پزشکی از اهمیت زیادی برخوردار است و تحقیقات صورت گرفته، مسیر را برای کشف داروهایی با کاربردهای بیولوژیکی مختلف فراهم کرده است. در حال حاضر، داروهای متعددی مورد استفاده بالینی قرار می گیرند که عوارض جانبی متعددی دارند و یا اینکه با موضوع مقاومت دارویی روبرو می باشند. بنابراین طراحی و ساخت داروهای جدید با خواص قابل توجه از اهمیت زیادی برخوردار است.

بتا-لاکتام ها از جمله ترکیبات هتروسیکل حاوی نیتروژن می باشند که پس از کشف پنی سیلین توجه محققین را به خود جلب نموده اند. این دسته از ترکیبات با فعالیت زیستی بسیار امیدوار کننده مانند خصلت ضد سرطان، ضد التهاب، ضد باکتری، ضد

خصلت ضد میکروبی [۴۱ و ۴۲]، ضد تومور [۴۳]، آنتی اکسیدان [۴۴] و غیره گردیده است. پاتل و میستری مجموعه ای از بتالاکتام ها (ساختار I در شکل ۱۱) حاوی قسمت پیرازین را سنتز کرده اند. مقایسه فعالیت ضد باکتریایی این ترکیبات با پنی سیلین و سولفانیل آمید نشان می دهد که این ترکیبات دارای فعالیت تقریباً مشابهی هستند [۴۱]. شینگید و باری نیز مشتقاتی از ۳-کلرو-۱-۲-۴- (کلرواستیل) پی پیرازین-۱-یل [اتیل] -۴-آریل آزتیدین-۲-ون (ساختار II در شکل ۱۱) با فعالیت ضد باکتری و ضد قارچی قابل توجه سنتز کرده اند [۴۲]. مشتقات هیبریدی با ساختار III (شکل ۱۱) خواص ضد باکتری و ضد التهاب قابل قبولی را از خود بروز داده اند. از آنجا که گروه نفتیل باعث افزایش خصلت چربی دوستی و بهبود برهم کنش با سایت فعال آنزیم می گردد، حضور گروه نفتیل در موقعیت ۴ حلقه بتا-لاکتام تاثیر مثبت بر روی خواص ضد التهابی، ضد باکتریایی و سمیت سلولی داشت. به علاوه اتصال گروه فنوکسی در موقعیت ۳ نسبت به گروه متوکسی، همراه با گروه آریل با استخلاف الکترون دهنده و نفتیل در موقعیت ۴ حلقه بتا-لاکتام، باعث بهبود نتایج ضد التهاب گردید [۴۵].

در سالهای اخیر، هیبریدهایی از بتا-لاکتام-ایزاتین (ساختار IV شکل ۱۱) [۷]، بتا-لاکتام-مورفولین (ساختار V شکل ۱۱) [۴۶]، و بنزوتیازول-بتا-لاکتام (ساختار VI شکل ۱۱) [۴۷] سنتز شده است و خصلت ضد مالاریایی و ضد باکتریایی آن ها مورد بررسی قرار گرفته است. در ترکیب IV حضور گروه کلر بر روی حلقه فنوکسی در موقعیت ۳ حلقه موقعیت منجر به تاثیر مثبت بر فعالیت ضد مالاریا گردید. نتایج نشان داد که نفتیلوکسی نیز در همان موقعیت سبب بهبود خصلت چربی دوستی فعالیت ضد مالاریایی می گردد، که موافق نتایج به دست آمده از مطالعه قبلی می باشد [۴۶]. به علاوه مشتقات متعدد تری آزول-بتا-لاکتام [۴۸] با خواص قابل توجه ضد مالاریایی سنتز گردیده اند. نتایج بدست آمده امیدوار کننده بوده است و محققان را به سمت طراحی های بهتر سوق می دهد.

همچنین، ترکیبات هیبریدی نفتالیمید-بتا-لاکتام [۱۶]، ایزاتین-بتا-لاکتام [۴۹] و ۱ و ۳-تری آزین-بتا-لاکتام [۱۱ و ۵۰] با خواص ضد سرطان، ضد تومور، ضد باکتری و آنتی اکسیدان سنتز شده اند و تحقیقات بر روی بهبود فعالیت این دسته از هیبرید ها در حال بررسی می باشد.

P. T. W. Cheng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 1939 (2008).

10. R. Heiran, S. Sepehri, A. Jarrahpour, C. Digiorgio, H. Douafer, J. M. Brunel, A. Gholami, E. Riazimontazer, and E. Turos, *Bioorg. Chem.* **102**, 104091 (2020).

11. S. Ranjbari, M. Behzadi, S. Sepehri, M. Dadkhah Aseman, A. Jarrahpour, M. Mohkam, Y. Ghasemi, A. Reza Akbarzadeh, S. Kianpour, Z. Atioğlu, N. Özdemir, M. Akkurt, S. Masoud Nabavizadeh, and E. Turos, *Bioorg. Med. Chem.* **28**, 115408 (2020).

12. E. M. Yimer, H. Z. Hishe, and K. B. Tuem, *Front. Neurosci.* **13**, (2019).

13. N. G. Alves, I. Bártolo, A. J. S. Alves, D. Fontinha, D. Francisco, S. M. M. Lopes, M. I. L. Soares, C. J. V. Simões, M. Prudêncio, N. Taveira, and T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Med. Chem.* **219**, 113439 (2021).

14. N. Arumugam, A. I. Almansour, R. S. Kumar, V. S. Krishna, D. Sriram, and R. Padmanaban, *Arab. J. Chem.* **14**, (2021).

15. M. Mittal, R. K. Goel, G. Bhargava, and M. P. Mahajan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, (2008).

16. N. Borazjani, M. Behzadi, M. Dadkhah Aseman, A. Jarrahpour, J. A. Rad, S. Kianpour, A. Iraj, S. M. Nabavizadeh, M. M. Ghanbari, G. Batta, and E. Turos, *Med. Chem. Res.* **29**, 1355 (2020).

17. Y. Wang, H. Zhang, W. Huang, J. Kong, J. Zhou, and B. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 1638 (2009).

18. Y. Aoyama, M. Uenaka, M. Kii, M. Tanaka, T. Konoike, Y. Hayasaki-Kajiwara, N. Naya, and M. Nakajima, *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 3065 (2001).

19. W. T. Han, A. K. Trehan, J. J. Kim Wright, M. E. Federici, S. M. Seiler, and N. A. Meanwell, *Bioorg. Med. Chem.* **3**, 1123 (1995).

20. N. E. Zhou, D. Guo, G. Thomas, A. V. N. Reddy, J. Kaleta, E. Purisima, R. Menard, R. G. Micetich, and R. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 139 (2003).

21. Y. U. Cebeci, H. Bayrak, and Y. Şirin, *Bioorg.*

قارچ، ضد سل، ضد دیابت، آنتی اکسیدان، ضد HIV و غیره گزینه مناسبی برای طراحی داروهای جدید می باشند. در دهه های اخیر، پیشرفت های زیادی در زمینه ی طراحی و سنتز این دسته از ترکیبات صورت پذیرفته است. حلقه زایی بتا-آمینو اسیدها، واکنش استودینگر، حلقه سازی کاتالیست شده به وسیله فلز، داخل شدن C-H به کاربن های دی آزو آمید و غیره از جمله روش های سنتز این دسته از ترکیبات پر کاربرد می باشد. در این مقاله به معرفی روش های سنتزی بتا-لاکتام ها، پیشرفت های صورت گرفته در طراحی ساختار های جدید و بررسی فعالیت زیستی برخی بتا-لاکتام های تک حلقه ای پرداخته شده است.

مراجع

1. P. D. Mehta, N. P. S. Sengar, and A. K. Pathak, *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 5541 (2010).

2. F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, and D. Häbich, *Angew. Chemie Int. Ed.* **45**, 5072 (2006).

3. Q. Kong and Y. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **35**, (2021).

4. H. F. Chambers and F. R. DeLeo, *Nat. Rev. Microbiol.* **7**, 629 (2009).

5. E. Riazimontazer, R. Heiran, A. Jarrahpour, A. Gholami, Z. Hashemi, and A. Kazemi, *ChemistrySelect* **7**, (2022).

6. M. Mohamadzadeh, M. Zarei, and M. Vessal, *Bioorg. Chem.* **95**, 103515 (2020).

7. A. Jarrahpour, Z. Jowkar, Z. Haghijoo, R. Heiran, J. A. Rad, V. Sinou, F. Rouvier, C. Latour, J. M. Brunel, and N. Özdemir, *Med. Chem. Res.* **31**, 1026 (2022).

8. A. Jarrahpour, E. Ebrahimi, V. Sinou, C. Latour, and J. M. Brunel, *Eur. J. Med. Chem.* **87**, 364 (2014).

9. W. Wang, P. Devasthale, D. Farrelly, L. Gu, T. Harrity, M. Cap, C. Chu, L. Kunselman, N. Morgan, R. Ponticello, R. Zebo, L. Zhang, K. Locke, J. Lippy, K. O'Malley, V. Hosagrahara, L. Zhang, P. Kadiyala, C. Chang, J. Muckelbauer, A. M. Doweyko, R. Zahler, D. Ryono, N. Hariharan, and

38. A. M. Malebari, D. Fayne, S. M. Nathwan, F. O'Connell, S. Noorani, B. Twamley, N. M. O'Boyle, J. O'Sullivan, D. M. Zisterer, and M. J. Meegan, *Eur. J. Med. Chem.* **189**, 112050 (2020).
39. A. Jarrahpour, M. Eskandari, K. Zomorodian, E. Barati, R. Ashori, M. Salehi Vaziri, and K. Pakshir, *Antiinfect. Agents Med. Chem.* **9**, 205 (2010).
40. N. Borazjani, S. Sepehri, M. Behzadi, A. Jarrahpour, J. A. Rad, M. Sasanipour, M. Mohkam, Y. Ghasemi, A. R. Akbarizadeh, C. Digiorgio, J. M. Brunel, M. M. Ghanbari, G. Batta, and E. Turos, *Eur. J. Med. Chem.* **179**, 389 (2019).
41. H. S. Patel and H. J. Mistry, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **179**, 1085 (2004).
42. S. G. Shingade and S. B. Bari, *Med. Chem. Res.* **22**, 699 (2013).
43. R. Khanam, R. Kumar, I. I. Hejazi, S. Shahabuddin, R. Meena, V. Jayant, P. Kumar, A. R. Bhat, and F. Athar, *Apoptosis* **23**, 113 (2018).
44. A. Mermer, H. Bayrak, Y. Şirin, M. Emirik, and N. Demirbaş, *J. Mol. Struct.* **1189**, 279 (2019).
45. R. Heiran, A. Jarrahpour, E. Riazimontazer, A. Gholami, A. Troudi, C. Digiorgio, J. M. Brunel, and E. Turos, *ChemistrySelect* **6**, 5313 (2021).
46. A. Jarrahpour, R. Heiran, V. Sinou, C. Latour, L. D. Bouktab, J. M. Brunel, J. Sheikh, and T. B. Hadda, *Iran. J. Pharm. Res.* **18**, 34 (2019).
47. M. Alborz, A. Jarrahpour, R. Pournajati, H. R. Karbalaee-Heidari, V. Sinou, C. Latour, J. M. Brunel, H. Sharghi, M. Aberi, E. Turos, and L. Wojtas, *Eur. J. Med. Chem.* **143**, 283 (2018).
48. A. Jarrahpour, M. Aye, J. A. Rad, S. Yousefinejad, V. Sinou, C. Latour, J. M. Brunel, and E. Turos, *J. Iran. Chem. Soc.* **15**, 1311 (2018).
49. M. Bashiri, A. Jarrahpour, S. M. Nabavizadeh, S. Karimian, B. Rastegari, E. Haddadi, and E. Turos, *Med. Chem. Res.* **30**, 258 (2021).
50. M. Bashiri, A. Jarrahpour, B. Rastegari, A. Iraj, C. Irajie, Z. Amirghofran, S. Malek-Hosseini, M. Motamedifar, M. Haddadi, K. Zomorodian, Z. Zareshahrabadi, and E. Turos, *Monatsh. Chem.* **151**, 821 (2020).
- Chem. **88**, (2019).
22. T. Dražić and M. Roje, *Chem. Heterocycl. Compd.* **53**, (2017).
23. M. Nishida, Y. Mine, S. Nonoyama, H. Kojo, S. Goto, and S. Kuwahara, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **30**, 917 (1977).
24. L. M. Lima, B. N. M. da Silva, G. Barbosa, and E. J. Barreiro, *Eur. J. Med. Chem.* **208**, (2020).
25. S. Hosseyni and A. Jarrahpour, *Org. Biomol. Chem.* **16**, 6840 (2018).
26. J. Escalante, M. A. González-Tototzin, J. Aviña, O. Muñoz-Muñiz, and E. Juaristi, *Tetrahedron* **57**, 1883 (2001).
27. L. Troisi, C. Granito, and E. Pindinelli, *Heterocyclic Scaffolds I. in Topics in Heterocyclic Chemistry (Springer, Berlin, Heidelberg. 2010)*, pp. 101–209.
28. C. Palomo, J. Aizpurua, I. Ganboa, and M. Oiarbide, *Curr. Med. Chem.* **11**, 1837 (2004).
29. A. Jarrahpour and M. Zarei, *Tetrahedron Lett.* **48**, 8712 (2007).
30. D. Krishnaswamy, V. . Govande, V. . Gumaste, B. . Bhawal, and A. R. A. . Deshmukh, *Tetrahedron* **58**, 2215 (2002).
31. R. Chen, B. Yang, and W. Su, *Synth. Commun.* **36**, 3167 (2006).
32. A. Dandia, R. Singh, and P. Sharma, *Heteroat. Chem.* **14**, 468 (2003).
33. L. S. Hegedus, J. Montgomery, Y. Narukawa, and D. C. Snustad, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 5784 (1991).
34. J. A. Sordo, J. Gonzalez, and T. L. Sordo, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 6249 (1992).
35. L. Jiao, Y. Liang, and J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 6060 (2006).
36. Y. Wang, Y. Liang, L. Jiao, D.-M. Du, and J. Xu, *J. Org. Chem.* **71**, 6983 (2006).
37. B. Li, Y. Wang, D.-M. Du, and J. Xu, *J. Org. Chem.* **72**, 990 (2007).

Survey on the synthesis, mechanism and biological activities of monocyclic β -lactam compounds

Roghayeh Heiran*

Estahban Higher Education Center, Shiraz University, Estahban, Iran

Abstract:

Nitrogen-based heterocycles have a prominent position in medicinal chemistry, and more than 75% of drugs approved by the FDA are nitrogen-containing heterocycles. β -lactams are nitrogen-containing heterocyclic compounds and are known as the core of penicillin antibiotics. Since the discovery of the structure of penicillin, several strategies have been introduced for synthesis of this group of compounds. In this regard, extensive studies have been developed on the stereoselectivity of synthetic methods. In recent years, in order to obtain compounds with specific biological activities, many researchers have studied the synthesis and modification of β -lactam ring. In addition to antibacterial activity, this group of compounds has shown many other activities such as antifungal, anti-malarial, anti-inflammatory, anticancer, etc. In addition, they are also known as cholesterol absorption inhibitors and enzyme inhibitors. It is generally believed that the activity of this group of compounds is related to the chemical activity of the β -lactam ring and the substitutions on this ring. In this review article, different kinds of synthetic methods and biological activities of synthesized monobactams, especially in the last 10 years have been discussed.

Keywords: 2-Azetidinone, Biological activity, Synthesis, Staudinger.