

## سنتز ناجور حلقه ها بر پایه ی کتن آمینال: یک مرور نظام مند

اعظم مؤذنی بیستگانی، عبدالحمید دهقانی، لیلا مرادی\*

گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان

**چکیده:** ناجور حلقه ها نقش بسیار مهمی هم در کشف حیات و هم در کشف دارو دارند، و به ویژه تعداد زیادی مولکول های سنتزی بر اساس این ساختارها با پتانسیل بالایی در شیمی دارویی گزارش شده است. ناجور حلقه های چند عاملی کوچک، اغلب در فارماکوفورها یافت می شوند و نقش مهمی در کشف دارو دارند. ناجور حلقه های کتن آمینال بلوک های ساختمانی چند کاره برای سنتز انواع ترکیب های ناجور حلقه و ناجور حلقه های جوش خورده هستند. آنالوگ های حاوی نیتروژن دو حلقه ای، سه حلقه ای و چهار حلقه ای با اسکلت کتن آمینال به طور گسترده در داروهای طبیعی و سنتزی وجود دارند. در سال های اخیر، پیشرفت قابل توجهی در شیمی کتن آمینال ها صورت گرفته است. برای درک و تسلط بر خواص واکنش کتن آمینال و سنتز سایر ناجور حلقه های جوش خورده جدید، بررسی کتن آمینال ها بسیار مهم و ضروری است. این بررسی، مشارکت های مربوطه را با توجه به توسعه و کاربردهای کتن آمینال، که بر اساس نوع واکنش و نوع محصول های سنتزی طبقه بندی شده اند، پوشش می دهد.

**واژگان کلیدی:** ترکیب های ناجور حلقه نیتروژن دار، کتن آمینال، ترکیب های ناجور حلقه جوش خورده، شیمی دارویی، فارماکوفور

*l\_moradi@kashanu.ac.ir*

سازی اطلاعات، پلاستیک ها، حلال ها، آنتی اکسیدان ها و شتاب دهنده های ولکانیزاسیون اشاره نمود. در نهایت، به عنوان یک علم کاربردی، شیمی ناجور حلقه منبعی پایان ناپذیر از ترکیب های جدید است. تعداد زیادی از ناجور حلقه های حاوی کربن، هیدروژن و هترواتم ها را می توان طراحی کرد که ترکیب هایی با متنوع ترین خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی را ارائه دهند. در واقع، در پایگاه داده CMC، بیش از ۶۷ درصد از ترکیب های فهرست شده حاوی حلقه های ناجور حلقه هستند و ناجور حلقه های غیر آروماتیک دو برابر فراوان تر از هتروآروماتیک ها هستند. بنابراین درک اینکه چرا هم توسعه روش های جدید و هم استقرار استراتژیک روش های شناخته شده برای سنتز ترکیب های ناجور حلقه پیچیده همچنان به پیشبرد حوزه شیمی آلی سنتزی ادامه می دهد، آسان است [۱-۷]. شیمی دانان آلی تلاش های گسترده ای برای تولید ترکیب های ناجور حلقه با توسعه تبدیل های سنتزی جدید و کارآمد انجام داده

### ۱- مقدمه

کتن آمینال ها دسته ای از ترکیبات ناجور حلقه هستند که به دلیل خواص دارویی و زیستی از جمله ترکیب های مهم به شمار می آیند. ناجور حلقه ها، همان طور که از نام آن ها مشخص است، ترکیب های حلقوی حاوی یک یا چند هترواتم مانند N، O، S، P، Si، B و Se هستند. ناجور حلقه ها بزرگترین بخش شیمی آلی کلاسیک را تشکیل می دهند. علاوه بر این، آن ها نه تنها از نظر بیولوژیکی و صنعتی، بلکه برای عملکرد هر جامعه انسانی توسعه یافته نیز اهمیت زیادی دارند. مشارکت آن ها در طیف وسیعی از زمینه ها را نمی توان دست کم گرفت. از دیگر کاربردهای عملی مهم ناجور حلقه ها می توان به استفاده آن ها در افزودنی ها و اصلاح کننده ها در طیف گسترده ای از صنایع از جمله لوازم آرایشی، ذخیره

اند. در میان تبدیل های سنتزی جدید، واکنش های تراکمی حلقوی یکی از جذاب ترین روش ها برای سنتز ترکیب های ناجورحلقه هستند و نیاز به بهبود واکنش های تراکمی حلقوی بسیار مطلوب است [۸-۱۳].

## ۲- تاریخچه شیمی ناجورحلقه

تاریخچه شیمی ناجورحلقه در دهه ۱۸۰۰ میلادی و همگام با توسعه شیمی آلی آغاز شد. برخی از تحولات قابل توجه شامل موارد زیر است. در سال ۱۸۱۸، بروگناتلی، آلوکسان<sup>۱</sup> را از اوریک اسید جدا کرد. دوبراینر در سال ۱۸۳۲ سنتز فورفورال<sup>۲</sup> را از طریق تصفیه نشاسته با سولفوریک اسید گزارش کرد. در سال ۱۸۳۴ رانژ با تقطیر خشک استخوان، پیرویل "روغن آتشین" را به دست آورد. اندرسون شیمیدان اسکاتلندی در سال ۱۸۴۶، پیکولین<sup>۳</sup> را از قطران زغال سنگ جداسازی کرد. در سال ۱۹۰۶، فریدلندر رنگ نیلی را تهیه کرد و به شیمی سنتزی اجازه داد تا یک صنعت بزرگ کشاورزی را جایگزین کند. در سال ۱۹۳۶، تریس مشتق های کلروفیل را از نفت خام جدا کرد و منشا بیولوژیکی نفت را توضیح داد. در سال ۱۹۵۱، قوانین چارگاف شرح داده شد و نقش ترکیب های ناجورحلقه (پورین ها و پیریمیدین ها) را در کد ژنتیکی برجسته کرد. پس از این کشفیات، شیمی ترکیب های ناجورحلقه مورد توجه بسیاری از شیمیدانان، فیزیکدانان و زیست شناسان قرار گرفت [۱۴-۱۷].

## ۳- اهمیت ترکیب های ناجورحلقه در زندگی

### روزمره

اهمیت ناجورحلقه ها در زندگی، دو قرن پیش با جداسازی آلکالوئیدهایی مانند مورفین از دانه های خشخاش، کینین از پوست درخت سینچونا<sup>۴</sup> و کمپتوتسین<sup>۵</sup> از درخت شادی چینی شناخته شد. امروزه ناجورحلقه ها در زمینه های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی متعددی مانند فتوسنتز، اسیدهای آمینه، بازهای DNA، ویتامین ها، انتقال دهنده های عصبی درون زا و غیره یافت می شوند. برای مثال، کلروفیل یک پورفیرین (ترامر پیرویل) است که اتم منیزیم را احاطه کرده است، در واقع کلروفیل مولکولی است که نور خورشید

را جذب می کند و وظیفه آن، نورساخت (فتوسنتز) است یعنی دی اکسید کربن را با آب به دست آمده ترکیب و قند و اکسیژن می سازد یا به طور ساده تر گیاه را قادر می سازد از نور خورشید انرژی کسب کند. این فرایند که به عنوان فتوسنتز شناخته می شود، پایه ای برای حفظ فرایندهای زندگی همه گیاهان است. از سوی دیگر، هم از یک حلقه پورفیرین تشکیل شده است که یک اتم آهن را احاطه کرده است. بیشتر کلروفیل ها تحت عنوان کلرین ها طبقه بندی می شوند که از انواع احیا شده ناجور حلقه پورفیرین ها هستند. آن ها یک مسیر بیوستنز مشترک با پورفیرین ها، از جمله وجود پیش ساز یوروپورفیرینون III دارند. کلروفیل به انجام کار هموگلوبین در هنگام مصرف کمک می کند. کلروفیل بهبود سلامت گردش خون، پاکسازی بدن، افزایش تعداد گلبول های قرمز و در نتیجه افزایش اکسیژن در سراسر بدن می شود، به عبارت دیگر، کلروفیل به ساخت هموگلوبین کمک می کند. ترکیب های ناجورحلقه در ساختار برخی از آمینواسیدها وجود دارند برای مثال هیستیدین دارای یک حلقه ایمیدازول است، تربیتوفان ایندول دارد و پرولین دارای یک پیرولیدین است [۱۸-۲۳].

## ۴- اهمیت ناجورحلقه ها در کشف دارو

به طور کلی، ناجورحلقه ها نقش بسیار مهمی هم در کشف حیات و هم در کشف دارو دارند. به ویژه تعداد زیادی مولکول سنتزی بر اساس این ساختارها با پتانسیل بالایی در شیمی دارویی گزارش شده است. رایج ترین ناجورحلقه ها آن هایی هستند که حلقه های پنج یا شش عضوی دارند و حاوی هترواتم های نیتروژن (N)، اکسیژن (O) یا گوگرد (S) هستند. داروهای حاوی ناجورحلقه در تمام زمینه های درمانی از جمله بیماری های قلبی عروقی و متابولیک، سیستم عصبی مرکزی (CNS)، داروهای ضد سرطان، ضد التهاب، ضد زخم، ضد عفونی و غیره یافت می شوند. تعداد زیادی از ترکیب های ناجورحلقه سنتزی مانند پیریمیدین ها، پیرویل، پیرولیدین، فوران، تیوفن، پیریدین، پیریدین و تiazول فعالیت بیولوژیکی قابل توجهی از خود نشان می دهند [۲۴-۲۸]. در این میان، ایندول، ایندولین، پیریدین و پیریمیدین مورد توجه زیادی قرار دارند. ناجورحلقه ها نقش برجسته ای در میان داروهای ایفا کرده اند، زیرا در

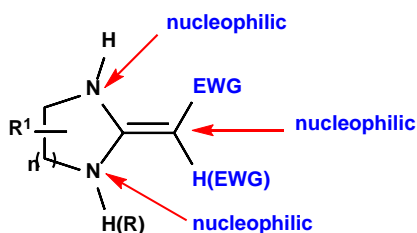
<sup>4</sup> Cinchona barks

<sup>5</sup> Camptothecin

<sup>1</sup> Alloxan

<sup>2</sup> Furfural

<sup>3</sup> Picoline



$n = 1, 2, 3$ ;  $R^1 = H, \text{ alkyl, aryl}$   
 EWG =  $\text{CO}_2R, \text{ COR, NO}_2, \text{ CN, etc.}$

شما تیک ۱. ساختار عمومی ناجورحلقه های کتن آمینال.

"فشار-کشش" بسیار قطبی شده به دلیل اثر مزدوج پیوند دوگانه کربن-کربن با گروه های آمینوی الکترون دهنده و گروه کشنده ی الکترون (EWG=COR) را نشان می دهند [۳۷]. در نتیجه، هسته دوستی در کربن آلفا، تحت شرایط خنثی بیشتر از اتم های نیتروژن است. از آن جایی که کربن آلفا و یک گروه آمینو ثانویه می توانند در واکنش با دو الکترون دوست شرکت کنند، ناجور حلقه های کتن آمینال به عنوان معرف های حاوی دو هسته دوست برای سنتز انواع ترکیب های ناجورحلقه جوش خورده مورد استفاده قرار می گیرند. ترکیب های حاوی مراکز الکترون دوست مانند اتیل برمواستات، ترکیب های کربونیل غیر اشباع، کتو استرها و ترکیب های کربونیل فعال با موفقیت برای سنتز ناجورحلقه های جوش خورده گزارش شده اند [۳۸-۳۹]. سنتز ناجور حلقه های کتن آمینال مورد توجه شیمیدانان آلی واقع شده است چرا که این ترکیبات واسطه های مهمی برای سنتز طیف گسترده ای از ناجورحلقه های جدید و ناجور حلقه های فیوز شده هستند. شما تیک ۲ واکنش استوفنون و دی آمین مربوطه را نشان می دهد که هدف آن ارائه یک نمای کلی از سنتز کتن آمینال هاست [۴۰-۴۴].

ساختارهای ناجورحلقه جوش خورده (کتن آمینال ها) در فارماکوفورها یافت می شوند و نقش مهمی در پوشش دارو و در سایر زمینه های مرتبط با ترکیب های زیست فعال ایفا می کنند. برای مثال به عنوان عوامل ضد تومور، علف کش ها، آفت کش ها، به عنوان مهارکننده های مایکوباکتریوم توپر توپر کلوزیس<sup>۲</sup> کاربرد دارند. ناجور حلقه های مبتنی بر نیتروژن در طراحی داروهای ضد تومور بسیار ارزشمند هستند و تقریباً سه چهارم داروهای ضد تومور هتروسیکلیک که از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۵ توسط FDA<sup>۳</sup> تایید شده

تداوم، تکثیر و تکامل حیات در اشکال مولکولی مانند نوکلئوتیدها، کربوهیدرات ها، هم و اسیدهای آمینه ضروری بوده اند. اکثر محصول های دارویی که محصول های طبیعی با فعالیت بیولوژیکی را نشان می دهند، ناجورحلقه هستند. بیشتر ترکیب های ناجورحلقه سنتزی به عنوان دارو عمل می کنند و به عنوان عوامل ضد تشنج، خواب آور، ضد سرطان، ضد عفونی کننده، آنتی هیستامین، ضد ویروس و ضد تومور استفاده می شوند. هر سال تعداد زیادی از داروهای ناجورحلقه در نشریه های دارویی معرفی می شوند که این ساختارها ممکن است شامل حلقه های آروماتیک ساده یا حلقه های غیر آروماتیک باشند. میزان خواص فیزیوشیمیایی این ناجور حلقه ها تابع اندازه و نوع ساختارهای حلقه، همراه با گروه های مؤثر استخلاف شده به داربست مولکول مادر است. ناجورحلقه های کوچک، که به ویژه، به عنوان داربست های مولکولی صلب استفاده می شوند، از نظر بیولوژیکی بسیار جالب هستند. بیشتر پیشرفت های قابل توجه در برابر بیماری با طراحی و آزمایش ساختارهای جدید، که اغلب مشتق های هتروآروماتیک هستند، حاصل شده است. علاوه بر این، تعدادی از آفت کش ها، آنتی بیوتیک ها، آلكالوئیدها و گلیکوزیدهای قلبی، محصول های طبیعی ناجورحلقه هستند که برای سلامت انسان و حیوانات اهمیت زیادی دارند. بنابراین، پژوهش گران به دنبال طراحی و تولید بهتر داروها، آفت کش ها، حشره کش ها، موش کش ها، و علف کش ها بر اساس مدل های طبیعی هستند. این ترکیب ها نقش عمده ای در فرایندهای بیوشیمیایی دارند [۲۹-۳۵].

## ۵- کتن آمینال

ناجور حلقه های کتن آمینال، به عنوان حلقه های ۱، ۱-ان دی آمین نیز شناخته می شوند، که با فرمول و ویژگی های ساختاری نشان داده شده در شما تیک ۱، می توانند به عنوان حد واسطه های مفید و متنوع در سنتز ناجورحلقه های مختلف معرفی شوند [۳۶].

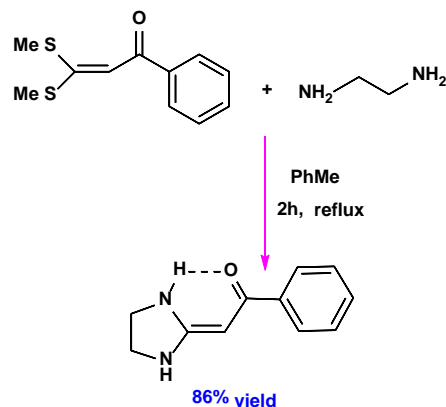
کتن آمینال ها دارای چهار جایگاه (O6, C3, N5, N1) هسته دوست هستند. در نتیجه معمولاً به عنوان بلوک های ساختاری ناحیه گزین استفاده می شوند و به همین دلیل، یک کنش متقابل

<sup>3</sup> Food and Drug Administration

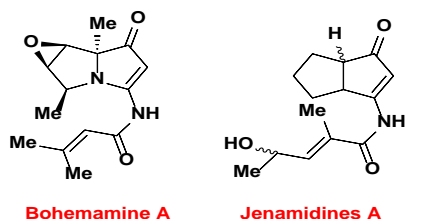
<sup>1</sup> Cardiac glycosides

<sup>2</sup> Mycobacterium tuberculosis

است را شامل می شوند که توانایی خود را برای القای مرگ سلولی در تعدادی از رده های سلولی تومور نشان داده اند. شماتیک ۳ داروهای ضد تومور با اسکلت کتن آمینال را نشان می دهد [۳۷].

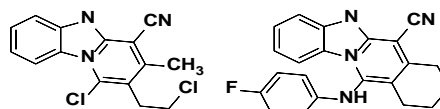


شماتیک ۲. سنتز ناجور حلقه کتن آمینال.



Bohemamine A

Jenamidines A



NSC 649900

NSC 682011

شماتیک ۳. داروهای ضد تومور با اسکلت کتن آمینال.

## ۶- واکنش های کتن آمینال

در این مقاله، کتن آمینال ها بر اساس نوع واکنش و محصول های حاصل از واکنش دسته بندی و بررسی خواهند شد (جدول ۱).

### ۶-۱- واکنش های ناحیه گزینی

یک کتن آمینال همیشه در شرایط خنثی از اتم کربن آلفا تحت واکنش هسته دوستی قرار می گیرد، بنابراین با بهینه سازی مناسب شرایط واکنش، نیتروژن یا اکسیژن (COR=EWG) برای حمله هسته دوستی (نسبت به کربن آلفا) در اولویت قرار می گیرند. ناجور حلقه های کتن آمینال می توانند تحت آلکیل دار شدن و یا آسیل

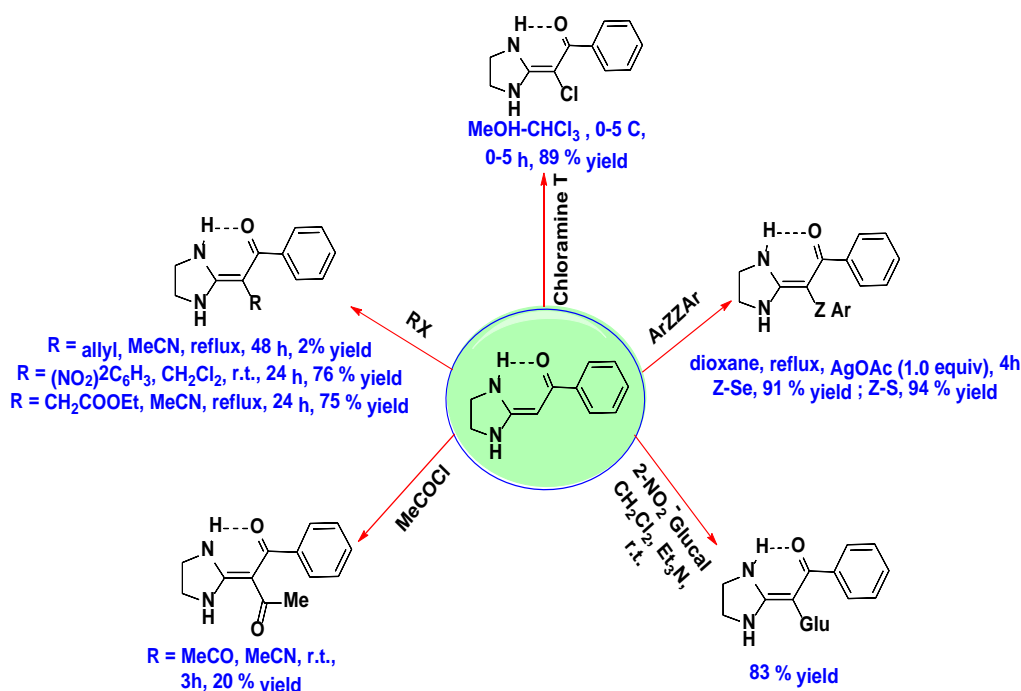
دار شدن ناحیه گزین قرار گیرند [۴۴-۴۶].

جدول ۱. بررسی کتن آمینال ها بر اساس نوع واکنش

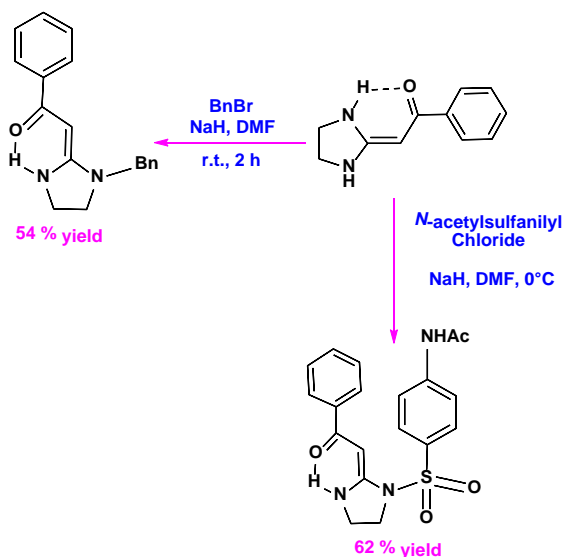
نوع واکنش	زیر مجموعه
۱	واکنش های ناحیه گزینی
	- واکنش های ناحیه گزینی از طریق نیتروژن
	- واکنش های ناحیه گزینی از طریق اکسیژن
۲	واکنش های آزا-ان
	- با ترکیب های $\alpha, \beta$ - غیراشباع:
	* ترکیب های $\alpha, \beta$ - استر غیر اشباع
	* ترکیب های $\alpha, \beta$ - انیدرید غیر اشباع
	* ترکیب های $\alpha, \beta$ - آلدئید و کتون غیر اشباع
	* ترکیب های $\alpha, \beta$ - سیانو غیر اشباع
	* واکنش های چند جزئی متفرقه ترکیب های $\alpha, \beta$ - غیر اشباع
	- با آلدئیدها و کتون ها
	- با آریل ها
	- با آزو استرها
۳	واکنش با ۱، ۳-
	- با نیتریل ایمین ها
	- با اکسیدهای نیتریل
	- با آزیدها
۴	واکنش های متفرقه

### ۱-۱-۶- واکنش های ناحیه گزین از طریق کربن آلفا

با توجه به چگالی الکترونی بالای کربن آلفا، اهداف واکنش های جایگزینی روی کربن آلفا با گزینش پذیری بالا از طریق آلکیل دار شدن، آسیل دار شدن، گلیکوز دار شدن، هالوژن دار شدن، آریل تیو، و فنیل سلنیل دار شدن به دست آمده اند (شماتیک ۴). این معرف ها هالوآلکان ها، آسیل کلرایدها، پیش سازهای ایزوتیوسیانات، گلوکوپیرانوزیل برومیدها،  $N$ -برمو بوتان ایمید یا دی آریل دی کالکوژنیدها در شرایط خنثی یا قلیایی ضعیف هستند [۴۵-۴۹].



شمتیک ۴. واکنش های ناحیه گزین از طریق کربن آلفا.



شمتیک ۵: واکنش های ناحیه گزین از طریق کربن نیتروژن.

در کار مشابه، زو و همکاران توانستند مجموعه ای از محصول های C-بنزیله شده را از کتن آمینال (۱) و اتیل-۲-(برومومتیل) بنزوات (۲) در حلال استونیتریل و در شرایط بازروانی سنتز کنند (شمتیک ۷). در ادامه، تاثیر اندازه حلقه ناجور حلقه کتن آمینالها ( $n = 1, 2, 3$ ) بر واکنش مورد بررسی قرار گرفت. واکنش بین کتن آمینال های پنج عضوی ( $n = 1$ ) و اتیل-۲-(برومومتیل) بنزوات (۲) در حلال استونیتریل در شرایط بازروانی به طور موثر منجر به تولید ترکیب های C-بنزیله شده (۳) که با پتاسیم هیدروکسید اتانولی اصلاح

### ۶-۱-۲- واکنش ناحیه گزین از طریق نیتروژن

در سال ۱۹۹۵ وانگ و همکاران گزارش کردند کتن آمینال ها می توانند تحت واکنش های ناحیه گزینی از طریق نیتروژن قرار گیرند تا محصول های N-بنزیله شده حاصل از واکنش کتن آمینال و بنزیل برماید و همچنین محصول های N-سولفونه شده حاصل از واکنش کتن آمینال و N-استیل سولفنیل کلراید را تحت شرایط قلیایی قوی مانند سدیم هیدرید ایجاد کنند (شمتیک ۵) [۵۱-۵۰].

در نتیجه ی هسته دوستی بیشتر اتم کربن آلفا نسبت به اتم نیتروژن، واکنش بین مشتق های کتن آمینال و بنزیل کلراید در حلال استونیتریل تحت شرایط بازروانی و در محیط قلیایی، محصول های C-بنزیله شده را در بازده متوسط تا خوب (۷۹-۴۲٪) تشکیل می دهند. با این حال، در حضور سدیم هیدرید و حلال دی متیل فرمامید، کتن آمینال و بنزیل کلرید محصول a را با بازده متوسط (۷۳-۴۵٪) تشکیل می دهد، بدون اینکه هیچ محصول دیگری شناسایی شود. باز قوی سدیم هیدرید می تواند یک پروتون را از کتن آمینال بگیرد تا به عنوان یک عامل هسته دوست به بنزیل کلرید حمله می کند و محصول b را فراهم می کند (شمتیک ۶) [۵۰ و ۴۷].

هوانگ و همکاران در سال ۱۹۹۶ گزارش کردند، که واکنش های بین کتن آمینال و اسید کلریدها به سرعت، اما با ناحیه گزینی ضعیف انجام می شود. برای مثال، کتن آمینال با پروپیونیل کلرید در حلال استونیتریل در دمای اتاق واکنش داده و دو محصول مونو-N و C- آسیله شده را به نسبت های ۱:۴ تا ۱:۱ تولید می کند (شماتیک ۸).

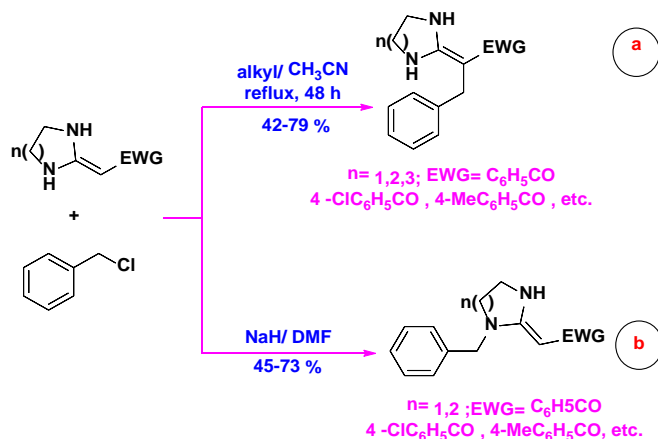
کارهای زیادی برای بهبود ناحیه گزینی انجام شده است. همان گروه روشی دیگر را برای افزایش نسبت محصولات N-آسیله شده (با استفاده از سدیم هیدرید) در حالی که از تشکیل محصول های C-آسیله شده اجتناب می کند، توسعه دادند. با این حال، در حضور جیوه سیانید و تری اتیل آمین، نسبت محصولات C-آسیله شده افزایش یافت [۵۳].

### ۶-۱-۳- واکنش های ناحیه گزین از طریق اکسیژن

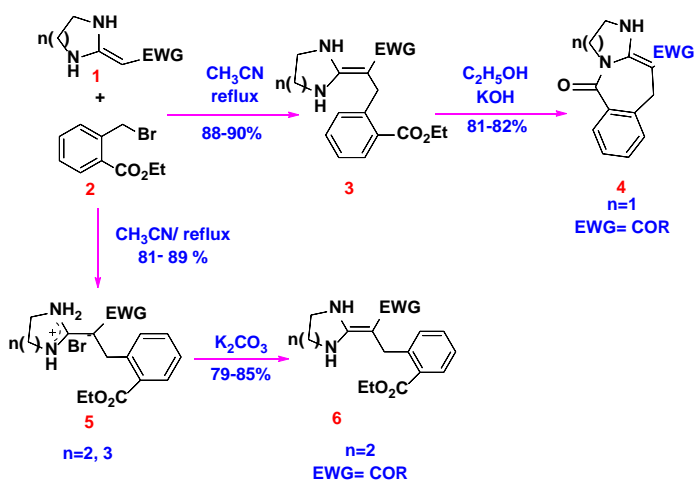
گروه هوانگ سنتز ناحیه گزین O-گالاکتوزیدها را بررسی کردند (شماتیک ۹). کتن آمینال دارای استخلاف بنزوئیل با ۲،۳،۴،۶-تترا-O-استیل-آلفا-D-گالاکتوپیرانوزیل برماید در حضور کلسیم هیدرید واکنش داد تا ترکیب کتن آمینال استخلاف دار شده با بنزوئیل-O-گالاکتوزید را با پیکربندی Z به وجود آورد. با این حال، در حضور جیوه سیانید، کتن آمینال با ۲،۳،۴،۶-تترا-O-استیل-α-D-گالاکتوپیرانوزیل برماید واکنش داد تا ترکیب کتن آمینال استخلاف دار شده با بنزوئیل O-گالاکتوزید را با پیکربندی E را ایجاد کند [۵۱-۵۲].

### ۶-۲- واکنش های آز-ان

پس از مطالعه نظام مند واکنش های بین ناجور حلقه های کتن آمینال استخلاف دار شده با متیل و ترکیب های α، β- غیراشباع،

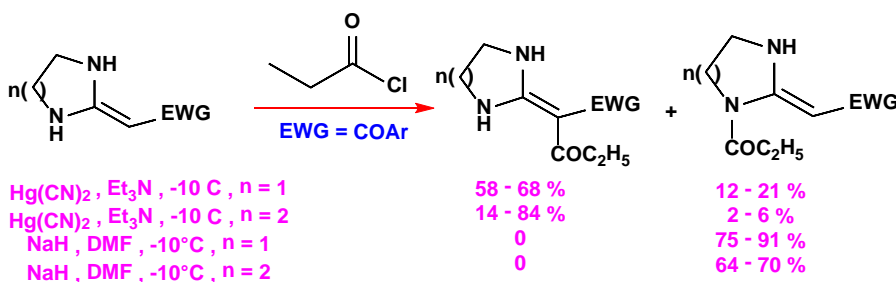


شماتیک ۶ آلکیل دار شدن ناحیه گزین کتن آمینال ها.



شماتیک ۷. واکنش ناحیه گزینی C-بنزیل دار شدن کتن آمینال ها.

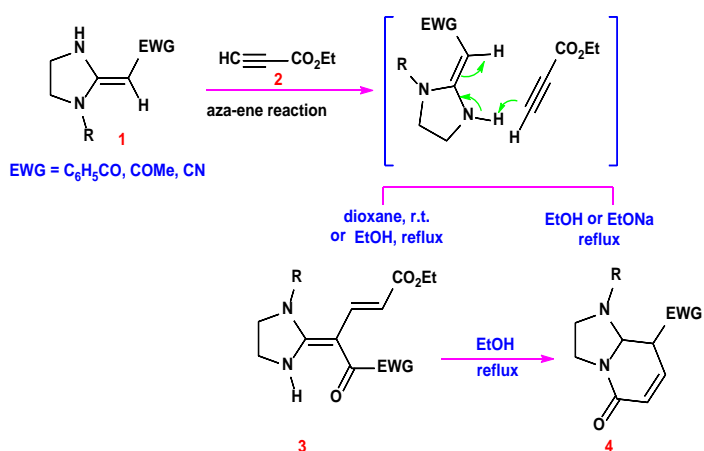
شد تا محصول های ناجور حلقه جوش خورده آزیپنون (۴) را تشکیل دهد. با این حال، کتن آمینال های شش و هفت عضوی (n = ۱، 2، 3)، تحت واکنش های C-بنزیل دار شدن کاملاً ناحیه گزین قرار گرفتند تا نمک های آمیدینیم پروتونه شده (۵) را تولید کنند. نمک های شش عضوی (۵) را می توان با محلول پتاسیم کربنات اشباع اصلاح کرد تا به محصول های نهایی (۶) تبدیل شود، با این حال، هفت عضوی ها نمی توانند تبدیل شوند [۵۲].



شماتیک ۸ آسیل دار شدن ناحیه گزین کتن آمینال ها.



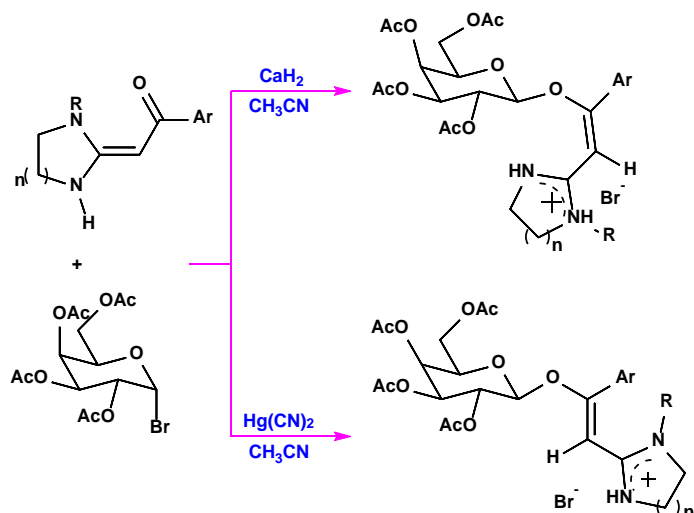
ایجاد می کند. با این حال، وقتی یک گروه متیل یا بنزیل روی نیتروژن ایمیدازولین قرار بگیرد، ناجور حلقه کتن آمینال، محصول افزایشی (۳) را به عنوان تنها محصول تولید می کند. ناجور حلقه های کتن آمینال استخلاف شده با استر یا سیانو نیز محصول افزایشی (۳) را به عنوان تنها محصول تولید می کنند، بدون اینکه پس از گذشت زمان طولانی هیچ محصول حلقوی ایجاد شود. تنها به این دلیل که سدیم اتوکسید باعث افزایش هسته دوستی گروه آمینو ثانویه و به دنبال آن تبدیل ترکیب افزایشی (۳) به ترکیب (۴) می شود (شماتیک ۱۰) [۵۵].



شماتیک ۱۰. سنتز پیریدون های دو حلقه ای با استفاده از واکنش ناجور حلقه کتن آمینال و اتیل پروپیولات.

ژائو و همکاران در سال ۲۰۰۲ گزارش کردند ناجور حلقه کتن آمینال استخلاف دار شده با بنزوئیل، با اتیل پروپیولات در حلال دی اکسان یا اتانول واکنش نمی دهد. در حلال دی اکسان، آنالوگ های ناجور حلقه کتن آمینال استخلاف دار شده با استر یا گروه سیانو نیز محصولی را ایجاد نمی کنند. در بیشتر موارد، ناجور حلقه های کتن آمینال که حداقل یک گروه آمینو ثانویه دارند تحت افزایش آزا-ان قرار می گیرند. فقط در مورد آنالوگ های ناجور حلقه کتن آمینال استخلاف دار شده با استر و سیانو واکنش (در حلال اتانول) از طریق افزایش مایکل منجر به تولید محصول های مربوطه می شود. این مورد به دلیل بیشتر بودن خصلت هسته دوستی اتم-های کربن آلفا در آنالوگ های ناجور حلقه کتن آمینال استخلاف دار شده با استر و سیانو نسبت به ناجور حلقه کتن آمینال استخلاف دار شده با بنزوئیل است (شماتیک ۱۱) [۵۶].

۶-۲-۱-۲-۶ ترکیب های  $\alpha$ ،  $\beta$ -انیدرید غیر اشباع



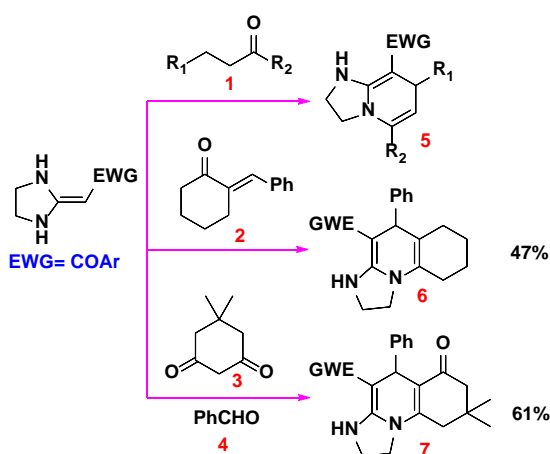
شماتیک ۹. سنتز ناحیه گزین O-گالاکتوزیدها.

هوانگ پیشنهاد کرد که ناجور حلقه کتن آمینال یک جزء آزا-ان است که قادر به انجام واکنش های افزایش آزا-ان با ترکیب های دارای کمبود الکترون با افزودن هسته دوست است [۵۵].

۶-۲-۱-۱-۲-۶ ترکیب های  $\alpha$ ،  $\beta$ -اسید استر غیر اشباع

مقاله های منتشر شده نشان می دهد که کتن آمینال ها می توانند با آلکیل آکریلات ها، آلکیل پروپیولات ها و دی آلکیل استیلن دی کربوکسیلات ها واکنش دهند. کتن آمینال ها (۱) با اتیل پروپیولات (۲) در حلال های بدون پروتون (مانند دی اکسان) واکنش می دهند تا محصولات C-آلکیل شده را تشکیل دهند که به ناجور حلقه های جوش خورده تبدیل می شوند. در سال ۱۹۹۸ گوپتا و همکاران گزارش کردند که واکنش ناجور حلقه کتن آمینال استخلاف دار شده با بنزوئیل که دارای یک بخش آمینی ثانویه است، با اتیل پروپیولات در حلال ۴،۱-دی اکسان یا اتانول منجر به سنتز ترکیب افزایشی (۳) می شود، که به آسانی در حلال اتانول به ترکیب ناجور حلقه جوش خورده (۴) تبدیل می شوند. ترکیب (۴) را می توان به راحتی به صورت تک ظرف با حرارت دادن کتن آمینال (۱) با اتیل پروپیولات (۲) در حلال اتانول در شرایط بازروانی برای مدت طولانی سنتز کرد. به طور مشابه، اتیل پروپیولات با کتن آمینال استخلاف شده با استیل، که دارای حداقل یک بخش آمینو ثانویه است، در حلال اتانول، تحت شرایط بازروانی مخلوطی از محصول افزایشی (۳) و محصول ناجور حلقه جوش خورده (۴) را

آمینال استخلاف دار نشده در موقعیت نیتروژن، با ترکیب (۱) برای تولید ترکیب (۵)، فقط در شرایط سخت تر (مانند حلال استونیتریل تحت شرایط بازروانی) انجام می شود. ماهیت استخلاف های الکترون کشنده تأثیر کمی بر واکنش ها داشت. در عوض، ماهیت گروه  $R_1$  نقش مهمی در تعیین واکنش پذیری انون های (۱) ایفا کرد. ترکیب های ناجور حلقه متراکم (۶) از (E)-۲-بنزیلیدن سیکلو هگزانون (۲) سنتز شدند و ناجور حلقه های کتن آمینال (به صورت تک ظرفی) با ۵،۵-دی متیل سیکلو هگزان-۳،۱-دیون (۳) و بنزالدئید (۴) واکنش دادند تا ترکیب (۷) را با بازده ۶۱ درصد تولید کنند (شماتیک ۱۴) [۴۴].



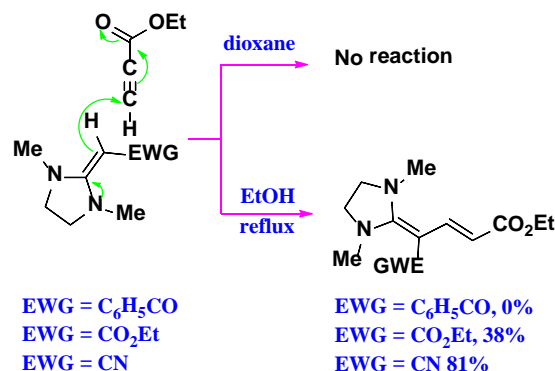
شماتیک ۱۴. سنتز پیریدین های دو حلقه ای.

### ۶-۲-۱-۴- ترکیب های $\alpha$ ، $\beta$ -سیانو غیر اشباع

جانچاپا گزارش کرد که یک سنتز کارآمد از واکنش نیتروکتن آمینال ها (تولید شده در محل از افزودن دی آمین های مختلف به نیتروکتن دی تیو استات) و ۲-ایمینو کرومن منجر به تولید ۱،۴-دی هیدرو پیریدین جوش خورده با حلقه ناجور حلقه ۳،۱-دی آزا می شود (شماتیک ۱۵) [۵۸-۵۹].

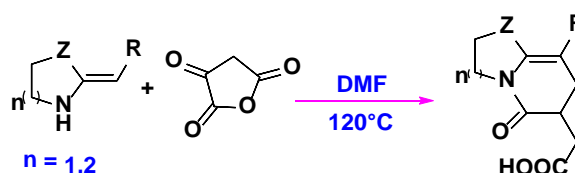
### ۶-۲-۱-۵- واکنش های چند جزئی متفرقه ترکیب های $\alpha$ ، $\beta$ - غیر اشباع

در سال ۲۰۰۶، یو و هم کاران واکنش های تک ظرفی بین ناجور حلقه های کتن آمینال (۱)، ملدروم اسید (۲)، و بنزالدئید (۳) را در حلال استونیتریل تحت شرایط بازروانی گزارش کردند که باعث سنتز تتراهیدرو پیریدینون فیوز شده با ناجور حلقه ۳،۱-دی آزا (۷) می شوند. ملدروم اسیدهای آلکیلیده شده از طریق تراکم



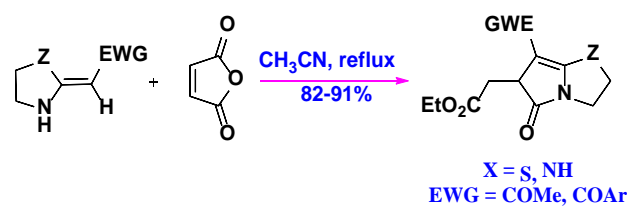
شماتیک ۱۱. واکنش کتن آمینال ها با اتیل پروپیولات ها.

جانچاپا گزارش کرد که حرارت دادن مخلوطی از ناجور حلقه کتن آمینال با ۳،۱-بیس الکتروفیل ایتاکونیک انیدرید، ۴،۳،۲،۱-تتراهیدرو پیریدون دو حلقه ای عامل دار شده را با عملکرد خوب به ارمغان می آورد (شماتیک ۱۲) [۵۷].



شماتیک ۱۲. واکنش بین کتن آمینال و انیدرید ایتاکونیک.

چاکر ابارتی و همکاران در سال ۲۰۰۵ گزارش کردند که واکنش بین ناجور حلقه کتن آمینال و مالئیک انیدرید در حلال استونیتریل تحت شرایط بازروانی، مشتق های پیرولو (۱،۲-b) تiazول یا پیرولو (۱،۲-a) ایمیدازول مربوطه را با عملکرد خوب تولید می کنند (شماتیک ۱۳) [۵۷].



شماتیک ۱۳. واکنش کتن آمینال با مالئیک انیدرید.

### ۶-۲-۱-۳- ترکیب های $\alpha$ ، $\beta$ -آلدئید و کتون غیر اشباع

هوانگ و همکاران دامنه و محدودیت های گروه آزا-ان را بررسی کردند و مشخص شد که اندازه حلقه نقش مهمی را ایفا می کند. آن ها کشف کردند که واکنش ها برای ترکیب های مشتق شده از ناجور حلقه های کتن آمینال پنج عضوی فیوز شده موثر و کارآمد هستند، اما برای آنالوگ های شش عضوی اینگونه نیست. هوانگ و همکاران همچنین گزارش کردند که واکنش های آزا-ان بین کتن



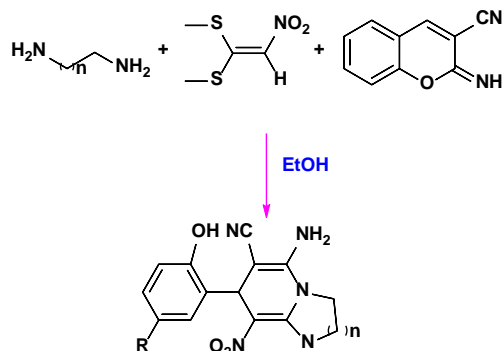
سنتز تراکم ناو ناگل، واکنش آزا-ان، توتومریزاسیون درون مولکولی ایمین-انامین، و به دنبال آن تراکم حلقوی و جایگزینی درون مولکولی هسته دوستی پیشنهاد شد (شماتیک ۱۷) [۶۱].

۶-۲-۲- واکنش با ترکیب ها آزواستر

هوانگ در سال ۱۹۸۷ گزارش کرد که واکنش بین ناجورحلقه کتن آمینال و دی اتیل دی آزا دی کربوکسیلات (DEAD) در حلال دی اکسان به آرامی کتن آمینال استخلاف شده با هیدرازین را در دمای اتاق تولید می کند (شماتیک ۱۸) [۶۱].

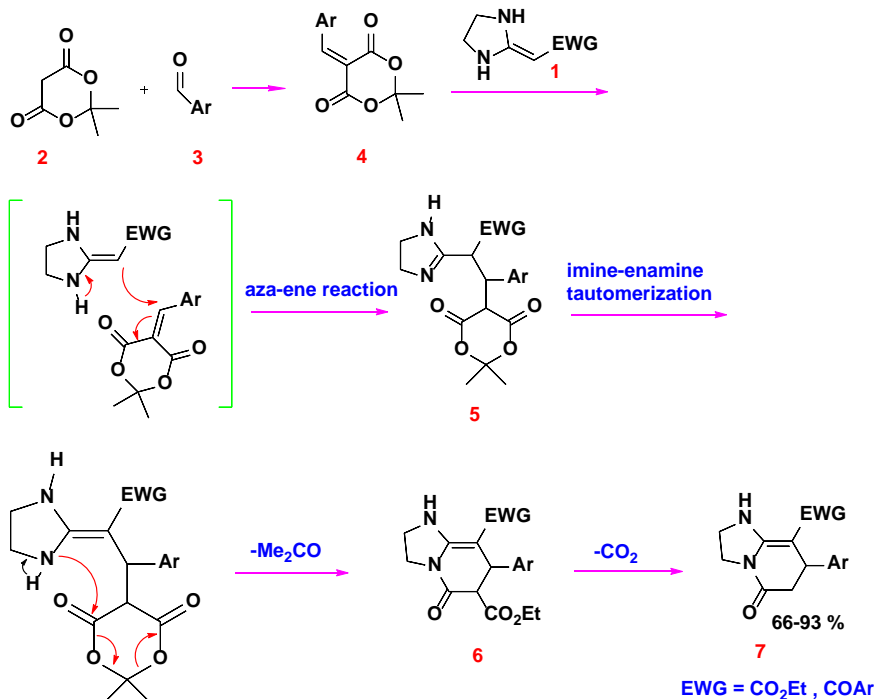
۶-۲-۳- واکنش با آلدهیدها و کتون ها

در سال ۱۹۹۹، ژانگ و همکاران گزارش کردند که ناجور حلقه کتن آمینال (با یا بدون گروه های *N*-متیل) به طور مؤثری تحت افزایش و به دنبال آن تراکم حلقوی با دی اتیل اکسومالونات قرار می گیرد تا مشتق های پیریمیدین فیوز شده با  $\gamma$ -لاکتام را با بازده متوسط تا عالی تولید کند. با این حال، کتن آمینال های پنج عضوی (بدون هیچ گونه استخلافی روی نیتروژن)، فرایند مشابهی را به آرامی انجام می دهند، در حالی که هیچ واکنشی با آنالوگ های استخلاف دار شده *N,N*-متیل و *N,N*-دی متیل مشاهده

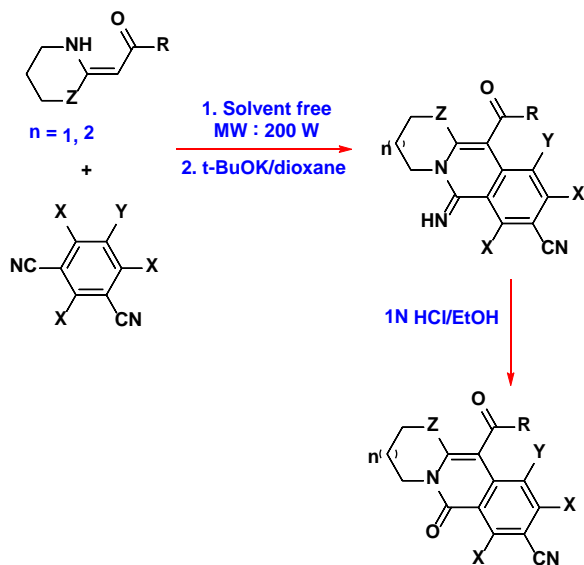


شماتیک ۱۵. سنتز ۱-۴-دی جوش خورده به ناجور حلقه ۱-۳-دی آزا. بین ملدروم اسید و آلدهید طی یک واکنش تک ظرفی به دست آمد، که سپس با ناجورحلقه کتن آمینال (احتمالاً توسط مکانیسم آزا-ان) واکنش می دهد و ترکیب (۵) را تشکیل می دهد. ترکیب (۶) از طریق توتومری شدن ایمین-انامین و تراکم حلقه تشکیل می شود و در نهایت از کربوکسیل زدایی ترکیب (۶) محصول نهایی (۷) به دست می آید. شایان ذکر است که ساختار آلدهیدها به وضوح بر واکنش پذیری و بازده تاثیر دارد. آلدهیدهای آروماتیک عموماً سوبستراهای بهتری نسبت به آلدهیدهای آلیفاتیک هستند. همچنین وجود یک گروه الکترون کشنده معمولاً منجر به بازده خوب می شود (شماتیک ۱۶) [۶۰].

ون و همکاران در سال ۲۰۱۰ از طریق واکنش تک ظرفی سه جزئی مشتق های تتراهیدروبنزو- [b]-ایمیدازو (۱،۲،۳-*ij*) (۸،۱)-نفتیریدین را با بازده بالا سنتز کردند. برای سازوکار احتمالی این

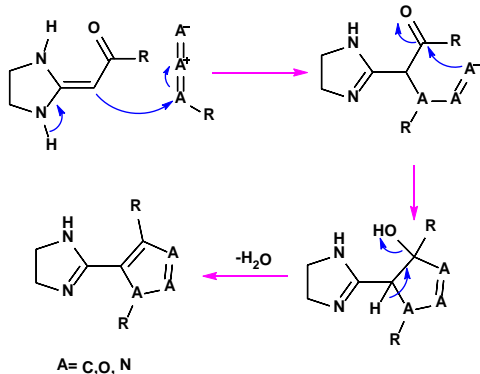


شماتیک ۱۶. سنتز تتراهیدروپیریدینون فیوز شده با ناجورحلقه ۳،۱-دی آزا.



شماتیک ۲۰. سنتز ترکیب ۳،۱-دی آزا ناجور حلقه فیوز شده با (b-۱،۲) ایزوکوئینولین-۱-(H۲)-ایمین.

حلقه افزایشی ۳،۱-دوقطبی روی قدرتمند برای تهیه ترکیب های ناجور حلقه پنج عضوی است. سازوکاری برای افزودن ناجور حلقه های کتن آمینال به معرف های ۳،۱-دوقطبی پیشنهاد شده است (شماتیک ۲۱). واکنش های بین ناجور حلقه کتن آمینال و عوامل واکنش ۳،۱-دوقطبی مانند نیتریل ایمین ها، اکسیدهای بنزونیتریل، یا آزیدها گزارش شده است [۶۵-۶۹].

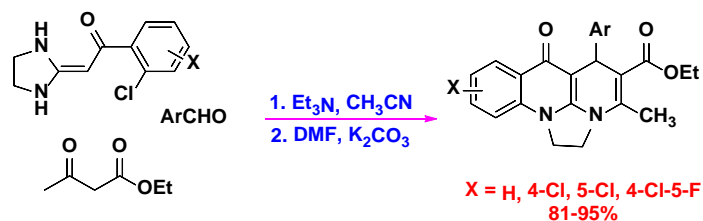


شماتیک ۲۱. شمای کلی از واکنش ناجور حلقه های کتن آمینال با معرف های ۳ و ۱ دوقطبی.

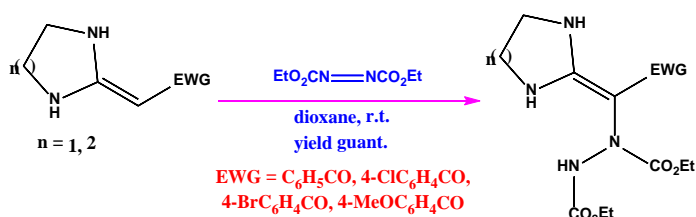
### ۶-۳-۱- واکنش با نیتریل ایمین

لیو و همکاران در سال ۱۹۹۹ گزارش کردند که واکنش های بین ناجور حلقه های کتن آمینال و دی فنیل نیتریل ایمین در حلال کلروفرم در دمای اتاق به آرامی پیش می رود تا محصول های پیرازول کاملاً جایگزین شده را با بازده متوسط (۳۹ تا ۶۰ درصد) تولید کند (شماتیک ۲۲) [۶۵].

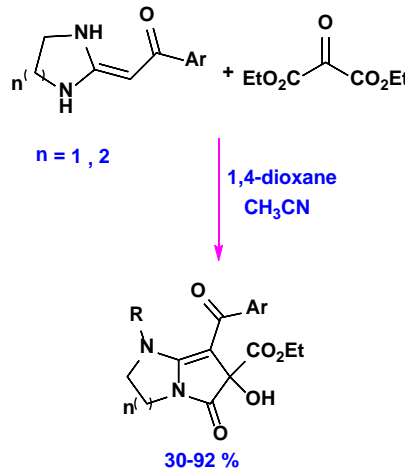
نمی شود (شماتیک ۱۹) [۶۳].



شماتیک ۱۷. سنتز مشتق های تتراهیدروبنزو- [b] - ایمیدازو (۱،۲،۳-j) (۸،۱) نفتیریدین.



شماتیک ۱۸: کتن آمینال استخلاف شده با هیدرازین.

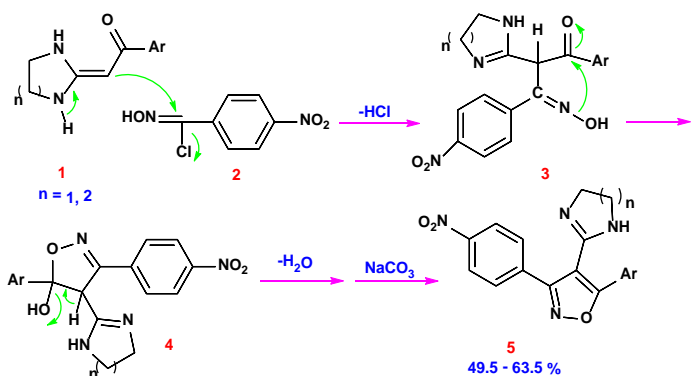


شماتیک ۱۹. سنتز پیریمیدین های فیوز شده با ۲-لاکتام.

### ۶-۲-۴- واکنش با ترکیب آریل ها

یان و همکاران در سال ۲۰۰۵ گزارش کردند که ناجور حلقه کتن آمینال تحت واکنش جایگزینی-حلقوی شدن با پلی هالو ایزوفتالونیتریل در حضور تر شیو بوتوکساید قرار گرفت تا ترکیب ۳،۱-دی آزا ناجور حلقه جوش خورده با (b-۱،۲) ایزوکوئینولین-۱-(H۲)-ایمین را تولید کند که می تواند هیدرولیز شود تا پلی هالو ۳،۱-دی آزا ناجور حلقه فیوز شده با (b-۱،۲) ایزوکوئینولین-۱-(H۲)-اون را با عملکرد بسیار بالا تشکیل دهد (شماتیک ۲۰) [۶۲].

### ۶-۳-۱- واکنش با ترکیب های ۳،۱-دوقطبی

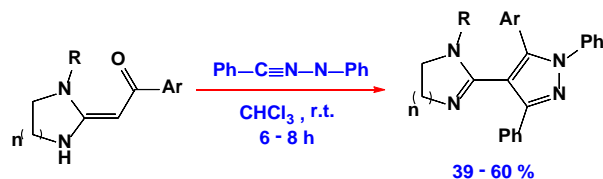
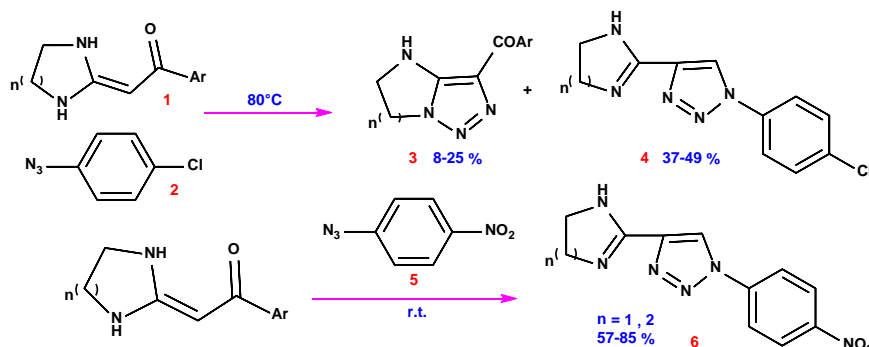


### ۶-۴-واکنش های متفرقه

در سال ۱۹۹۵، هوانگ و همکاران گزارش کردند که ناجور حلقه کتن آمینال را می توان با دی کلروکاربن اصلاح کرد تا ناجور حلقه کتن آمینال استخلاف دار شده با گروه فرمیل را با بازده کم (۱۰-۲۳٪) ایجاد کند (شما تیک ۲۵) [۷۰].

یو و همکاران با استفاده از کتن آمینال (۱) و تری اتوکسی متان (۲)، و نیتروآلکن (۴) در غیاب کاتالیزگر و حلال، طی یک روش کارآمد تک ظرف، سنتز تتراهیدروایمیدازو(۱،۲-ا)پیریدین (۶) را گزارش کردند. احتمالاً ناجور حلقه کتن آمینال (۱) در ابتدا با تری اتوکسی متان (۲) واکنش داده است تا حدواسط (۳) را تشکیل دهد، که به نوبه خود با نیتروآلکن (۴) به روش آزا-مایکل واکنش می دهد تا حد واسط (۵) و به دنبال آن با حذف اتانول محصول نهایی (۶) را ایجاد کند (شما تیک ۲۶) [۷۱].

لیو و همکاران در سال ۲۰۱۴، سنتز یک سری از ترکیب های ۲-بنزن سولفونوتیول کتن آمینال را از طریق سولفون دار کردن

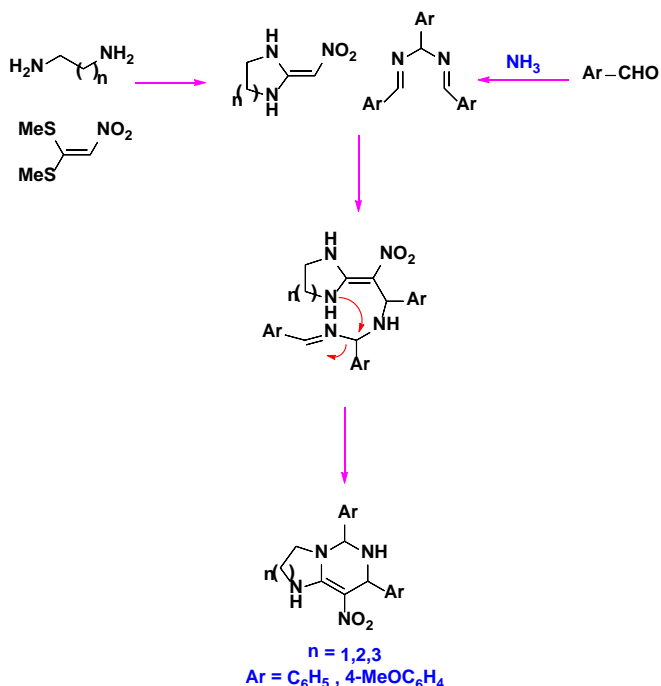


### ۶-۳-۲-واکنش با نیتریل اکسیدها

هوانگ و همکاران در سال ۱۹۹۱، اصلاح کتن آمینال (۱) را با ۴- نیترو بنزو نیتریل اکسید به طور مستقیم گزارش کردند. بعدها، پیش ساز ۴- نیترو بنزهیدروکسامیک اسید کلرید (۲) و تری اتیل آمین به جای ۴- نیترو بنزونیتریل اکسید استفاده شد. بنابراین ناجور حلقه کتن آمینال (به عنوان هسته دوست) با ۴- نیترو بنزیدروکسیمیک اسید کلرید (۲) واکنش داد تا حد واسط (۳) را تشکیل دهد که در ادامه از طریق تراکم حلقوی به ترکیب (۴) تبدیل می شود و سپس ترکیب (۴) در حضور سدیم کرینات، ترکیب (۵) را تشکیل می دهد (شما تیک ۲۳) [۶۶].

### ۶-۳-۳-واکنش با آزیدها

لیو و همکاران در سال ۲۰۰۰، ترکیبی از ناجور حلقه های فیوز شده (۳) و ۳،۲،۱- تری آزول چند استخلافی (۴) را از واکنش بین ناجور حلقه کتن آمینال (۱) با ۴- کلروفنیل آزید (۲) در حلال دی اکسان تحت شرایط بازروانی گزارش کردند. با این حال، از واکنش ناجور حلقه های کتن آمینال با استخلاف پیکولینویل، تنها ترکیب ۳،۲،۱- تری آزول (۴) به دست آمد. اما هنگامی که ترکیب ناجور حلقه کتن آمینال با ۴- نیترو فنیل آزید (۵) وارد واکنش شد، سرعت بسیار بالا بود و واکنش ها به راحتی در دمای اتاق انجام شد، و تنها

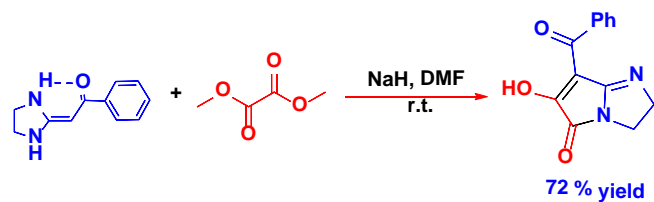


شمتایک ۲۸. سنتز ایمیدازو(۲،۱-c)-پیریمیدین ها.

## ۷- بررسی کتن آمینال ها بر اساس نوع محصول های حاصل از واکنش

### ۷-۱- سنتز دی آزا ناجور حلقه ها

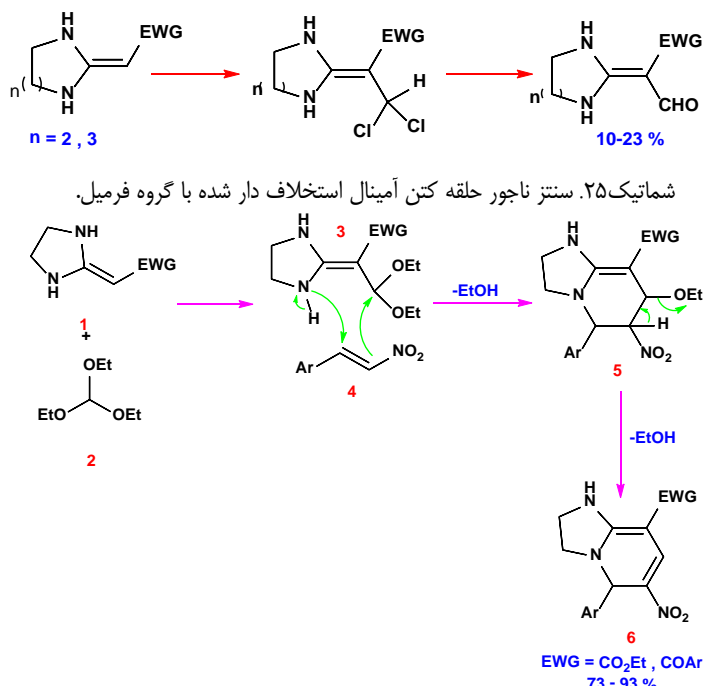
یو و همکارانش روشی کارآمد برای سنتز دی آزا ناجور حلقه های فیوز شده با ۷-لاکتام توسط ناجور حلقه های کتن آمینال و دی متیل اگزالات در دمای اتاق در حضور سدیم هیدرید و حلال دی متیل فرمامید گزارش کردند (شمتایک ۲۹) [۷۴].



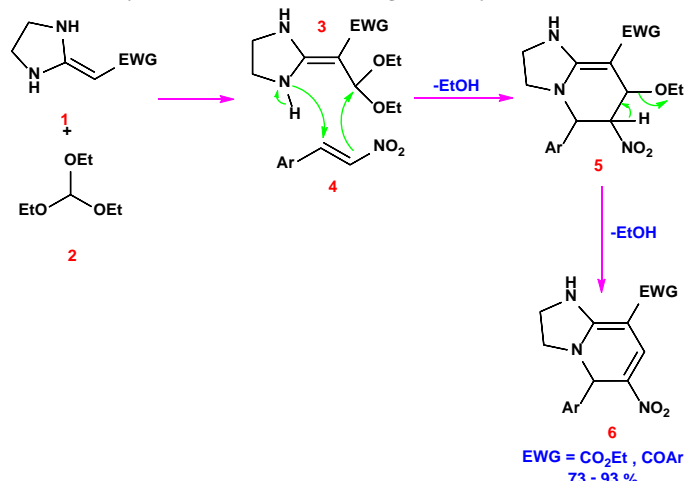
شمتایک ۲۹. سنتز دی آزاناجور حلقه های فیوز شده با ۷-لاکتام.

### ۷-۲- سنتز پیریدین های دو حلقه ای

یانگ و همکاران سنتز تک ظرفی مختصر و کارآمد پیریدین های دو حلقه ای بسیار عامل دار شده را تحت شرایط بدون حلال و کاتالیزگر با استفاده از کتن آمینال های مختلف و اتیل ۴،۴-تری فلئورواستواستات و تری اتیل ارتوفرمات گزارش کردند. سازوکار

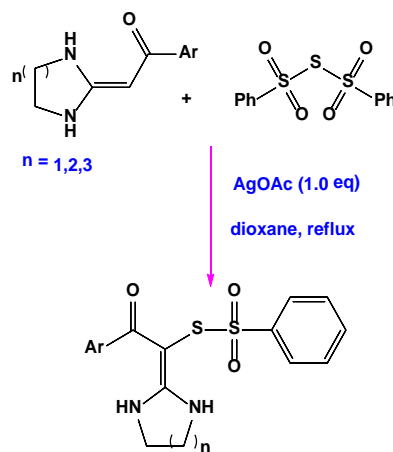


شمتایک ۲۵. سنتز ناجور حلقه کتن آمینال استخلاف دار شده با گروه فرمیل.



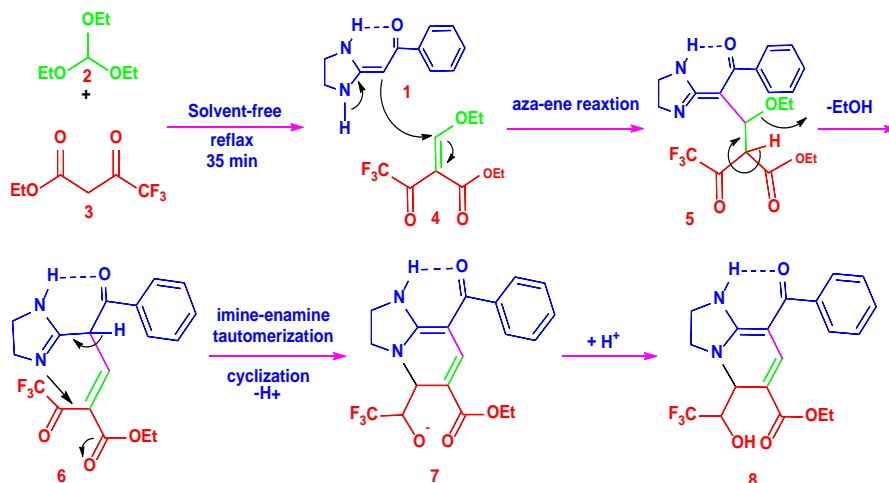
شمتایک ۲۶. سنتز تتراهیدروایمیدازو(۲،۱-a)پیریدین ها از واکنش کتن آمینال و تری اتوکسی متان.

مستقیم کتن آمینال با تیو بنزن سولفونیک بدون آب در حضور نقره استات و تحت شرایط بازروانی در حلال دی اکسان گزارش کردند (شمتایک ۲۷) [۷۲].

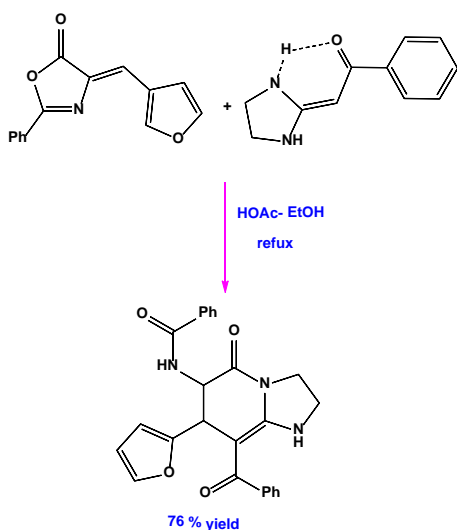


شمتایک ۲۷. سنتز ۲-بنزن سولفونوتیول کتن آمینال.

علیزاده و همکاران در سال ۲۰۱۲، ناجور حلقه های کتن آمینال را به طور مؤثر با *N,N*-بیس (آریل متیلیدین) آریل متان ها واکنش دادند تا پیریمیدو (۱،۶-a)پیریمیدین ها و ایمیدازو(۱،۲-c)-پیریمیدین ها را به سادگی با حرارت دادن مخلوط های واکنش تحت شرایط بازروانی سنتز کنند (شمتایک ۲۸) [۷۳].



شماتیک ۳۰. سنتز پیریدین های دو حلقه ای.



شماتیک ۳۱. سنتز پیریدون های دو حلقه ای.

اولیه، در حضور کاتالیزگر اسید استیک گزارش کردند، که این واکنش ها در حلال ۱، ۴-دی اکسان تحت شرایط بازروانی در مدت زمان ۶ ساعت بازده خوبی را از خود نشان دادند (شماتیک ۳۲) [۷۷].

### ۷-۵- سنتز ایمیدازوپیرولوکینولین ها

یا نگ و همکاران یک واکنش بسیار کارآمد برای سنتز ایمیدازوپیرولوکینولین ها، از طریق واکنش بین ناجور حلقه کتن آمینال و ایزاتین ها در حلال تولوئن تحت شرایط بازروانی در حضور کاتالیزگر اسید استیک را بررسی کردند که این واکنش دارای بازده خوب تا عالی بود (شماتیک ۳۳) [۷۸].

### ۸- نتیجه گیری

پیشنهادی برای این واکنش دومینو به این صورت است که در ابتدا از واکنش تری اتوکسی متان (۲) با اتیل ۴،۴،۴-تری فلئورو-۳-اکسوبوتانوات (۳)، ترکیب (۴) تشکیل می شود. سپس ترکیب (۴) با ناجور حلقه کتن آمینال (۱) از طریق سازوکار آزا-ان واکنش می دهد و ترکیب (۵) را ایجاد می کند. سپس ترکیب (۶) با حذف اتانول از حد واسط (۵) ایجاد می شود. در ادامه، ترکیب (۶) تحت فرایند توتومری شدن ایمین-انامین و حلقوی شدن به ترکیب (۷) تبدیل شده و در نهایت با جذب یک هیدروژن محصول نهایی (۸) تولید می شود (شماتیک ۳۰) [۴۳ و ۷۵].

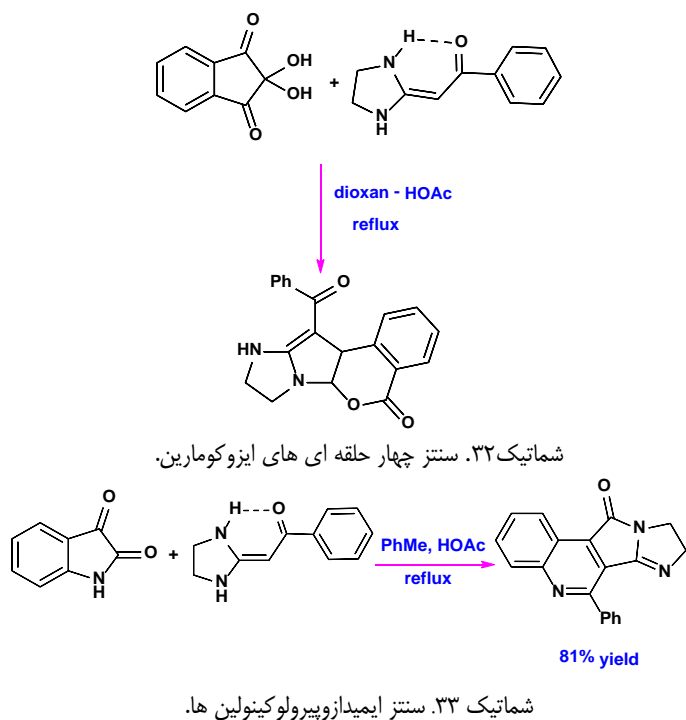
### ۷-۳- سنتز پیریدون های دو حلقه ای

یانگ و همکاران در سال ۲۰۱۴، سنتز پیریدون های دو حلقه ای را از ناجور حلقه کتن آمینال و آریل متیلن-۲-فنیلوکسازول-۵-ان (۴) از طریق کاتالیزگر اسید استیک در حلال اتانول گزارش کردند. واکنش از طریق افزایش مایکل، حلقه زایی درون مولکولی و شکست حلقه و توتومری شدن اتانول-کتو انجام می شود (شماتیک ۳۱) [۷۶].

### ۷-۴- سنتز ترکیب های چهار حلقه ای ایزوکومارین

ایزوکومارین ها داربست های ناجور حلقه معروفی برای ساخت محصول های طبیعی مختلف با طیف وسیعی از فعالیت های زیستی هستند. یان و همکارانش سنتز ترکیب های چهار حلقه ای حاوی ایزوکومارین را با استفاده از کتن آمینال های مختلف و ۲،۲-دی هیدروکسی-H۲-ایندن-۱-۳-دی اون به عنوان مواد

4. P. Arora, V., Arora, H. S. Lamba, D. Wadhwa, *Int. J. Pharm. Sci. Res* 3, 2947 (2012)
5. A. Al-Mulla, *Der Pharma Chem* 9, 141-147 (2017)
6. B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, A. Akbari, *Chem. Rev* 113, 2958-3043 (2013)
7. P.N. Kalaria, S.C. Karad, D.K. Raval, *ur. J. Med. Chem* 158, 917-936 (2018)
8. A. Mermer, T. Keles, Y. Sirin, *Bioorg. Chem.* 114, 105076 (2021)
9. P.G. Stoks, A.W. Schwartz, *Geochim. Cosmochim. Acta* 46, 309-315 (1982)
10. S. K. Bur, A Padwa. *Chem. Rev* 104, 2401-2432 (2004)
11. T. Qadir, A. Amin, P.K. Sharma, I. Jeelani, H. Abe, *Open J. Med. Chem* 16, (2022)
12. N. Kaur, D. Kishore, *Synth. Commun* 44, 2739-2755 (2014)
13. P. Lu, Y. Wang, *Synlett* 2010, 165-173 (2010)
14. C. Lamberth, J. Dinges, *Bioactive heterocyclic compound classes: pharmaceuticals* (John Wiley & Sons, 2012)
15. A.P. Taylor, R.P. Robinson, Y.M. Fobian, D.C. Blakemore, L.H. Jones, O. Fadeyi, *Org. Biomol. Chem* 14, 6611-6637 (2016)
16. M. Sainsbury, *Heterocyclic chemistry* (Royal society of chemistry, 2001)
17. R.R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta, *Heterocyclic Chemistry: Volume II: Five-*



کتن آمینال با داشتن سه مکان واکنش پذیر شامل کربن آلفا، نیتروژن و اکسیژن در یک مولکول می تواند با انواع بیس الکتروفیل، و حتی ۱،۳- دو قطبی ها واکنش داده و ترکیب های ناجورحلقه جدیدی را تولید کند. بنابراین از ناجور حلقه های کتن آمینال به عنوان بلوک های ساختمانی سنتزی متنوع، برای سنتز انواع ناجورحلقه ها یا ناجورحلقه های فیوز شده استفاده می شود. در این پژوهش پیشرفت ها و کاربردهای ناجور حلقه های کتن آمینال بر اساس نوع واکنش و محصول های آن ها بررسی شده است. در میان این گزارش، استفاده از واکنش های چند جزیی برای ساخت انواع ناجورحلقه های فعال بیولوژیکی در حلال های سبز مانند آب و اتانول مورد توجه بیشتر شیمییدان ها بوده است.

## منابع

1. T. Harayama, *J. Pharm. Soc. Jpn* 126, 543-564 (2006)
2. M. Kaur, S. Garg, D.S. Malhi, H.S. Sohal, *Curr. Org. Chem* 25, 449-506 (2021)
3. A.T. Balaban, D. C. Oniciu, A. Katritzky, R. *Chem. Rev* 104, 2777-2812 (2004)



- heterocyclic scaffolds as potent cholinesterase inhibitors for drug discovery, (Process Biochemistry, 2022)
30. Y.J. Wu, In Progress in Heterocyclic Chemistry, (Elsevier, 2012), pp. 1-53
  31. G.C. dos Santos, L.M., Martins, B. A. Bregadiolli, V. F. Moreno, L.C. da Silva-Filho, B.H.S.T. da Silva, J. Heterocycl. Chem 58, 2226-2260 (2021)
  32. A., Ata, S. Naz, Synthesis of Bioactive Heterocyclic Compounds. In Greener Synthesis of Organic Compounds, Drugs and Natural Products (CRC Press, 2022), pp. 137-150
  33. M. Kidwai, R. Venktaramanan, R. Mohan, P. Sapra, Curr. Med. Chem 9, 1209-1228 (2002)
  34. M. Józwiak, A. Filipowska, F. Fiorino, M. Struga, Eur. J. Pharmacol 871, 172937 (2020)
  35. E. Grunberg, E.H. Titsworth, Annu. Rev. Microbiol 27, 317-346 (1973)
  36. R. Destro, U. Cosentino, G. Moro, E. Ortoleva, T. Pilati, J. Mol. Struct 212, 97-111 (1989)
  37. Z.-T. Huang, M.-X. Wang, Heterocycles 37, 1223-1262 (1994)
  38. R.C. Jones, P. Patel, S.C., Hirst, M.J. Smallridge, Tetrahedron 54, 6191-6200 (1998)
  39. J.H. Zhang, M.X. Wang, Z.T. Huang, Tetrahedron Lett 39, 9237-9240 (1998)
  - Membered Heterocycles (Springer Science & Business Media, 2013)
  18. M.M. Heravi, S. Sadjadi, Tetrahedron 65, 7761-7775 (2009)
  19. A.M.F. Eissa, R. El-Sayed, J. Heterocycl. Chem 43, 1161-1168 (2006)
  20. M. M. Heravi, V.F. Vavsari, Adv Heterocycl Chem 114, 77-145 (2015)
  21. J. Zhang, M.Z. Abidin, T. Saravanan, G.J. Poelarends, ChemBioChem 21, 2733-2742 (2020)
  22. Z. Xiang, C. Ying, L. Guangyu, G. Xuliang, C. Yang, L. Kunhua, D. Yunfei, Chinese J. Org. Chem 36, 2513 (2016)
  23. N. Kaur, Synth. Commun 45, 1711-1742 (2015)
  24. V.M. Patil, N. Masand, S. Verma, V. Masand, Chem Biol Drug Des 98, 943-953 (2021)
  25. I. Ali, M. Nadeem Lone, Z. A. Al-Othman, A. Al-Warthan, M. Marsin Sanagi, Curr. Drug Targets 16, 711-734 (2015)
  26. J.J. Li, Heterocyclic chemistry in drug discovery, (John Wiley & Sons, 2013)
  27. M. Hossain, A.K. Nanda, Science 6, 83-94 (2018)
  28. D.P. Rotella, In Advances in Heterocyclic Chemistry, (Academic Press, 2021), pp. 149-183
  29. R.J. Obaid, E. U. Mughal, N. Naeem, M. M. Al-Rooqi, A. Sadiq, R. S. Jassas, S.A. Ahmed, Pharmacological significance of nitrogen-containing five and six-membered

55. A.K. Gupta, H. Ila, H. Junjappa, *Synthesis* 1988, 284-286 (1988)
56. M.X. Zhao, M.X. Wang, Z.T. Huang, *Tetrahedron* 58, 1309-1316 (2002)
57. S. Chakrabarti, K. Panda, N.C. Misra, H. Ila, H. Junjappa, *Synlett* 2005, 1437-1441 (2005)
58. A. Alizadeh, A. Rezvanian, Y. Deng, *Tetrahedron* 66, 9933-9937 (2010)
59. Alizadeh, A., & Mikaeili, A. (2014). *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51(2), 527-531.
60. C.Y. Yu, P.H. Yang, M.X. Zhao, Z.T. Huang, *Synlett* 2006, 1835-1840 (2006)
61. L.R. Wen, C. Liu, M. Li, L.J. Wang, *JOC* 75, 7605-7614 (2010)
62. Z.T. Huang, Z.R. Liu, *Synthesis* 1987, 357-362 (1987)
63. J.H. Zhang, M.X. Wang, Z.T. Huang, *J. Chem. Res* 8, 486-487 (1998)
64. S. Yan, C. Huang, C. Su, Y. Ni, J. Lin, *J. Comb. Chem.* 91-94 (2010)
65. B. Liu, M.X. Wang, Z.T. Huang, *Tetrahedron Lett* 40, 7399-7402 (1999)
66. Z.T. Huang, M.X. Wang, *Synth. Commun* 21, 1167-1176 (1991)
67. B. Liu, M. X. Wang, L. B. Wang, Z.T. Huang, *Heteroat. Chem* 11, 387-391 (2000)
68. Q. Yang, Z.J. Li, X. M. Chen, Z.T. Huang, *Heteroat. Chem* 13, 242-247 (2002)
69. Z.X. Ren, X.M. Chen, Z. J. Li, Z.T. Huang, *Heteroat. Chem.* 14, 487-490 (2003)
40. P.H. Yang, *Res. Chem. Intermed* 42, 5617-5637 (2016)
41. C.Y. Yu, L.B. Wang, Z.T. Huang, *Synth. Commun* 26, 2297-2304 (1996)
42. Z.T. Huang, M.X. Wang, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* 9, 1085-1090 (1993)
43. R.C. Jones, Hirst, S.C. *Tetrahedron Lett* 30, 5361-5364 (1989)
44. J.H. Zhang, M.X. Wang, Z.T. Huang, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1* 15, 2087-2094 (1999)
45. L.F. Yang, *Synlett* 25, 2964-2965 (2014)
46. S. Knapp, J.J. Hale, M. Bastos, A. Molina, K.Y. Chen, *JOC* 57, 6239-6256 (1992)
47. Z.T. Huang, Z.R. Liu, *Chem. Ber* 122, 95-100 (1989)
48. Z.T. Huang, J.C. Wang, L.B. Wang, *Synth. Commun* 26, 2285-2295 (1996)
49. B. Liu, M.X. Wang, Z.T. Huang, *Synth. Commun* 29, 4241-4249 (1999)
50. M.X. Wang, X.D. Wu, L.B. Wang, Z.T. Huang, *Synth. Commun* 25, 343-349 (1995)
51. Z.X. Ren, Z.J. Li, Z.T. Huang, *Synth. Commun* 28, 4241-4247 (1998)
52. Z.H. Xu, Y.F. Jie, M.X. Wang, Z.T. Huang, *Synthesis* 2002, 0523-0527 (2002)
53. Z.J. Li, L.B. Wang, Z.T. Huang, *Carbohydr. Res* 295, 77-89 (1996)
54. Z.X. Ren, L.B. Wang, Z.J. Li, Z.T. Huang, *Carbohydr. Res* 309, 251-259 (1998)

70. Z.-T. Huang, J.-C. Wang, L.-B. Wang, Chin. Chem. Lett 6, 5–8 (1995)
71. F. Yu, S. Yan, R. Huang, Y. Tang, J. Lin, RSC adv 1, 596-601 (2011)
72. T.T. Liu, X.R. Lin, R. Huang, L.F. Yang, S.J. Yan, J. Lin, Tetrahedron 70, 8858-8862 (2014)
73. A. Alizadeh, J. Mokhtari, M. Ahmadi, Tetrahedron 68, 319-322 (2012)
74. C.Y. Yu, L.B. Wang, W.Y. Li, Z. T. Huang, Synth. j 1996, 959-962 (1996)
75. S. Yan, Y. Chen, L. Liu, N. He, J. Lin, Green Chem 12, 2043-2052 (2010)
76. X. Chen, D. Zhu, X. Wang, S. Yan, J. Lin, Tetrahedron 69, 9224-9236 (2013)
77. S.J. Yan, Y.L. Chen, L. Liu, Y.J. Tang, J. Lin, Tetrahedron Lett 52, 465-467(2011)
78. F. Yu, S. Yan, L. Hu, Y. Wang, J. Lin, Org. Lett 13, 4782-4785 (2011)

# Synthesis of heterocyclic compounds based on ketene aminal: A systematic review

Azam Moazeni Bistgani, Abdulhamid Dehghani, Leila Moradi\*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Kashan, Kashan

**Abstract:** Heterocyclic compounds play a very important role in both life and drug discovery, and in particular, a large number of synthetic molecules based on these structures have been reported with great potential in medicinal chemistry. Small polycyclic heterocycles are often found in pharmacophores and play an important role in drug discovery. Ketene aminals are multifunctional building blocks for the synthesis of all kinds of compounds. Bicyclic, tricyclic, and tetracyclic nitrogen-containing analogs with ketene aminal skeletons are widely available in natural and synthetic drugs. In recent years, significant progress has been made in the chemistry of ketene aminals. To understand and dominance the reaction properties of ketene aminals and the synthesis of other novel fused heterocycles, the investigation of ketene aminals is very important and necessary. This review covers relevant contributions with regard to the development and applications of ketene aminals, classified by reaction type and type of synthetic products.

**Keywords:** Nitrogen-containing heterocyclic compound, Ketene aminal, Fused heterocyclic compounds, Medicinal chemistry, Pharmacophore