

## بررسی میتودهای نوین سنتز حلقه بیتالکتام با توجه به تغییر پارامترهای فیزیکی

پوهنیار مهدی محمدی<sup>۱</sup>، پوهنیار محمد عارف عاصم<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> عضو کادر علمی دیپارتمنت کیمیا، پوهنحی ساینس پوهنتون بلخ (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> عضو کادر علمی دیپارتمنت فزیک، پوهنحی ساینس پوهنتون بلخ

### چکیده

در عصر حاضر حجم زیاد و قابل توجهی از تولیدات صنایع کیمیاوی را محصولات طبی و ادویه‌جات تشکیل می‌دهد طوری که امروزه این محصولات تمام ابعاد زندگی بشر را در بر گرفته است. اکثر مرکبات عضوی قابلیت درمانی دارد و شناخت این مرکبات برای ادامه حیات بشر از اهمیت بالایی برخوردار است، به همین دلیل تحقیقات گسترده و وسیعی روی چگونگی استحصال و ترانسفورمیشن موقعیت اتوم‌ها در ترکیبات عضوی به صورت مداوم صورت می‌گیرد و با شناسایی ریاچنت‌های جدید زمینه انجام تحقیقات علمی و فعالیت‌های لابراتواری مجدد را روی مرکبات عضوی مهیا می‌کنند. در مورد ادویه‌جات با ترکیبات گوناگون قابلیت خوبی را که دارد این است که با تعویض یکی از گروپ‌های وظیفوی می‌توان ادویه دیگری را جهت درمان امراض مختلف استحصال کرد. حلقه بیتالکتام عبارت از حلقه چهارضلعی است که در یک ضلع، گروپ امین و در ضلع دیگر آن اکسیجن گروپ کیتون موقعیت دارد با ایجاد تغییرات گروپ‌های وظیفوی و بقیه‌های عضوی در حلقه بیتالکتام می‌توان مهم‌ترین و پرکاربردترین آنتی‌بیوتیک‌ها را استحصال نمود در این مقاله کوشش به عمل آمده تا بهترین و کم‌هزینه‌ترین میتودهای سنتز حلقه بیتالکتام بررسی گردد.

**واژه‌های کلیدی:** حلقه بیتالکتام، ۲-ازیتیدون، آنتی‌بیوتیک‌ها، پنسلین، نفوذناپذیری

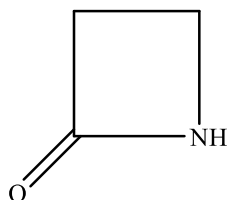
## مقدمه

۲- ازیتیدون یا بیتالکتامها یک گروه شناخته شده در هسته آنتی بیوتیکها اند. جنبه های تهیه و خواص بیولوژیکی این مرکب توجه زیادی از جامعه تحقیقاتی را در سراسر جهان را به خود جلب کرده است. باگذشت تقریباً ۸۰ سال از شناخت بیتالکتام، میتودهای زیاد و متفاوتی برای استحصال این ماده اولیه معرفی گردیده است. دانشمندان طی سالهای متمادی با درک از کاربردهای حلقه بیتالکتام به عنوان ماده اولیه و جز کلیدی برای سنتز ادویه جات و مواد بهداشتی، فعالیت های بیولوژیکی، فعالیت های متنوع درمانی کوشش نمودند تا مسیرهای سنتز این حلقه را به صورت عملی و جامع بررسی نمایند. در این راستا، با کشف رویکردهای جدید و قابلیت های کتلاستی معرف های فلزات عناصر انتقالی، از آنها به صورت گسترده جهت استحصال مرکبات هیتروسیکلیک بخصوص حلقه بیتالکتام استفاده گردیده به همین دلیل امروزه نسبت به گذشته به راحتی می توان مرکبات هیتروسیکلیک را به مدت بسیار کم با هزینه پایین تری سنتز نمود. در این تحقیق کوشش به عمل آمده تا جدیدترین میتودهای سنتز حلقه بیتالکتام را که در سالهای اخیر معرفی شده، به بررسی گرفته شود. در بخش نخست اهمیت کیمیاوی حلقه بتالکتام و میتودهای قدیمی تر به معرفی گرفته شده و در بخش بعدی به کاربردی ترین و مفیدترین میتودهای سنتز این حلقه به معرفی گرفته شده است.

آنتی بیوتیک بیتالکتام، گروه گسترش یافته آنتی بیوتیکها اند که در ترکیب ساختمان شان حلقه بیتالکتام به عنوان هسته مرکزی وجود دارد که می توان با تغییرات در ساختار گروه های وظیفوی متصل در این حلقه، انواع آنتی بیوتیکها را سنتز نمود به همین لحاظ بررسی چگونگی سنتز حلقه بیتالکتام حائز اهمیت است. هدف از انجام این تحقیق، مرور و بررسی مقایسه میتودهای قدیمی و نوین سنتز حلقه بیتالکتام از نگاه سهولت در انجام، کاهش در هزینه های مواد های اولیه، زمان و سایر موارد مهم هست. چرایی انجام این تحقیق آشنایی با ساختمان حلقه بیتالکتام و خواص فارماکولوژیکی آن، منسجم سازی میتودهای استحصال مشتقات حلقه بیتالکتام و تشخیص تفاوتها در نحوه استحصال حلقه بیتالکتام در گذشته و حال است.

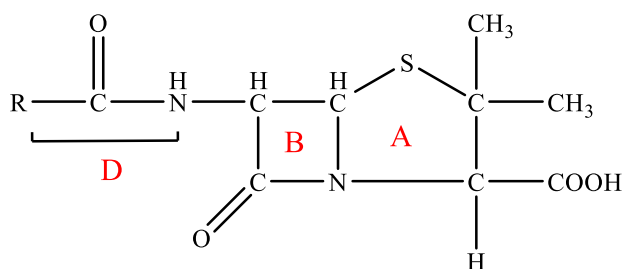
## حلقه بیتالکتام

حلقه بیتالکتام عبارت از حلقه چهارضلعی که در یک ضلع آن گروه آمین و در ضلع دیگر آن اکسیجن گروه کیتون موقعیت دارد که فورمول ساختمانی آن در شکل ذیل نشان داده شده است.



azetidin-2-one  
or Betalactam ring

حلقه بیتالکتام به تنهایی هیچ کاربردی ندارد اما هنگامی که با رادیکال‌های دیگر ترکیب شود آنتی‌بیوتیک‌های گوناگونی را می‌سازند. مهم‌ترین گروه آنتی‌بیوتیک که توسط حلقه بیتالکتام ساخته می‌شود گروه خاندان پنیسیلین است. پنیسیلین (Penicillin) به نام (PEN) و (PCN) نیز شناخته می‌شوند.



ساختار عمومی گروه پنیسیلین

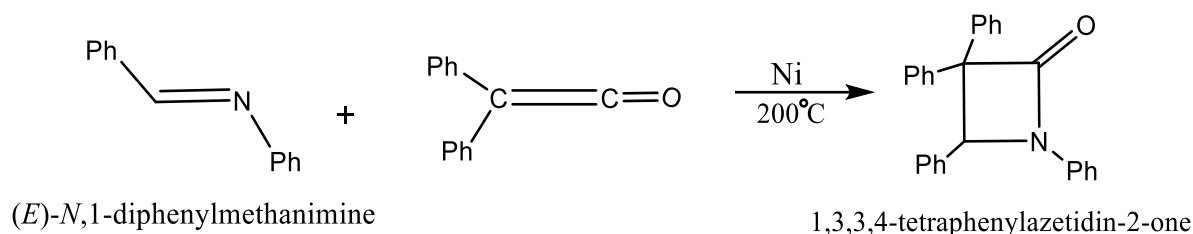
A : حلقه تiazolidine

B : حلقه بیتالکتام

C : زنجیره گروه اسایل

حلقه بیتالکتام عموماً در گذشته به میتود های ذیل استحصال می‌شد:

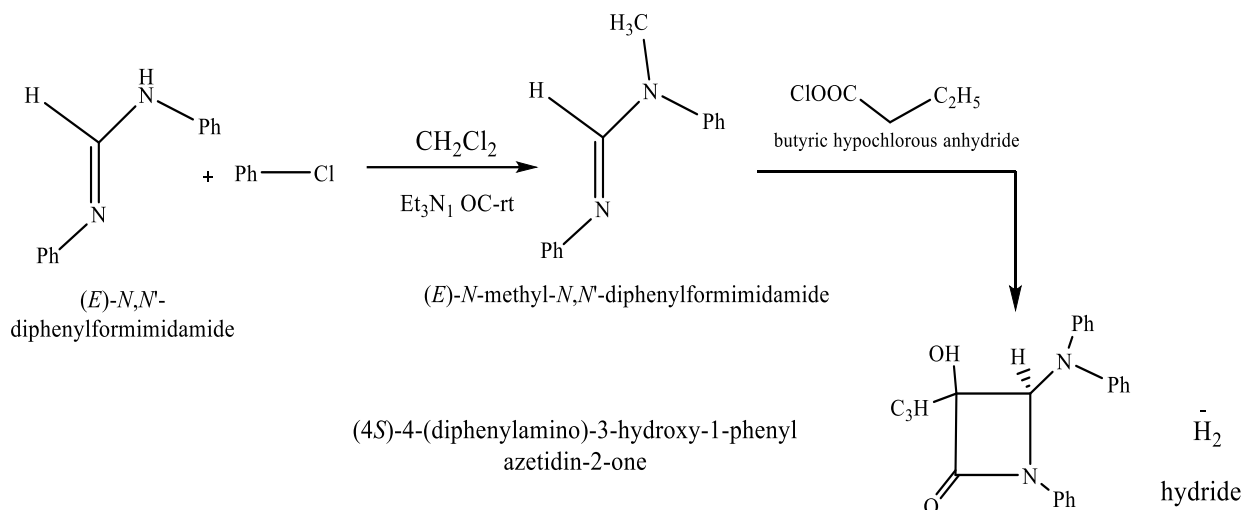
میتود اول استودیگر برای اولین بار حلقه بیتالکتام مصنوعی توسط هرمان استودیگر در سال ۱۹۰۷ با تعامل دای فینایل میتانین در موجودیت کتلست نیکل با حرارت ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد همراه با ترکیب عضوی ۲-۲- دای فینایل ایتلین ۱ اون (Donowitz, ۱۹۸۸) ذیل استحصال گردید (۱۹۸۸)



<sup>۱</sup> هرمان استودیگر (Hermann Staudinger) کیمیا دان المانی که در دانشگاه استراسبورگ در زمینه مرکبات مایکرو مالیکول و مرکبات پولیمیر تحقیقات وسیعی انجام داده است، نتیجه تحقیقات وی باعث شد تا در سال ۱۹۵۳ موفق به اخذ جایزه نوبل کیمیا گردد.

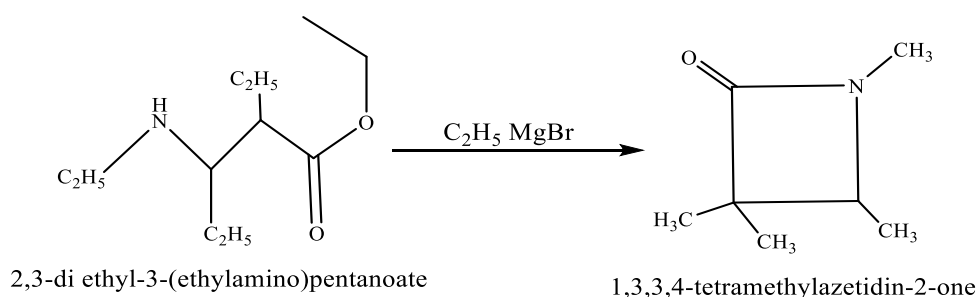
### میتود دوم استودینگر

استودینگر در میتود دوم خود تعامل دای فینایل فارم امید با فینایل کلوراید را در موجودیت دای کلوروامیتان در دو مرحله ترکیب ۴- دای فینایل امینو ۳- هایدروکسی ۳- میتایل ۱- فینایل آزتیدین ۲- اون قرار معادله ذیل به دست آورد.



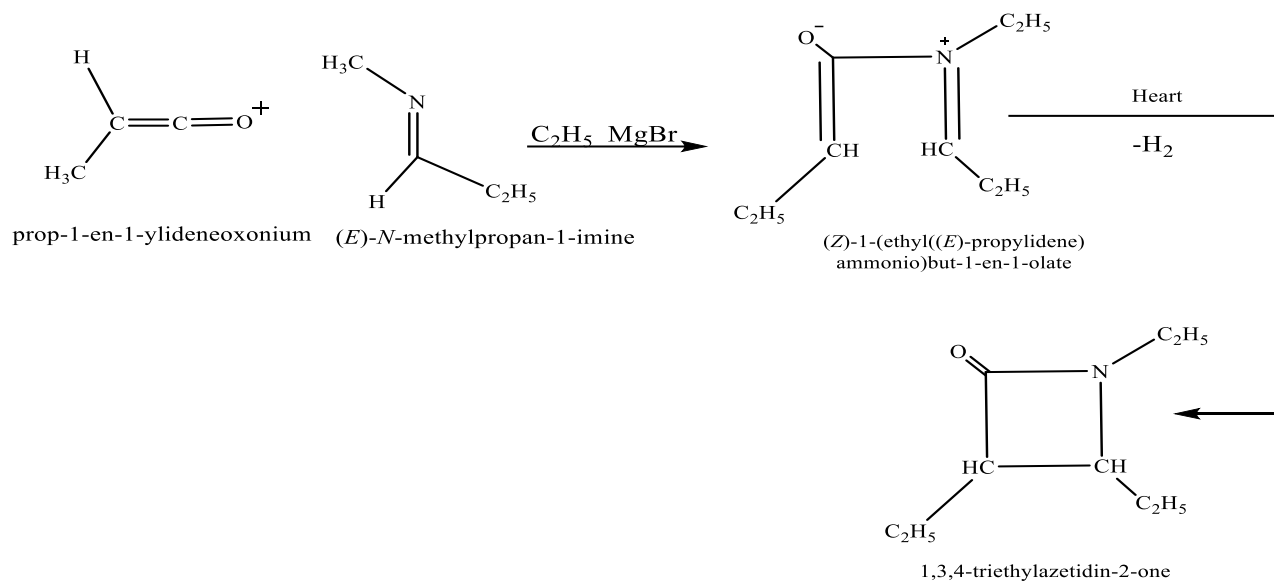
### میتود بریک پات

کیمیادان فرانسوی به نام بریک پات از نتایج تحقیقات خود میتودی را معرفی کرد که به طریقه آن ۴-۳-۲-۱- تترا میتایل آزوتیدین ۲-اون (بیتالکتام) از یک تعامل سایکلوزیشنی ۲-۳- دای ایتایل ۳- ایتایل امینو پنتانوئات همراه با معرف گرینارد در حرارت ۳۰۰ درجه سانتی گراد استحصال می گردد (Ambler, 1980).



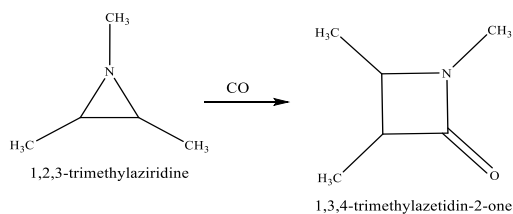
### میتود گلیمن-اسپیتز

گلیمن - اسپیتز دو فارمسیست سوئدی نیز نائل به تولید بیتالکتام از تعامل دادن میتایل پروپان ۱- امین با پرو ۱- اون ۱- این در موجودیت معرف گرینارد با ایتایل در دو مرحله شدن طوری که در مرحله اول آیون مغلق آزتیدین و با ازدیاد حرارت مرحله دوم با اجزای تعامل دی هایدروجنشن ترکیب ۳-۲-۱- برای ایتایل آزتیدین ۲- اون که یکی از ترکیبات مهم بیتالکتام هست به دست آمد قرار معادله ذیل:



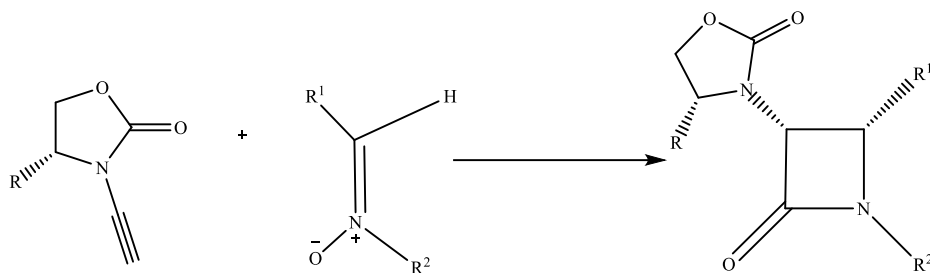
### میتود آلپر

سنتز حلقه بیتالکتام به میتود آلپر آسان ترین روش به دست آوردن بیتالاکتام می باشد اما زمان زیادی را در برمی گیرد. از تعامل انبساط حلقه ۱-۲-۳- تراى میتایل آزیریدین در موجودیت کتلتست کاربن مونواکساید منجر به تولید ۱-۳-۴- تراى میتایل آزیریدین ۲- اون می گردد (Livermore, 1995).



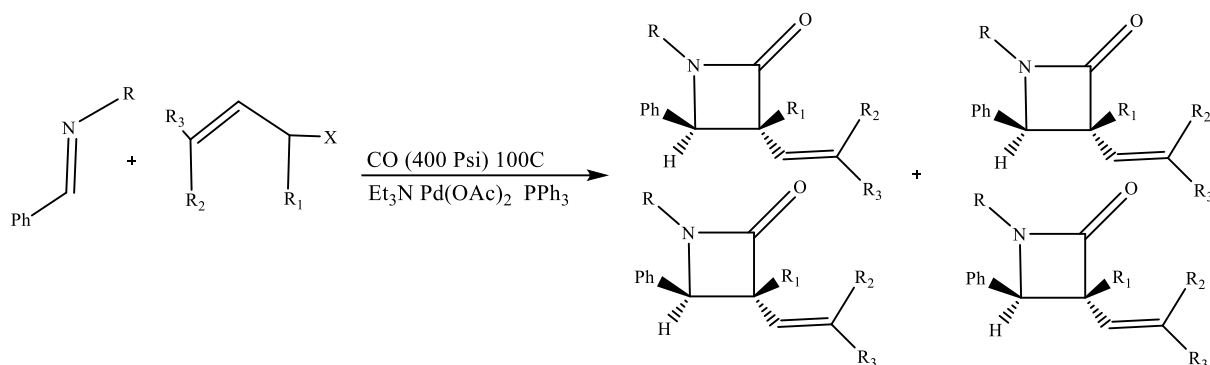
### میتود ینامید - کینوگاسا

تعامل ینامید - کینوگاسا برای استحصال بسیار انتخابی الف - آمینو بیتا لاکتام های کایرال استفاده شده است . کاربرد این تعامل شامل تهیه الفا آمینو ۲- ازتیدینون های کایرال است که از ینامید کایرال شروع می شود .



### میتود تروپسی

در سال ۲۰۰۴ تروپسی و همکارانش افزودن سیکلو کربونیلاتیو {۲+۲} پالادیم کاتالیز شده از ایمین ها به الایل هالید ها ساختار های مختلف را گزارش کردند تا بیالاکتام های کاربردی تری بسازند . بنابر این بر روی امین های کایرال با الایل هالید ها انجام شد که بیالاکتام های را با گسترده گزینش پذیری خوب به وجود آورند (Demain, 1999).

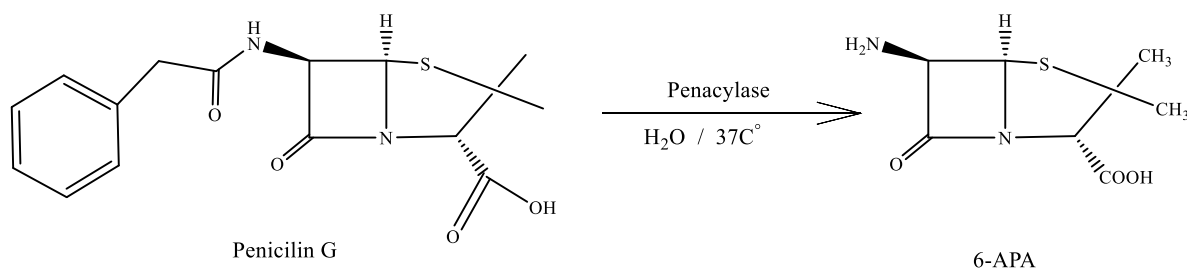


### میتودهای نوین سنتز حلقه بیتالکتام

#### ➤ میتود ۶-آمینو پنی سیلانیک اسید ( ۶ APA)

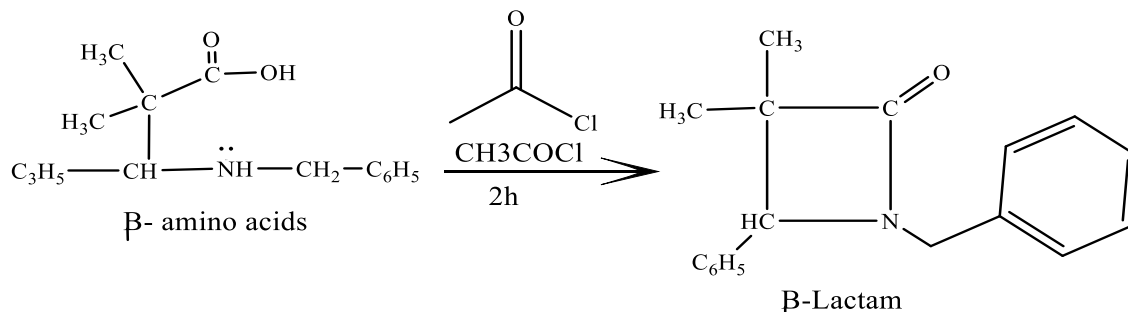
Azitidines و ۲-keto Azitidine که بنام β-Lactams نیز شناخته میشود طوریکه قبلا بیان شده در قسمت مرکزی آنتی بیوتک های پنسلین ها و سفالوسفرین ها وجود دارد.

۶ - آمینو پنی سیلانیک اسید مرکب شناخته شده است که در ترکیب خود دارای حلقه بیتالکتام است که توسط انزایم Penacylase از پنسلین G به دست میاید. با استفاده از این میتود با حرارت خیلی کم می توان حلقه بیتالکتام را سنتز نمود (Yahav, 2020).

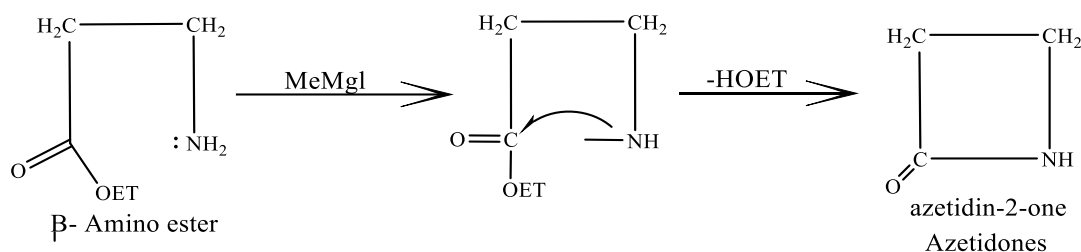


در حقیقت APA ۶ ماده اولیه برای سنتز پンスلین های مصنوعی است.

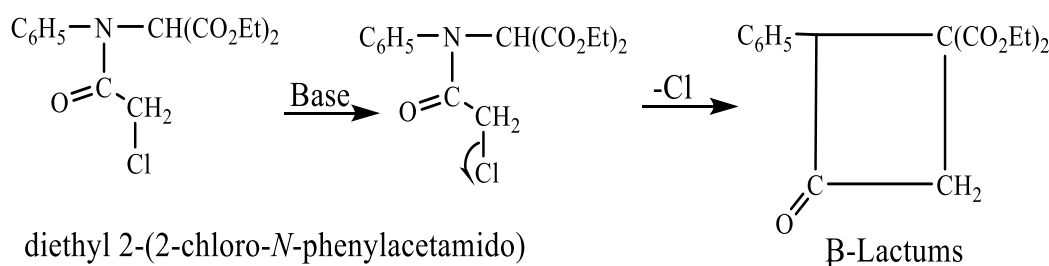
➤ از حلقه سازی درون مالیکولی  $\beta$ - Amino acids توسط معرف های Acylchloride, thionyl chloride در محدوده زمانی دوساعت به راحتی می توان حلقه بیتالکتام را سنتز نمود (Bush, 2018).



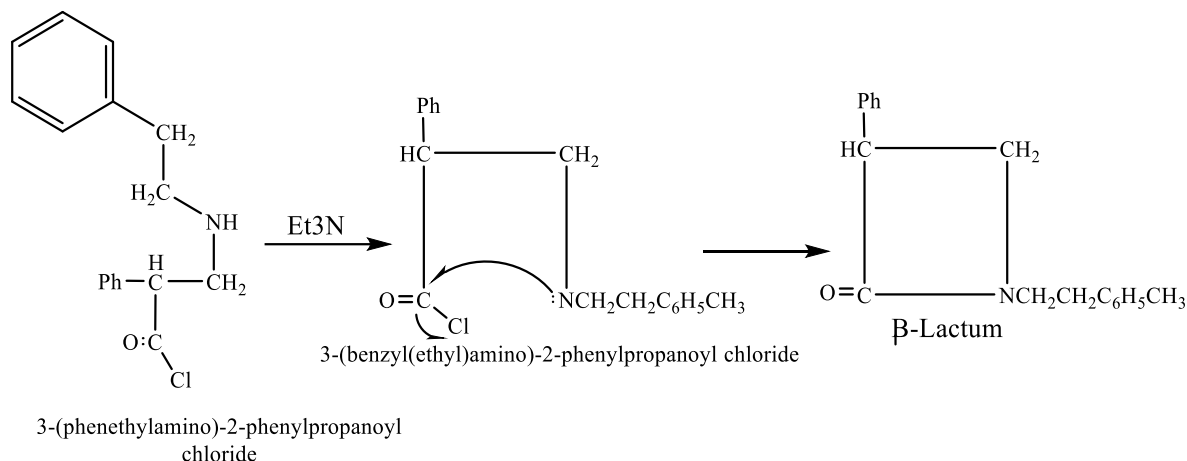
➤ ایسترها در لابراتوارها به وفور پیدا می شود و دسترسی به آن بسیار آسان است. از تعامل  $\beta$  امینو ایستر با معرف های گرینارد، حلقه بیتا لکتام به راحتی در دو مرحله سنتز می شود (Elander, 2003).



➤ از حلقه سازی دای ایتایل ملونیت در محیط قلوئی نیز حلقه  $\beta$ -lactams سنتز میشود (Lima, 2020).



➤ از حلقه سازی (3Phenethylamino)-2-phenylpropanoyl chloride در محیط قلوئی توسط ترای ایتایل امین نیز حلقه  $\beta$ -lactams سنتز میگردد (Bush, 2018).



### یافته‌ها و نتیجه‌گیری

با انجام این تحقیق به این نتیجه رسیدیم که از آنجایی که پیدایش اکثر امراض ناشی از گسترش باکتری‌ها هست و برای درمان این امراض به صورت جدی لازم است تا آنتی‌بیوتیک‌های قوی‌تر و مؤثرتری استحصال گردد، کاربردی‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های خاندان پنسیلین است که قادر به دفع باکتری‌های گوناگون‌اند. هسته مرکزی و ماده اولیه این آنتی‌بیوتیک‌ها را حلقه بیتالکتام تشکیل می‌دهد و روی سنتز حلقه بیتالکتام در طی سال‌های متوالی توسط دانشمندان کار صورت گرفته است. و قابل ذکر است که با ایجاد تغییرات در حلقه بیتالکتام می‌توان گروپ جدیدی از آنتی‌بیوتیک‌ها را سنتز نمود.

بهترین میتود برای سنتز مرکبات کیمیاوی، میتودی است که هزینه‌های تهیه مواد را کاهش دهد و در ضمن بازدهی بالایی را به ارمغان بیاورد. بنابراین، برای استحصال حلقه بیتالکتام بهترین میتود، میتود ۶-آمینو پنی سیلانیک اسید، استفاده از آمینو اسیدها با اسایل کلوراید و تعامل بیتاآمینو ایستر با معرف گرینارد می‌باشد زیرا که در این میتودها همه جوانب در نظر گرفته شده است. علاوه بر کاهش در هزینه‌های تهیه مواد اولیه و افزایش بازدهی محصولات، زمان نیز مدنظر گرفته شده است.



## منابع و مآخذ

- Ambler, R. P. (1980). The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 289(1036), 321-331.
- Ambler, R. P. (1980). The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 289(1036), 321-331.
- Bush, K. (2018). Past and present perspectives on  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(10), 10-1128
- Bush, K. (1989). Characterization of beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 33(3), 259-263.
- Demain, A. L., & Elander, R. P. (1999). The  $\beta$ -lactam antibiotics: past, present, and future. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 75, 5-19.
- Donowitz, G. R., & Mandell, G. L. (1988). Beta-lactam antibiotics. *New England Journal of Medicine*, 318(7), 419-426.
- Elander, R. P. (2003). Industrial production of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Applied microbiology and biotechnology*, 61, 385-392.
- Elander, R. P. (2003). Industrial production of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Applied microbiology and biotechnology*, 61, 385-392.
- KONG, K. F., Schnepfer, L., & Mathee, K. (2010). Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *Apmis*, 118(1), 1-36.
- Lima, L. M., da Silva, B. N. M., Barbosa, G., & Barreiro, E. J. (2020).  $\beta$ -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European journal of medicinal chemistry*, 208, 112829.
- Livermore, D. M. (1995). Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical microbiology reviews*, 8(4), 557-584.
- Lima, L. M., da Silva, B. N. M., Barbosa, G., & Barreiro, E. J. (2020).  $\beta$ -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European journal of medicinal chemistry*, 208, 112829.
- Morin, R. B., & Gorman, M. (Eds.). (2014). *The Biology of B-Lactam Antibiotics*. Elsevier.
- Poole, K. (2004). Resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61, 2200-2223.
- Pandey, N., & Cascella, M. (2019). Beta lactam antibiotics.
- Rolinson, G. N. (1998). Forty years of beta-lactam research. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 41(6), 589-603.
- پیرجویی کردن، M. I. (1984). The mechanisms of reactions of. beta.-lactam antibiotics. *Accounts of Chemical Research*, 17(4), 144-151.
- Suarez, C., & Gudiol, F. (2009). Beta-lactam antibiotics. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, 27(2), 116-129.
- Yahav, D., Giske, C. G., Grāmatniece, A., Abodakpi, H., Tam, V. H., & Leibovici, L. (2020). New  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Clinical microbiology reviews*, 34(1), 10-1128.

## Investigating the new methods of $\beta$ -Lactam ring synthesis according to the change of physical parameters

Mahdi mohammadi<sup>1</sup> . Mohammad Arif Asim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, Balkh University

<sup>2</sup> Department of Physics, Faculty of Science, Balkh University

### Abstract

In the current era, a large and significant amount of chemical industry products are medical products and spices, so that nowadays these products cover all aspects of human life. Most of the organic compounds have curative properties and the knowledge of these compounds is of great importance for the continuation of human life, for this reason extensive research on how to synthesis and transform the position of atoms in organic compounds is continuously carried out and by identifying new methods in the field They provide scientific research and laboratory activities on organic compound. In the case of spices with different compounds, the good feature is that by changing one of the functional groups, another spice can be obtained to treat various diseases. Bitalactam ring is a tetragonal ring that has an amine group on one side and an oxygen of a ketone group on the other side. By changing the functional groups and other members in the bitalactam ring, the most important and widely used antibiotics can be obtained in this article. To investigate the best and least expensive methods of betalactam ring synthesis.

**Keywords:**  $\beta$ -lactam ring; 2-Azetidone; antibiotics; penicillin; permeability.