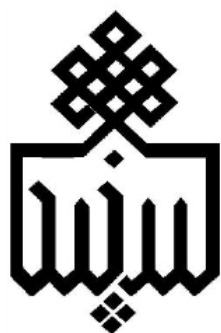


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه بیرجند  
دانشکده علوم

پایان نامه:

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد شیمی آلی

عنوان:

سنتز مشتقات جدیدی از بتا سیکلودکسترین- هتروسیکلیک

و مطالعه خواص آن ها

استاد راهنما:

خانم دکتر باقرزاده

آقای دکتر سید محمد سیدی

تحقیق و نگارش:

هدی غفران پور

مهر ۹۱

# صورتجلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

فرم شماره ۱۰

با تأییدات خداوند متعال جلسه دفاع از پایان نامه تحصیلی کارشناسی ارشد خانم هدی غفرانیپور دانشجوی کارشناسی ارشد رشته: شیمی به شماره دانشجویی: ۸۸۱۳۱۲۸۰۳۱ گرایش: شیمی آلی دانشکده: علوم

تحت عنوان: سنتز مشتقات جدیدی از بتا سیکلودکسترین- هتروسیکلیک و مطالعه خواص آن‌ها  
به ارزش: ۶ واحد در ساعت ۱۴ روز: یکشنبه مورخ: ۹۱/۷/۹  
با حضور اعضای محترم جلسه دفاع و نماینده تحصیلات تکمیلی به شرح ذیل تشکیل گردید:

سمت	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضاء
اسناد راهنمای اول	خانم دکتر باقرزاده	استادیار	
اسناد راهنمای دوم	آقای دکتر سیدی	استاد	
داور اول	خانم دکتر سبحانی	دانشیار	
داور دوم	آقای دکتر رئیسی	دانشیار	
نماینده تحصیلات تکمیلی	آقای دکتر قیامتی	دانشیار	

نتیجه ارزیابی دفاع که منوط به ارائه اصلاحات پیشنهادی توسط هیئت داوران حداکثر ظرف مدت یکماه پس از تاریخ دفاع می باشد، به شرح زیر مورد تأیید قرار گرفت:

قبول (با درجه: عالی) و امتیاز: (۱۹)  دفاع مجدد  غیر قابل قبول

۱ عالی (۱۹-۲۰) ۲- بسیار خوب (۱۸-۱۸/۹۹) ۳- خوب (۱۷/۹۹-۱۶) ۴- قابل قبول (۱۵/۹۹-۱۴)

(بدیهی است عواقب آموزشی ناشی از عدم ارائه به موقع اصلاحات  
مذبور به عهده دانشجو می باشد)

کلیه مزایا اعم از چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و ... از پایان نامه  
کارشناسی ارشد برای دانشگاه بیرجند محفوظ است. نقل مطلب با ذکر منبع  
بلا مانع است.

تقدیم به...

پدر و مادر بسیار عزیز، دلسوز و فداکارم که پیوسته

جرعه نوش جام تعلیم و تربیت، فضیلت و انسانیت آنها بوده ام و همواره چراغ وجودشان

روشنگر راه من در سختی ها و مشکلات بوده است

همسر عزیزم

که همیشه تکیه گاه و حامی من در تمام لحظه های سخت زندگی ام است

خواهرانم

که وجودشان شادی بخش تک تک لحظه های زندگی ام است

و دختر عزیزم

که امید بخش زندگی ام است.

انسان سے راہ دارو:

راہ اول از اندیشہ می گذرد، این "واللاتین" راہ است!  
راہ دوم از تقلید می گذرد، این "آسان ترین" راہ است!  
و راہ سوم از تجربہ می گذرد، این "تلخ ترین" راہ است.

باتقدیر و درود فراوان خدمت استادان بسیار مہربان، دلسوز و صبورم سرکار خانم دکتر باقرزادہ و آقای دکتر سیدی کہ پیوستہ بارہنمایی ہای بی دریغشان مراد انجام این پروژہ یاری رسانندہ باسپاس بی دریغ خدمت دوست گرانمایہ ام خانم جباری کہ وجودش باعث دلگرمی من بود و باشکر از دوستان عزیزم آقای کرمانی، خانم ہارغیانی، عطاران، عرب پور، موسوی کہ مرا صمیمانہ و مشفقانہ یاری دادہ اند.

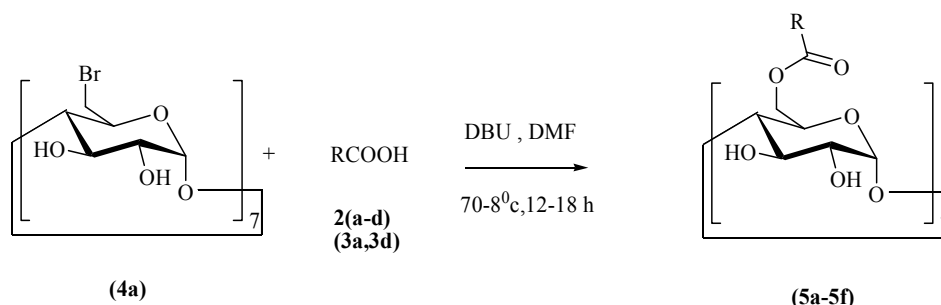
و باشکر خالصانہ خدمت ہمہ کسانی کہ بہ نوعی مراد بہ انجام رساندن این مهم یاری نمودہ اند.

ہدی غفرانپور

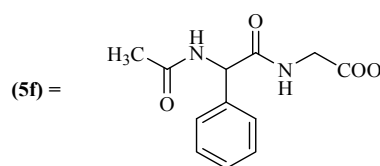
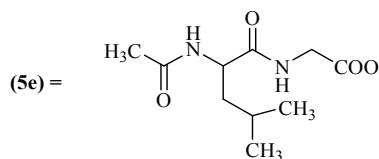
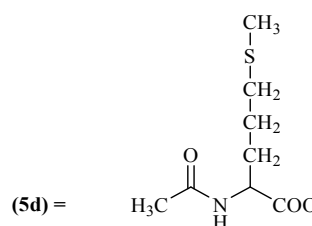
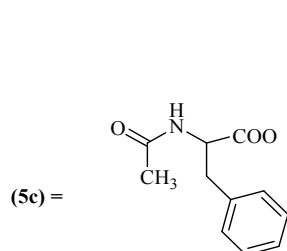
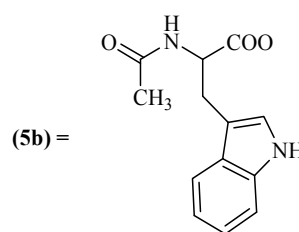
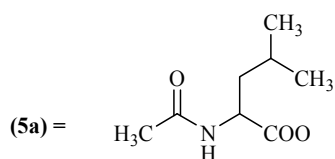
## چکیده

دارورسانی و افزایش سرعت انتقال آنها به بافتهای هدف در بدن یکی از مسائل مهم و مورد اهمیت در علم دارورسانی می باشد. این موضوع در مورد ترکیبات دارویی هیدروفیل دارای اهمیت زیادی می باشد. در این رابطه تاکنون تلاشهای زیادی صورت پذیرفته و ایده های بسیاری ارائه شده است. از میان این ایده ها سنتز ترکیبات قفس مانند مورد توجه بیشتری قرار گرفته است.

ساختارهای قفس مانند که از قرار گرفتن L-آمینواسیدهای محافظت شده بر روی حلقه  $\beta$ -سیکلو دکسترتین، که دارای خصلت هیدروفیلی در داخل و خصلت لیپوفیلی در خارج می باشد جهت انتقال ملکول دوپامین سنتز شد، و سپس ظرفیت انتقال دوپامین توسط قفس های سنتز شده از میان فاز آلی اکتانول بررسی شد.



RCOO :



کلمات کلیدی : پر [۶- $\beta$ -سیکلو دکسترتین] ، N-استیل L-آمینو اسید ، ۱،۸-دی آزو بی سیکلو [۴،۵،۰] ان دک- ۷-ان ، کمپلکس درون حفره ای، دوپامین

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
<b>فصل اول: مقدمه</b>	
مقدمه .....	۲
۱-۱) سیکلو دکسترین ها .....	۲
۱-۱-۱) تاریخچه سیکلودکسترین ها و ساختار آن ها .....	۲
۱-۱-۲) تشکیل کمپلکس های درون حفره ای .....	۴
۱-۱-۳) کاربرد سیکلو دکسترین ها .....	۶
۱-۱-۴) مشتقات سیکلودکسترین .....	۶
۱-۱-۴-۱) مشتقات هالوژنه سیکلودکسترین .....	۶
۱-۱-۴-۲) مشتقات آمفیفیلیک سیکلودکسترین .....	۹
۱-۱-۴-۳) مشتقات استری سیکلودکسترین ها .....	۱۱
۱-۱-۴-۴) مشتقات آمینو اسیدی $\beta$ - سیکلو دکسترین .....	۱۳
۱-۱-۵) کاربرد سیکلو دکسترین ها در صنعت دارو سازی .....	۱۴
۱-۱-۶) بررسی استخراج دوپامین توسط ترکیبات (2a-d) .....	۱۵
۱-۱-۶-۱) دوپامین چیست؟ .....	۱۵
۱-۲) چکیده ای بر ماهیت اسیدهای آمینه .....	۱۶
۱-۲-۱) تاریخچه .....	۱۷
۱-۲-۲) ساختار عمومی .....	۱۷
۱-۲-۳) ایزومری شدن .....	۱۸
۱-۲-۴) دو یونی ها .....	۱۸
۱-۲-۵) مشتقات استری اسیدهای آمینه N-محافظت شده .....	۱۹
۱-۳) حلقه های هتروسیکل نیتروژن دار .....	۱۹
۱-۳-۱) آنالوگ های نوکلئوزید [۷۴] .....	۲۱
۱-۳-۲) پیریمیدین .....	۲۲
۱-۳-۲-۱) خواص پیریمیدین .....	۲۲
۱-۳-۲-۲) تاتومریسم .....	۲۳
۱-۳-۲-۳) روشهای سنتز پیریمیدین ها .....	۲۳
۱-۳-۳) واکنش های ترکیبات هتروسیکل .....	۲۵



۲۵	..... واکنش های جایگزینی الکتروفیلی ( ۱-۳-۳-۱)
۲۵	..... نیترودار شدن ( ۱-۱-۳-۳-۱)
۲۶	..... هالوژناسیون پیریمیدین ( ۲-۱-۳-۳-۱)
۲۷	..... واکنش های جایگزینی هسته دوستی ( ۲-۳-۳-۱)
۲۸	..... پیریمیدین هایی که حاوی آمینو اسید هستند : ( ۴-۳-۱)

## فصل دوم: بخش تجربی

۳۲	..... بخش تجربی (۲)
۳۲	..... سنتز N-استیل-L-آمینو اسیدها (۱-۲)
۳۲	..... سنتز N-استیل-L-لوسین (۲a) (۱-۱-۲)
۳۲	..... سنتز N-استیل-L-تریپتوفان (۲b) (۲-۱-۲)
۳۳	..... سنتز N-استیل-L-فنیل آلانین (۲c) (۳-۱-۲)
۳۳	..... سنتز N-استیل-L-متیونین (۲d) (۴-۱-۲)
۳۴	..... سنتز دی پپتیدها (۲-۲)
۳۴	..... سنتز N-استیل-L-لوسیل گلیسین اتیل استر (۲g) (۱-۲-۲)
۳۴	..... سنتز N-استیل-L-لوسیل گلیسین (۳a) (۲-۲-۲)
۳۵	..... سنتز N-استیل-L-فنیل آلانیل گلیسین (۳c) (۳-۲-۲)
۳۵	..... سنتز هپتاکیس (۶-برمو-۶-داکسی) بتا سیکلودکسترین (۴a) (۳-۲)
۳۶	..... روش عمومی سنتز مشتقات بتا سیکلو دکسترین (۴-۲)
۳۶	..... سنتز هپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-لوسیل)] بتا سیکلودکسترین (۵a) (۱-۴-۲)
۳۶	..... سنتز هپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-تریپتوفیل)] بتا سیکلودکسترین (۵b) (۲-۴-۲)
۳۷	..... سنتز [O-۶-(N-استیل-L-فنیل آلانیل)] بتا سیکلودکسترین (۵c) (۳-۴-۲)
۳۷	..... سنتز هپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-متیونیل)] بتا سیکلودکسترین (۵d) (۴-۴-۲)
۳۷	..... سنتز هپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-لوسیل گلیسین)] بتا سیکلودکسترین (۵e) [۱۰۷] (۵-۴-۲)
۳۸	..... سنتز هپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-فنیل آلانیل گلیسین)] بتا سیکلودکسترین (۵f) (۶-۴-۲)
۳۸	..... سنتز مشتقات پیریمیدینی (۵-۲)
۳۸	..... سنتز ۶-متیل-۲-تیو اکسو-۳،۲-دی هیدرو پیریمیدین-۴-اون (۱-۵-۲)
۳۹	..... سنتز ۶-متیل پیریمیدین-۴،۲-دی اون (۲-۵-۲)
۳۹	..... سنتز ۵-نیترو-۶-متیل-پیریمیدین-۴،۲-دی اون (۳-۵-۲)
۳۹	..... سنتز ۵-نیترو-۴،۲-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین (۴-۵-۲)
۴۰	..... سنتز ۲-کلرو-۶-متیل-۵-نیترو-۴-پیریلیدینو پیریمیدین (۵-۵-۲)

۶-۵-۲ ( سننز (۲s)-۲- (۴-متیل -۵-نیترو-۶-(پیرولیدین-۱-ایل)-پیریمیدین -۲-ایل آمینو) پروپانوئیک اسید	۴۰
۷-۵-۲ ( سننز (۲s)-۲- (۴-متیل -۵-نیترو-۶-(پیرولیدین-۱-ایل)-پیریمیدین-۲-ایل آمینو)-۳- فیل پروپانوئیک اسید	۴۱
۸-۵-۲ ( سننز (۲s) -۲- (۴-متیل -۵-نیترو-۶-(پیرولیدین-۱-ایل)-پیریمیدین -۲-ایل آمینو) استیک اسید	۴۱
۹-۵-۲ ( سننز (۲s) -۲- (۴-متیل -۵-نیترو-۶-(پیرولیدین-۱-ایل)-پیریمیدین -۲-ایل آمینو)-۳-متیل بوتانوئیک اسید	۴۲
۱۰-۵-۲ ( سننز (۲s) -۲- (۴-متیل -۵-نیترو-۶-(پیرولیدین-۱-ایل)-پیریمیدین -۲-ایل آمینو)-۴-متیل پتانوئیک اسید	۴۳

### فصل سوم: بحث و بررسی نتایج

۳) بحث و بررسی نتایج	۴۵
۱-۳) روش عمومی سننز ترکیبات	۴۵
۱-۱-۳) سننز N-استیل-L-آمینو اسیدها [۱۰۴-۱۰۲]	۴۵
۱-۱-۳) ترکیب ۲a- (N-استیل-L-لوسین)	۴۵
۱-۱-۳) ترکیب ۲b- (N-استیل-L-تریپتوفان)	۴۶
۱-۱-۳) ترکیب ۲c- (N-استیل-L-فنیل آلانین)	۴۶
۱-۱-۲) ترکیب ۲d- (N-استیل-L-متیونین)	۴۷
۱-۲) سننز دی پپتیدها	۴۸
۱-۲-۱-۳) سننز ترکیب ۲g- (N-استیل-L-لوسیل گلیسین اتیل استر)	۴۹
۱-۲-۱-۳) سننز ترکیب ۳a- (N-استیل-L-لوسیل گلیسین)	۵۰
۱-۲-۲) سننز ترکیب ۳c- (N-استیل-L-فنیل آلانیل گلیسین)	۵۱
۱-۳) سننز ۴a- (هیپتاکیس (۶-برمو-۶-داکسی) بتا سیکلو دکسترین) [۱۰۷]	۵۲
۱-۳) سننز مشتقات استری بتا سیکلو دکسترین [۱۰۸]	۵۲
۱-۳-۱-۴) سننز ۵a- (هیپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-لوسیل) بتا سیکلو دکسترین] [۱۰۷])	۵۴
۱-۳-۱-۴) سننز ۵b- (هیپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-تریپتوفیل) بتا سیکلو دکسترین])	۵۵
۱-۳-۱-۴) سننز ۵c- (هیپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-فنیل آلانیل) بتا سیکلو دکسترین])	۵۶
۱-۳-۱-۴) سننز ۵d- (هیپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-متیونیل) بتا سیکلو دکسترین])	۵۷
۱-۳-۱-۴) سننز ۵e- (هیپتاکیس [O-۶-(N-استیل-L-لوسیل گلیسین) بتا سیکلو دکسترین] [۱۰۷])	۵۸

۵۹	۳-۱-۴ ( سننز ۵f- (هپتاکیس [ ۶-O-N- ) استیل-L- فنیل آلانیل گلایسیل ] بتا سیکلو دکسترین)
۶۰	۳-۱-۵ ( سننز مشتقات پیریمیدینی [۸۳].....
۶۰	۳-۱-۵-۱ ( سننز ترکیب ۶- متیل-۲- تیو اکسو-۳،۲- دی هیدرو پیریمیدین-۴- اون .....
۶۱	۳-۱-۵-۲ ( سننز ترکیب ۶- متیل پیریمیدین-۴،۲- دی اون .....
۶۱	۳-۱-۵-۳ ( سننز ترکیب ۵- نیترو -۶- متیل-پیریمیدین-۴،۲- دی اون .....
۶۱	۳-۱-۵-۴ ( سننز ترکیب ۵- نیترو-۴،۲- دی کلرو-۶- متیل پیریمیدین .....
۶۲	۳-۱-۵-۵ ( سننز ترکیب ۲-کلرو-۶-متیل-۵-نیترو-۴-پیریلیدینو پیریمیدین .....
۶۲	۳-۱-۵-۶ ( سننز ترکیب (۲s)-۲-(۴-متیل -۵-نیترو-۶-پیرولیدین-۱-ایل)-پیریمیدین -۲-ایل آمینو) پروپانوئیک اسید.....
۶۳	۳-۱-۵-۷ ( سننز (۲s)-۲- (۴- متیل - ۵ - نیترو - ۶ - ( پیرولیدین -۱- ایل ) پیریمیدین - ۲ - ایل آمینو ) استیک اسید .....
۶۴	۳-۱-۵-۸ ( سننز (۲s)-۲- (۴- متیل - ۵ - نیترو - ۶ - ( پیرولیدین -۱- ایل ) پیریمیدین - ۲ - ایل آمینو )-۳- فنیل پروپانوئیک اسید .....
۶۴	۳-۱-۵-۹ ( سننز (۲s)-۲- (۴- متیل - ۵ - نیترو - ۶ - ( پیرولیدین -۱- ایل ) پیریمیدین - ۲ - ایل آمینو ) -۳- متیل بوتانوئیک اسید .....
۶۵	۳-۱-۵-۱۰ ( سننز (۲s)-۲- (۴- متیل - ۵ - نیترو - ۶ - ( پیرولیدین -۱- ایل ) پیریمیدین - ۲ - ایل آمینو ) -۴- متیل پنتانوئیک اسید .....
۶۵	۳-۲ ( بررسی خواص مشتقات سننز شده .....
۶۵	۳-۲-۱) بررسی میزان کمپلکس شونده گی دوپامین با ترکیبات (۲a-e) .....
۷۸	منابع .....
۸۷	ضمائم .....

### فهرست جدول ها و شکل ها

صفحه	عنوان
۳	(جدول ۱- ۱): ویژگیهای ساختاری سه سیکلودکسترین .....
۶۸	(جدول ۳- ۱): مقادیر جذب های اندازه گیری شده .....
۶۸	(جدول ۳- ۲): مقادیر مربوط به درصد کمپلکس شونده گی ترکیبات سننز شده .....
۲	( شکل ۱ ): ساختار سیکلودکسترین ها .....
۳	( شکل ۲): ساختار بتا سیکلودکسترین .....

- (شکل ۳): تشکیل کمپلکس مابین بین CD و ملکول میزبان ..... ۵
- (شکل ۴-۱): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- لوسین ..... ۷۱
- (شکل ۴-۲): طیف IR ترکیب N-استیل -L- لوسین ..... ۷۲
- (شکل ۴-۳): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- تریپتوفان ..... ۷۳
- (شکل ۴-۴): طیف IR ترکیب N-استیل -L- تریپتوفان ..... ۷۴
- (شکل ۴-۵): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- فنیل آلانین ..... ۷۵
- (شکل ۴-۶): طیف IR ترکیب N-استیل -L- فنیل آلانین ..... ۷۶
- (شکل ۴-۷): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- متیونین ..... ۷۷
- (شکل ۴-۸): طیف IR ترکیب N-استیل -L- متیونین ..... ۷۸
- (شکل ۴-۹): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- لوسیل گلایسین اتیل استر ..... ۷۹
- (شکل ۴-۱۰): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- لوسیل گلایسین اتیل استر در  $\text{D}_2\text{O}$  ..... ۸۰
- (شکل ۴-۱۱): طیف IR ترکیب N-استیل -L- لوسیل گلایسین اتیل استر ..... ۸۱
- (شکل ۴-۱۲): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- لوسین گلایسین ..... ۸۲
- (شکل ۴-۱۳): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- لوسیل گلایسین در  $\text{D}_2\text{O}$  ..... ۸۳
- (شکل ۴-۱۴): طیف IR ترکیب N-استیل -L- لوسیل گلایسین ..... ۸۴
- (شکل ۴-۱۵): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- فنیل آلانین گلایسین ..... ۸۵
- (شکل ۴-۱۶): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب N-استیل -L- فنیل آلانین گلایسین در  $\text{D}_2\text{O}$  ..... ۸۶
- (شکل ۴-۱۷): طیف IR ترکیب N-استیل -L- فنیل آلانین گلایسین ..... ۸۷
- (شکل ۴-۱۸): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس (۶- برمومو -۶- داکسی ) بتا سیکلو دکسترین ..... ۸۸
- (شکل ۴-۱۹): طیف  $^1\text{HNMR}$  گسترده ترکیب هپتاکیس (۶- برمومو -۶- داکسی ) بتا سیکلو دکسترین ..... ۸۹
- (شکل ۴-۲۰): طیف IR ترکیب هپتاکیس (۶- برمومو -۶- داکسی ) بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۰
- (شکل ۴-۲۱): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل -L- لوسیل) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۱
- (شکل ۴-۲۲): طیف IR ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل -L- لوسیل) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۲
- (شکل ۴-۲۳): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل -L- تریپتوفیل) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۳
- (شکل ۴-۲۴): طیف IR ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل -L- تریپتوفیل) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۴
- (شکل ۴-۲۵): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل -L- فنیل آلانیل) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۵
- (شکل ۴-۲۶): طیف IR ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل -L- فنیل آلانیل) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۶
- (شکل ۴-۲۷): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل -L- متیونیل) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۷

- (شکل ۴-۲۸): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل - L-لوسیل - گلاسیل ) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۹۸
- (شکل ۴-۲۹): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل - L-لوسیل - گلاسیل ) ] بتا سیکلو دکسترین در  $\text{D}_2\text{O}$  ..... ۹۹
- (شکل ۴-۳۰): طیف IR ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل - L-لوسیل - گلاسیل ) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۱۰۰
- (شکل ۴-۳۱): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل - L-فنیل آلانیل - گلاسیل ) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۱۰۱
- (شکل ۴-۳۲): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل - L-فنیل آلانیل - گلاسیل ) ] بتا سیکلو دکسترین در  $\text{D}_2\text{O}$  ..... ۱۰۲
- (شکل ۴-۳۳): طیف IR ترکیب هپتاکیس [ ۶-O (N-استیل - L-فنیل آلانیل - گلاسیل ) ] بتا سیکلو دکسترین ..... ۱۰۳
- (شکل ۴-۳۴): طیف IR ترکیب ۶-متیل-۲-تیو اکسو-۳،۲-دی هیدروپیریمیدین-۴-اون ..... ۱۰۴
- (شکل ۴-۳۵): طیف IR ترکیب ۶-متیل پیریمیدین-۴،۲-دی اون ..... ۱۰۵
- (شکل ۴-۳۶): طیف IR ترکیب ۵-نیترو-۶-متیل-پیریمیدین-۴،۲-دی اون ..... ۱۰۶
- (شکل ۴-۳۷): طیف IR ترکیب ۵-نیترو-۴،۲-دی کلرو-۶-متیل پیریمیدین ..... ۱۰۷
- (شکل ۴-۳۸): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۲-کلرو-۶-متیل-۵-نیترو-۴-پیریلیدینو پیریمیدین ..... ۱۰۸
- (شکل ۴-۳۹): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) پروپانوئیک اسید ..... ۱۰۹
- (شکل ۴-۴۰): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) پروپانوئیک اسید در  $\text{D}_2\text{O}$  ..... ۱۱۰
- (شکل ۴-۴۱): طیف IR ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) پروپانوئیک اسید ..... ۱۱۱
- (شکل ۴-۴۲): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) استیک اسید ..... ۱۱۲
- (شکل ۴-۴۳): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) استیک اسید در  $\text{D}_2\text{O}$  ..... ۱۱۳
- (شکل ۴-۴۴): طیف IR ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) استیک اسید ..... ۱۱۴
- (شکل ۴-۴۵): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) فنیل پروپانوئیک اسید ..... ۱۱۵

- (شکل ۴-۴۶): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-(پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین (شکل ۴-۴۷): طیف IR ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-(پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) فنیل پروپانوئیک اسید در  $\text{D}_2\text{O}$ ..... ۱۱۶
- (شکل ۴-۴۸): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-(پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین (شکل ۴-۴۹): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-(پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین (شکل ۴-۵۰): طیف IR ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-(پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) فنیل ۳-متیل بوتانوئیک اسید در  $\text{D}_2\text{O}$ ..... ۱۱۹
- (شکل ۴-۵۱): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-(پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین (شکل ۴-۵۲): طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-(پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین (شکل ۴-۵۳): طیف IR ترکیب (۲S)-۲-(۴-متیل - ۵-نیترو-۶-(پیرولیدین - ۱-ایل)-پیریمیدین - ۲-ایل آمینو) فنیل ۴-متیل پنتانوئیک اسید در  $\text{D}_2\text{O}$ ..... ۱۲۲
- ۱۲۳..... ۱۲۳

# فصل اول

## مقدمه

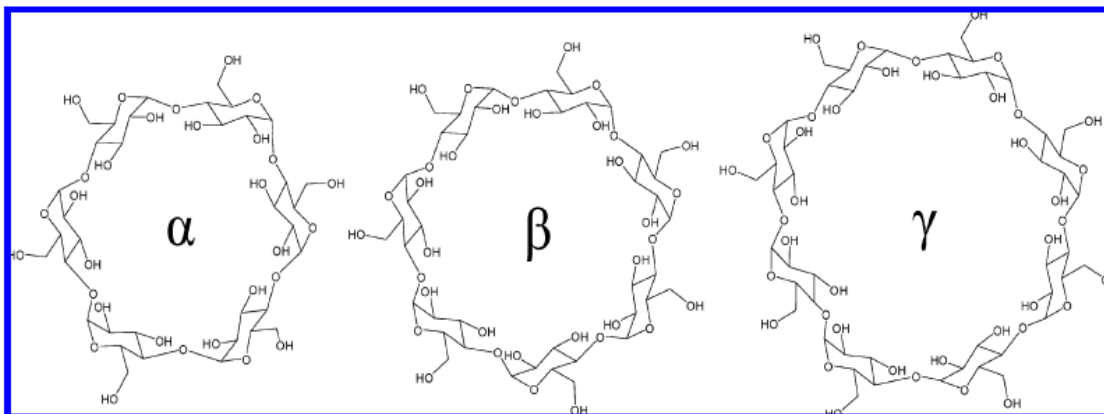
## (۱) مقدمه

### (۱-۱) سیکلو دکسترین ها

#### (۱-۱-۱) تاریخچه سیکلودکسترین ها و ساختار آن ها

سیکلودکسترین ها برای اولین بار در سال ۱۸۹۱ کشف شدند [۱].

سیکلو دکسترین ها الیگوساکارید های حلقوی هستند که از اتصال ۶، ۷، ۸ و یا تعداد بیشتری واحدهای گلیکوپیرانوزی تشکیل شده اند. در صورتی که از ۶ واحد گلیکو پیرانوزی تشکیل شده باشند،  $\alpha$ ، چنانچه از ۷ واحد گلیکوپیرانوزی تشکیل شوند،  $\beta$  و اگر از ۸ واحد تشکیل شوند،  $\gamma$  نامیده می شوند. ( شکل ۱ )

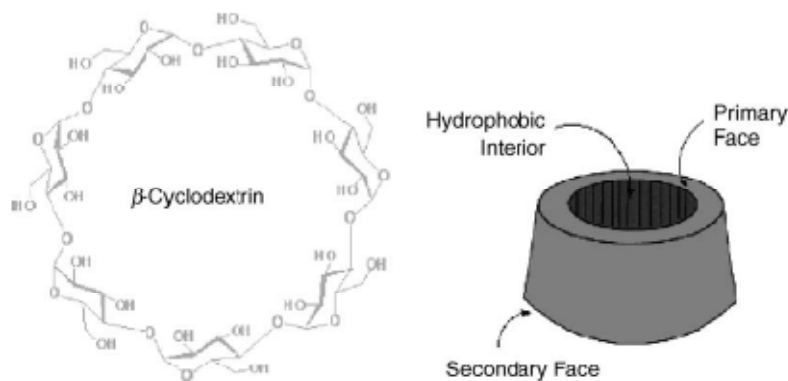


( شکل ۱): ساختار سیکلودکسترین ها

این ترکیبات با عنوان سیکلو میلوزاها، سیکلو مالتوزها و دکسترین های شرو دینگر شناخته شده اند [۱،۲]. سیکلودکسترین ها از کاهش نشاسته به وسیله آنزیم گلوکو ترانسفرز سیکلودکسترین<sup>۱</sup>، و در نتیجه واکنش های درون ملکولی تشکیل می شوند [۳]. مطالعه های X-Ray نشان می دهند سیکلو دکسترین ها ساختار مخروطی دارند که در آن گروه های هیدروکسیل نوع دوم (  $C_2$  ,  $C_3$  ) در سطح مقطع پائینی و هیدروکسیل های نوع اول (  $C_6$  ) در سطح مقطع بالایی قرار گرفته اند. ( شکل ۲ )

<sup>1</sup> cyclodextrin glucanotransferase enzyme





( شکل ۲): ساختار بتا سیکلودکسترین

هیدروژن های غیر قطبی ( $C_2, C_3$ ) و اکسیژن اتر مانند در حفره سیکلودکسترین قرار گرفته اند، این منجر می شود که سطح خارجی ملکول آب دوست بوده و در آب حل گردد و حفره آن که غیر قطبی است، ماتریکسی آب گریز تشکیل داده که ملکول های مهمان در محیط آبی با اندازه و شکل مناسب توانایی قرارگیری در داخل این حفره را دارا می باشند [۴].  $\beta$ -سیکلو دکسترین، نسبت به انواع دیگر سیکلودکسترین ها، بیشتر مورد استفاده قرار می گیرد. خواص اصلی سیکلودکسترین ها در جدول شماره ۱ مشاهده می گردد.

(جدول ۱-۱): ویژگی های ساختاری سه سیکلودکسترین

ویژگی ها	$\alpha$ سیکلودکسترین	$\beta$ سیکلودکسترین	$\gamma$ سیکلودکسترین
تعداد واحدهای گلیکوپیرانوز	۶	۷	۸
وزن مولکولی	۹۷۲	۱۱۳۵	۱۲۹۷
حلالیت در آب در ۲۵ درجه سانتی گراد (w/v)	۱۴/۵	۱/۸۵	۲۳/۲
قطر خارجی (Å)	۱۴/۶	۱۵/۴	۱۷/۵
قطر داخلی (Å)	۴/۷-۵/۳	۶-۶/۵	۷/۵-۸/۳
ارتفاع حفره (Å)	۷/۹	۷/۹	۷/۹
حجم حفره (Å <sup>3</sup> )	۱۷۴	۲۶۲	۴۲۷

با توجه به جدول بالا روند تغییر حلالیت سیکلودکسترین های  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  در آب غیر عادی است.

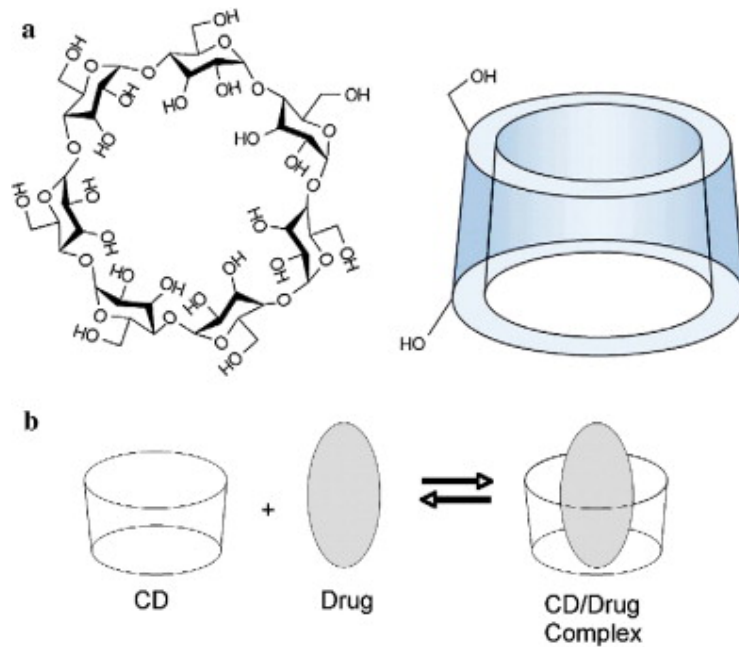
$\beta$  - سیکلودکسترین حداقل ۹ برابر، حلالیتش نسبت به  $\beta$  و  $\gamma$  کمتر است. علت حلالیت بسیار کم  $\beta$ - سیکلودکسترین احتمالاً مربوط به تشکیل پیوند های هیدروژنی می باشد [۵،۶]. گروه های هیدروکسیل نوع دوم متصل به  $C_2$  از یک واحد گلیکوپیرانوزی می توانند پیوند هیدروژنی با گروه های هیدروکسیل متصل به  $C_3$  از واحد گلیکوپیرانوزی مجاور ایجاد نمایند که در نتیجه ی آن در ملکول  $\beta$ - سیکلودکسترین یک کمر بند یا نوار ثانویه کامل توسط این پیوند هیدروژنی ایجاد شده و باعث می شود  $\beta$  - سیکلودکسترین به صورت نسبتاً سختی در آید. تشکیل پیوند های هیدروژنی درون ملکولی توضیحی است برای اینکه حلالیت پایین  $\beta$  - سیکلودکسترین نسبت به سیکلودکسترین های  $\alpha$  و  $\gamma$  توجیه گردد.

نوار هیدروژنی در ملکول  $\alpha$ -سیکلودکسترین کامل نیست، زیرا یک واحد گلیکوپیرانوزی در موقعیت نامناسب قرار دارد. در نتیجه به جای ۶ پیوند هیدروژنی ممکن، فقط ۴ پیوند می تواند به طور کامل ایجاد شود.  $\gamma$  - سیکلودکسترین به دلیل داشتن ساختمان انعطاف پذیر دارای حلالیت بالایی می باشد. از سیکلودکسترین های طبیعی تعداد زیادی مشتق سنتز شده اند. این مشتقات به وسیله آمین دار شدن، استری شدن و اتری شدن هیدروکسیل های نوع اول و دوم سنتز شده اند. بسته به نوع استخلاف حلالیت مشتقات CD نسبت به CD اولیه متفاوت است. تقریباً تمام مشتقات CD دارای تغییر در حجم حفره هیدروفوبی هستند و این تغییرات ساختاری می تواند حلالیت و پایداری در برابر نور و اکسیژن را افزایش دهد و به کنترل فعالیت شیمیایی ملکول مهمان کمک نماید [۱].

### ۱-۱-۲) تشکیل کمپلکس های درون حفره ای

بزرگترین جنبه قابل توجه CD ها توانایی آنها در تشکیل کمپلکس های درون حفره ای جامد (کمپلکس مهمان - میزبان) با گستره بزرگی از جامدات، مایعات و گاز ها می باشد [۱]. در این کمپلکس ها ملکول مهمان درون حفره CD (میزبان) نگه داشته می شود. ( شکل ۳ )

یک کمپلکس شوندگی خوب مستلزم تناسب بین سایز حفره CD و اندازه ملکول مهمان است [۷]. هیچ پیوند کووالانسی در طی تشکیل کمپلکس شکسته یا تشکیل نمی شود [۸]. نیروی اصلی جلو برنده آزاد سازی ملکول های آب با آنتالپی بالا از درون حفره است. ملکول های آب به وسیله ملکول های مهمان موجود در محلول که آب گریز هستند با یک پیوند غیر قطبی - غیر قطبی جایگزین می شوند و فشار حلقه CD کاهش یافته و منجر به حالت انرژی پائین تر و پایداری سیستم می گردد [۳].



( شکل ۳): تشکیل کمپلکس مابین بین CD و ملکول میزبان

آب معمولی ترین حلال مورد استفاده برای واکنش های کمپلکس شدن می باشد. افزایش حلالیت سیکلو دکسترین و ملکول مهمان باعث می شود که ملکولهای بیشتری در دسترس برای تشکیل کمپلکس باشند. زمانی که حلال با سیکلودکسترین تشکیل کمپلکس می دهد، ملکول مهمان بایستی قادر باشد تا حلال را از حفره سیکلو دکسترین آزاد نماید. حلال نبایستی با سیکلو دکسترین به خوبی کمپلکس دهد، بلکه باید به آسانی خارج و تبخیر شود. آب، اتانول و دی اتیل اتر مثال های خوبی از این نوع حلال ها می باشند. زمانی که سیکلو دکسترین به صورت کریستالی و بلوری باشد فقط ملکول های سطحی قادر به کمپلکس شدن می باشند، ولی در حالت محلول بیشتر ملکول های سیکلودکسترین در دسترس بوده و می توانند کمپلکس تشکیل دهند. افزایش دما تاثیر به سزایی در فرایند کمپلکس شدن دارد به طوریکه اولاً قابلیت انحلال سیکلودکسترین و کمپلکس درون حلقه ای را افزایش داده که این خود باعث افزایش احتمال تشکیل کمپلکس می شود، ثانیاً افزایش دما باعث کاهش پایداری کمپلکس درون حلقه ای می گردد. پایداری حرارتی کمپلکس های درون حلقه ای بسته به نوع ملکول مهمان متفاوت بوده در حالیکه بیشتر کمپلکس ها در دمای ۵۰ تا ۶۰ درجه شروع به تجزیه شدن می نمایند، بعضی از کمپلکس ها در دماهای بالا پایداری به خصوص اگر ملکول مهمان با سیکلودکسترین پیوند قوی داشته و یا حلالیت خیلی پایین باشد [۹].

### ۱-۱-۳) کاربرد سیکلو دکسترین ها

قرار گرفتن ملکول مهمان داخل حفره CD و مشتقاتش باعث تغییرات مفیدی در خواص شیمی فیزیکی ملکول مهمان می شود [۱۰] از جمله این تغییرات عبارتند است:

- پایداری ملکول های مهمان حساس به نور و اکسیژن
- پایداری ملکول های مهمان فرار و بی ثبات
- افزایش حلالیت ملکول های مهمان خیلی نامحلول
- تغییر کنفورماسیون ملکول مهمان
- حفاظت مواد در برابر میکروارکانیسم ها
- فعالیت کاتالیزوری کمپلکس های تشکیل شده

این خصوصیات سیکلودکسترین ها و مشتقاتشان باعث می شود که در زمینه های مختلف از جمله صنایع غذایی [۱۱]، داروسازی [۱۲]، آرایشی [۱۳]، محیط زیست [۱۴]، تبدیلات بیولوژیکی [۱۵]، صنعت نساجی [۱۶]، کشاورزی [۱۷] و شیمیایی [۱۸] کاربرد داشته باشند.

### ۱-۱-۴) مشتقات سیکلودکسترین

#### ۱-۱-۴-۱) مشتقات هالوژنه سیکلودکسترین

شیمی سیکلودکسترین ها به طور قابل ملاحظه ای با تهیه انواعی از مشتقات شش، هفت و هشت استخلافی بر روی گروههای هیدروکسیل نوع اول پیشرفت کرده است [۱۹]. پر (۶-داکسی-هالو) سیکلو-مالتو الیگوساکاریدها دسته مهم و متنوعی از ترکیبات را تشکیل می دهند که برای تهیه مشتقات سودمند و گوناگونی از سیکلودکسترین ها به کار برده شده و در نتیجه واکنش های جایگزینی درون [۲۰] یا بین مولکولی [۲۱] سنتز می شوند. روش های هالوژنه کردن انتخابی گروههای هیدروکسیل نوع اول سیکلودکسترین امروزه به خوبی شناخته و تثبیت شده است [۲۲].

تعدادی از روش ها که برای پر (per) هالوژنه دار کردن سیکلودکسترین ها تا کنون گزارش شده و منجر به تهیه ترکیباتی مثل هپتاکسیس (۶-برمو-۶-داکسی) سیکلومالتوهپتان [۲۳] و اکتاکسیس (۶-برمو-۶-داکسی) سیکلومالتواکتان [۲۴] می شود شامل واکنش سیکلودکسترین طبیعی با معرف ویلز میسر<sup>۱</sup> دی متیل ایمیدوایل

<sup>1</sup> Vilsmeier