

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده شیمی
گروه شیمی آلی و بیوشیمی

پایان نامه
برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در شیمی آلی

عنوان
سنتز مشتقات کومارین متصل به انواع استرهای آمینو اسیدها

استاد راهنما
دکتر حسین مصطفوی

اساتید مشاور
دکتر علی اکبر انتظامی
دکتر عزیز شهریسا

پژوهشگر
الناز ادیبی نیا

تقدیم به
تقدیم به

پدر و مادر عزیزم

به پاس زحمات بی دریغشان
به پاس زحمات بی دریغشان

پایان نامه حاضر حاصل رهنمودها و مساعدت های بی شائبه افراد زیادی می باشد که اینجانب را مرهون الطاف خویش قرار داده اند. بنابراین بر خود لازم می دانم که مراتب سپاس و قدردانی خود را از اساتید ارجمند و بزرگوارانی که یاری ام نموده اند به شرح زیر اعلام نمایم:

- استاد راهنمای ارجمندم، جناب آقای دکتر حسین مصطفوی که در طول انجام این پروژه از زحمات فراوان، حمایت های بی دریغ و راهنمایی های ارزنده ایشان بهره مند بوده ام.
- اساتید مشاور بزرگوارم، جناب آقای پروفیسور علی اکبر انتظامی و جناب آقای دکتر عزیز شهریسا که از راهنمایی های فراوان ایشان بهره جسته ام.
- جناب آقای دکتر رضا تیموری که زحمت داوری این پایان نامه را تقبل فرموده اند.
- جناب آقای دکتر کاظم دیندار صفا مدیر گروه محترم شیمی آلی
- جناب آقای دکتر حسن نمازی رئیس دانشکده، معاونت محترم آموزشی دانشکده جناب آقای دکتر خاندان، معاونت محترم پژوهشی جناب آقای دکتر نیائی و دیگر اساتید محترم دانشکده
- تمامی کارکنان دانشکده
- تمامی دانشجویان مقطع دکتری و دوستان و همکلاسی هایم
- همکارانم در آزمایشگاه آقایان عباسی، تنکابنی و مسکنی
- خانواده محترم، پدر بزرگوار و مادر مهربانم و برادران عزیزم حسن و حسین

نام خانوادگی دانشجو: ادیبی نیا		نام دانشجو: الناز	
عنوان پایان نامه: سنتز مشتقات کومارین متصل به انواع استرهای آمینو اسیدها			
استاد راهنما: دکتر حسین مصطفوی			
مقطع تحصیلی: کارشناسی		رشته: شیمی	
ارشد		گرایش: آلی	
دانشگاه: تبریز			
دانشکده: دانشکده شیمی		تاریخ فارغ التحصیلی:	
		1389 / 9 / 7	
تعداد صفحه: 125			
کلید واژه: آمینو اسید آلکیل استر هیدروکلراید، کومارین، 1- هیدروکسی بنزوتتری آزول، دی سیکلو هگزیل کربودی ایمید			
<p>چکیده:</p> <p>تا کنون یک سری آمینواسید استرهای متصل به کومارین سنتز شده است که در محیط آزمایشگاهی و در مقابل ویروس HIV-1 و BVDV مورد ارزیابی قرار گرفته اند. خواص دارویی مشتقات کومارین و آمینواسیدها ما را ترغیب به تهیه کومارین های تازه ی متصل به مشتقات آمینو اسیدها کرده است.</p> <p>یک روش ملایم و مناسب برای استری کردن آمینواسیدها، استفاده از تری متیل کلروسیلانها می باشد. این روش سازگار با اسیدهای آمینه می باشد که محصولات بدست آمده به آسانی نوبلور شده و راسمیزاسیون کمی را هم نشان می دهند.</p> <p>2 - (2H-1- بنزوپیران - 2- اون - 7- ایلوکسی) استیک اسید تهیه گردید و تعدادی آمینو اسید آلکیل استر با آن در دمای اتاق واکنش داده شد. یک روش کوپلینگ مناسب که برای تشکیل پتیدها از طریق واکنش گروه کربوکسیلیک اسید آمینو اسید آسیله بکار رفته است، استفاده از 1- هیدروکسی بنزوپیران و دی سیکلو هگزیل کربودی ایمید بعنوان عوامل کوپلینگ است، که از این روش برای انجام واکنشها، استفاده شده است.</p> <p>محصولات بوسیله FT- IR ، $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ و Mass شناسایی شدند.</p>			

اختصارات:

DCC: dicyclohexyl carbodiimides

DCU: *N,N'*- dicyclohexylurea

HOBt: 1- hydroxybenzotriazol

HOSu: *N*-hydroxy succinimide

HOObt: 3 – hydroxyl - 3,4 – dihydro -1,2,3 – benzotriazin – 4 - one

HIV: Human Immunodeficiency Virus

BVDV: bovine viral diarrhea

TLC: Thin Layer Chromatography

5- HETE: 5-hydroxyeicosatetraenoic acid

Fmoc: Fluorenyl methoxy carbonyl

فہرست

فهرست مطالب

عنوان.....صفحه

فصل اول: بررسی منابع

- 1 - 1 - اسیدهای آمینه.....1
- 1 - 2 - خواص اسیدهای آمینه.....4
- 1 - 2 - 1 - خواص نوری.....4
- 1 - 2 - 2 - خاصیت اسیدی.....4
- 1 - 2 - 3 - ترکیب با نین هیدرین.....6
- 1 - 2 - 4 - تشکیل اتصال پپتیدی.....7
- 1 - 2 - 5 - دکربوکسیلاسیون اسیدهای آمینه.....8
- 1 - 2 - 6 - واکنشهای دیگر اسیدهای آمینه.....8
- 1 - 3 - استری کردن اسیدهای آمینه.....9
- 1 - 3 - 1 - کلروسیلانها.....10
- 1 - 3 - 2 - کتال 2، 2- دی متوکسی پروپان.....12
- 1 - 3 - 3 - کاتالیست جامد.....12
- 1 - 3 - 4 - تیونیل کلراید.....13
- 1 - 3 - 5 - سیلیکا کلرید.....13
- 1 - 3 - 6 - اسید آمینه با گروه آمین محافظت شده.....14

- 15..... 1 - 4 - کومارین
- 17..... 1 - 5 - خواص بیولوژیکی
- 18..... 1 - 6 - تشکیل پیوند آمیدی
- 18..... 1 - 6 - 1 - به کمک تیونیل کلراید
- 19..... 1 - 6 - 2 - به کمک نمکهای آزید
- 1 - 6 - 3 - به کمک دیسیکلو هگزیل کربو دی ایمید (DCC) و 1- هیدروکسی بنزوتتری آزول
21.....(HOBt)
- 1 - 6 - 3 - 1 - سنتز متیل - 2 - (2 - بنزوئیل آمینو - بنزوئیل آمینو) آلکانوات
- 22..... 1 - 6 - 3 - 2 - سنتز نکلئوزیدهای متصل به فروسن یا کومارین
- 22..... 1 - 6 - 3 - 3 - سنتز دندریمرهای تازه شامل اسیدهای آمینه و پپتیدها
- 1 - 6 - 3 - 4 - سنتز مشتق N - (2 - (1 - اکسوفتالازین - 2 - (1H) - ایل) اتانویل) α -
- 23..... آمینو اسید
- 24..... 1 - 6 - 3 - 5 - سنتز بازدارنده‌های آمینوپپتیداز *Enkephalin*
- 1 - 7 - بررسی مکانیسم عملکرد دیسیکلو هگزیل کربو دی ایمید و 1- هیدروکسی بنزوتتری
25..... آزول
- 32..... 1 - 8 - هدف

فصل دوم: بخش تجربی

- 33..... 2 - 1 - اطلاعات عمومی در مورد دستگاه‌های بکار گرفته شده جهت شناسایی مواد سنتز شده
- 34..... 2 - 2 - خشک کردن حلالها، تهیه و خالص سازی مواد اولیه

- 34..... 2 - 2 - 1 - متانول و اتانول.....
- 34..... 2 - 2 - 2 - دی اتیل اتر.....
- 35..... 2 - 2 - 3 - تری متیل کلرو سیلان.....
- 35..... 2 - 3 - 3 - تهیه معرفها و محلولهای مورد نیاز.....
- 35..... 2 - 3 - 1 - محلولها و حلالهای کروماتوگرافی لایه نازک.....
- 35..... 2 - 3 - 1 - تهیه حلالهای مربوط به کروماتوگرافی لایه نازک آمینو اسید استرها.....
- 36..... 2 - 3 - 1 - 2 - تهیه حلالهای کروماتوگرافی لایه نازک مربوط به محصولات نهایی.....
- 36..... 2 - 4 - محلولهای تهیه شده برای اندازهگیری چرخش نوری ویژه.....
- 37..... 2 - 5 - سنتز پیش مادهها.....
- 37..... 2 - 5 - 1 - روش عمومی سنتز پیش مادههای آمینو اسید متیل استر هیدروکلراید.....
- 37..... 2 - 5 - 2 - روش عمومی سنتز پیش مادههای آمینو اسید اتیل استر هیدروکلراید.....
- 2 - 5 - 3 - سنتز پیش ماده متیل (2H - 1 - بنزوپیران - 2 - اون - 7 - ایلوکسی) استات
- 38.....(20)
- 2 - 5 - 4 - سنتز پیش ماده (2H - 1 - بنزوپیران - 2 - اون - 7 - ایلوکسی) استیک اسید
- 38.....(21)
- 39..... 2 - 6 - سنتز محصولات نهایی.....
- 39..... 2 - 6 - 1 - روش عمومی سنتز محصولات نهایی (انجام یافته در حلال استونیتریل).....
- 40..... 2 - 6 - 2 - روش عمومی سنتز محصولات نهایی (انجام یافته در حلال دی متیل فرم آمید)....

- 41..... 3 - 1 - مقدمه‌ای بر فصل سوم.....
- 41..... 3 - 2 - واکنش تهیه آمینواسید آلکیل استرهای مختلف.....
- 41..... 3 - 2 - 1 - بررسی سنتز L - فنیل آلانین متیل استر هیدروکلراید: (22).....
- 44..... 3 - 2 - 2 - سنتز L - فنیل آلانین اتیل استر هیدروکلراید: (23).....
- 46..... 3 - 2 - 3 - سنتز L - تریتوفان متیل استر هیدروکلراید: (24).....
- 48..... 3 - 2 - 4 - سنتز L - تریتوفان اتیل استر هیدروکلراید: (25).....
- 51..... 3 - 2 - 5 - سنتز L - تایروزین متیل استر هیدرو کلراید: (26).....
- 53..... 3 - 2 - 6 - سنتز L - تایروزین اتیل استر هیدروکلراید: (27).....
- 55..... 3 - 2 - 7 - سنتز L - والین اتیل استر هیدروکلراید: (28).....
- 57..... 3 - 3 - مقایسه داده‌های ثبت شده در منابع با داده‌های بدست آمده آمینو اسید استرها.....
- 60..... 3 - 4 - سنتز متیل - 2 - ($2H$ - 1 - بنزوپیران - 2 - اون - 7 - ایلوکسی) استات: (20).....
- 64..... 3 - 5 - سنتز 2 - ($2H$ - 1 - بنزوپیران - 2 - اون - 7 - ایلوکسی) استیک اسید: (21).....
- 68..... 3 - 6 - شناسایی محصول جانبی N, N' - دی‌سیکلوهگزیل اوره: (29).....
- 69..... 3 - 7 - سنتز مواد نهایی.....
- 3 - 7 - 1 - سنتز متیل - 2 - (2 - 2 - اکسو - $2H$ - کرومن - 7 - ایلوکسی) استامیدو) - 3
- 69..... - فنیل پروپانوات (30).....
- 3 - 7 - 2 - سنتز متیل - 2 - (2 - 2 - اکسو - $2H$ - کرومن - 7 - ایلوکسی) استامیدو) - 3
- 77..... - (4 - هیدروکسی فنیل) پروپانوات (31).....

3 - 7 - 3 - سنتز متیل - 2 - (2) - (2 - اکسو - 2H - کرومن - 7 - ایلوکسی) استامیدو) - 3	
84.....(32) پروپانوات (ایل - 3 - ایندول - 1H) -	
3 - 7 - 4 - سنتز اتیل - 2 - (2) - (2 - اکسو - 2H - کرومن - 7 - ایلوکسی) استامیدو) - 3	
91.....(33) پروپانوات (فیل - 4 - هیدروکسی) -	
3 - 7 - 5 - سنتز اتیل - 2 - (2) - (2 - اکسو - 2H - کرومن - 7 - ایلوکسی) استامیدو) - 3	
98.....(34) پروپانوات (فیل - 3) -	
3 - 7 - 6 - سنتز اتیل - 2 - (2) - (2 - اکسو - 2H - کرومن - 7 - ایلوکسی) استامیدو) - 3	
104.....(35) پروپانوات (ایل - 3 - ایندول - 1H) -	
3 - 7 - 7 - سنتز اتیل - 2 - (2) - (2 - اکسو - 2H - کرومن - 7 - ایلوکسی) استامیدو) - 3	
111.....(36) بوتانوات (متیل - 3) -	
118.....نتیجه گیری	
119.....پیشنهادات	
120.....منابع	

فهرست جداول

عنوان.....صفحه

فصل اول: بررسی منابع

جدول 1 - 1، pK_a ها و pI مربوط به اسیدهای آمینه.....5

فصل دوم: بخش تجربی

جدول 2 - 1، غلظت‌های بکار رفته برای اندازه‌گیری چرخش نوری ویژه.....36

فصل سوم: بحث و نتیجه

جدول 3 - 1، R_f 6 اسید آمینه و استرشان در حلال [10: 6: 2] $CHCl_3$, MeOH, AcOH 32 %.....58

جدول 3 - 2، R_f والین و استرش در حلال [2: 1: 1: 1] EtOAc, n-BuOH, AcOH, H₂O.....59

جدول 3 - 3، نقاط ذوب بدست آمده و چرخش نوری ویژه محاسبه شده آمینو اسید استرها.....59

فهرست شماها

عنوان.....صفحه

فصل اول: بررسی منابع

- شمای 1 - 1، تبادل پروتون در بین گروههای موجود در اسید آمینه.....4
- شمای 1 - 2، تاثیر pH بر روی اسیدهای آمینه.....6
- شمای 1 - 3، واکنش نین هیدرین با اسیدهای آمینه.....7
- شمای 1 - 4، نمایی کلی از تشکیل پیوند پپتیدی.....8
- شمای 1 - 5، واکنش اسید آمینه با فرم آلدهید.....9
- شمای 1 - 6، شمای کلی استری کردن آمینو اسیدها با TMSCl.....10
- شمای 1 - 7، مسیرهای موجود در استری کردن اسیدهای آمینه با TMSCl.....11
- شمای 1 - 8، استری کردن اسیدهای آمینه با استفاده از کتال.....12
- شمای 1 - 9، استری کردن اسیدهای آمینه با استفاده از تیونیل کلراید.....13
- شمای 1 - 10، استری کردن اسیدهای آمینه با استفاده از سیلیکا کلرید.....14
- شمای 1 - 11، استری کردن اسید آمینه با گروه آمین محافظت شده.....15
- شمای 1 - 12، تشکیل پیوند آمیدی با استفاده از تیونیل کلراید.....19
- شمای 1 - 13، تشکیل هیدرازین از استرش.....19
- شمای 1 - 14، تشکیل پیوند آمیدی از طریق آزید.....20
- شمای 1 - 15، ایجاد پیوند آمیدی در ترکیب 7 با استفاده از DCC و HOBt.....21

- شمای 1 - 16، سنتز دندریمرهای تازه شامل اسیدهای آمینه با استفاده از DCC و HOBt.....23
- شمای 1 - 17، سنتز مشتق N - (2) - (1) - اکسوفتالازین - 2 - (1H) - ایل (اتانوئل) α - آمینو اسید
 با استفاده از DCC و HOBt.....24
- شمای 1 - 18، واکنش تشکیل انول استر.....25
- شمای 1 - 19، واکنش تشکیل پیوند آمیدی با استفاده از DCC.....26
- شمای 1 - 20، واکنش تشکیل پیوند آمیدی با استفاده از آلکوکسی استیلن.....26
- شمای 1 - 21، واکنش مزاحم تشکیل N - آسیل اوره.....27
- شمای 1 - 22، واکنش حمله آمین به حدواسط O - آسیل ایزو اوره.....28
- شمای 1 - 23، واکنش حمله اسید به حدواسط O - آسیل ایزو اوره.....29
- شمای 1 - 24، مکانیسم واکنش با HOBt و DCC.....31

فصل سوم: بحث و نتیجه

- شمای 3 - 1، سنتز ترکیب 22.....41
- شمای 3 - 2، سنتز ترکیب 23.....44
- شمای 3 - 3، سنتز ترکیب 24.....46
- شمای 3 - 4، سنتز ترکیب 25.....48
- شمای 3 - 5، سنتز ترکیب 26.....51
- شمای 3 - 6، سنتز ترکیب 27.....53
- شمای 3 - 7، سنتز ترکیب 28.....55

شماى 3 - 8، سنتز تركيب 20.....60

شماى 3 - 9، سنتز تركيب 21.....64

شماى 3 - 10، توليد محصول جانبى N, N' - دى سيكلوهگزيل اوره.....68

فهرست شکل‌ها

عنوان.....صفحه

فصل اول: بررسی منابع

- شکل 1 - 1، دسته‌بندی از انواع اسیدهای آمینه.....2
- شکل 1 - 2، انواع دیگری از اسیدهای آمینه.....3
- شکل 1 - 3، هتروسیکل کومارین.....16
- شکل 1 - 4، مشتقات کومارین.....17
- شکل 1 - 5، نکلئوزیدهای متصل شده به فروسن یا کومارین با استفاده از DCC و HOBt.....22
- شکل 1 - 6، معرفهای مشابه HOBt.....30

فصل سوم: بحث و نتیجه

- شکل 3 - 1، طیف uv-vis ترکیب 22 در حلال آب.....43
- شکل 3 - 2، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 22.....43
- شکل 3 - 3، طیف uv-vis ترکیب 23 در حلال آب.....45
- شکل 3 - 4، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 23.....45
- شکل 3 - 5، طیف uv-vis ترکیب 24 در حلال آب.....47
- شکل 3 - 6، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 24.....48
- شکل 3 - 7، طیف uv-vis ترکیب 25 در حلال آب.....50

- شکل 3 - 8، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 25.....50
- شکل 3 - 9، طیف uv-vis ترکیب 26 در حلال آب.....52
- شکل 3 - 10، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 26.....52
- شکل 3 - 11، طیف uv-vis ترکیب 27 در حلال آب.....54
- شکل 3 - 12، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 27.....55
- شکل 3 - 13، طیف uv-vis ترکیب 28 در حلال آب.....56
- شکل 3 - 14، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 28.....57
- شکل 3 - 15، TLC با حلال [10: 6: 2] CHCl₃, MeOH, AcOH 32 %.....58
- شکل 3 - 16، TLC با حلال [2: 1: 1: 1] EtOAc, n-BuOH, AcOH, H₂O.....59
- شکل 3 - 17، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 20.....61
- شکل 3 - 18، طیف ¹H NMR ترکیب 20 در حلال CDCl₃.....62
- شکل 3 - 19، طیف بسط یافته ¹H NMR ترکیب 20 در حلال CDCl₃.....63
- شکل 3 - 20، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 21.....65
- شکل 3 - 21، طیف ¹H NMR ترکیب 21 در حلال CDCl₃.....66
- شکل 3 - 22، طیف بسط یافته ¹H NMR ترکیب 21 در حلال CDCl₃.....67
- شکل 3 - 23، طیف Mass رسوب صاف شده (بعد از خالص شدن از طریق کروماتوگرافی گازی).....69
- شکل 3 - 24، طیف FT - IR (KBr) ترکیب 30.....72
- شکل 3 - 25، طیف Mass ترکیب 30.....73

- 74..... CDCl_3 در حلال $^1\text{H NMR}$ ترکیب 30 شکل 3 – 26، طیف بسط یافته
- 75..... CDCl_3 در حلال $^1\text{H NMR}$ ترکیب 30 شکل 3 – 27، طیف بسط یافته
- 76..... CDCl_3 در حلال $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب 30 شکل 3 – 28، طیف
- 79..... FT – IR (KBr) ترکیب 31 شکل 3 – 29، طیف
- 80..... Mass ترکیب 31 شکل 3 – 30، طیف
- 81..... DMSO- d_6 در حلال $^1\text{H NMR}$ ترکیب 31 شکل 3-31، طیف
- 82..... DMSO- d_6 در حلال $^1\text{H NMR}$ ترکیب 31 شکل 3 – 32، طیف بسط یافته
- 83..... DMSO- d_6 در حلال $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب 31 شکل 3 – 33، طیف
- 86..... FT – IR (KBr) ترکیب 32 شکل 3 – 34، طیف
- 87..... Mass ترکیب 32 شکل 3 – 35، طیف
- 88..... CDCl_3 در حلال $^1\text{H NMR}$ ترکیب 32 شکل 3 – 36، طیف
- 89..... CDCl_3 در حلال $^1\text{H NMR}$ ترکیب 32 شکل 3 – 37، طیف بسط یافته
- 90..... CDCl_3 در حلال $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب 32 شکل 3 – 38، طیف
- 93..... FT – IR (KBr) ترکیب 33 شکل 3 – 39، طیف
- 94..... Mass ترکیب 33 شکل 3 – 40، طیف
- 95..... CDCl_3 در حلال $^1\text{H NMR}$ ترکیب 33 شکل 3 – 41، طیف
- 96..... CDCl_3 در حلال $^1\text{H NMR}$ ترکیب 33 شکل 3 – 42، طیف بسط یافته
- 97..... CDCl_3 در حلال $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب 33 شکل 3 – 43، طیف
- 100..... FT – IR (KBr) ترکیب 34 شکل 3 – 44، طیف

- 101.....شکل 3 – 45، طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 34 در حلال CDCl_3
- 102.....شکل 3 – 46، طیف بسط یافته $^1\text{H NMR}$ ترکیب 34 در حلال CDCl_3
- 103.....شکل 3 – 47، طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب 34 در حلال CDCl_3
- 106.....شکل 3 – 48، طیف FT – IR (KBr) ترکیب 35
- 107.....شکل 3 – 49، طیف Mass ترکیب 35
- 108.....شکل 3 – 50، طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 35 در حلال CDCl_3
- 109.....شکل 3 – 51، طیف بسط یافته $^1\text{H NMR}$ ترکیب 35 در حلال CDCl_3
- 110.....شکل 3 – 52، طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب 35 در حلال CDCl_3
- 113.....شکل 3 – 53، طیف FT – IR (KBr) ترکیب 36
- 114.....شکل 3 – 54، طیف Mass ترکیب 36
- 115.....شکل 3 – 55، طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 36 در حلال CDCl_3
- 116.....شکل 3 – 56، طیف بسط یافته $^1\text{H NMR}$ ترکیب 36 در حلال CDCl_3
- 117.....شکل 3 – 57، طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب 36 در حلال CDCl_3