

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد در گرایش شیمی آلی

عنوان:

سنتز و شناسایی N-بتا-D-گالاکتوزیدها با مشتقات ۱،۲،۴-

تری آزول-۵- تیون

پژوهشگر:

ناصر غفورزاده

اساتید راهنما:

دکتر عباس نیکو

دکتر کریم اکبری دیلمقانی

شهریور ماه - ۱۳۹۳

"حق چاپ و تکثیر مطالب این پایان نامه برای دانشگاه ارومیه محفوظ است"

پایان نامه کارشناسی ارشد آقای / خانم : ناصر غفورزاده به تاریخ ۱۳۹۳/۶/۳۰

شماره ۲-۲۷۵۱ با رتبه عالی و نمره ۱۹,۵ (به حروف نوزده و نیم)

(مورد پذیرش هیات محترم داوران قرار گرفت.

۱- استاد راهنما و رئیس هیئت داوران: دکتر کریم اکبری دپلمقانی

۲- استاد راهنمای دوم: دکتر عباس نیکو

۳- داور خارجی: دکتر بهزاد زینبی زاده

۴- داور داخلی: دکتر نادر نوروزی پیمان

۵- معاون تحصیلات تکمیلی: دکتر کریم اکبری دپلمقانی

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم آنان که همیشه دوستان دارم و سلامتشان را از خداوند متعال خواستارم کسانی که هر قدر هم تلاش

کنم نمی توانم جواب زحمتشان را بدهم

به برادران مهربانم

که وجود کریشان مشوق راه و دعای خیرشان بدرقه راهم بوده است.

شکر و قدردانی:

اول از همه از خداوند شکر کنم که من را محک کرد که امروز بتوانم پایان نامه خودم را به سرانجام برسانم کسی که در جای
جای زندگی حضورش و محک هایش را با تمام وجود احساس میکنم. از استاد دکتر افتخار دکتر کریم اکبری دیلمتانی که طی دوره
ارشد از هیچ گلی دریغ نکردند بسیار سپاسگذارم. همچنین از استاد گرامی دکتر عباس نیکوبه عنوان استاد راهنمای دوم که با
حضورشان در آزمایشگاه به ما انرژی میدادند نیز شکر میکنم. از اساتید فرزانه دکتر نوروزی و پروفیسور زینی زاده که زحمت
بازخوانی و ویرایش این پایان نامه را قبل نمودند شکر کنم. از مهندس قویدل هم به خاطر طیف گیری هاشون ممنونم. از
احمد الهی هم بسیار شکر میکنم دو سال خیلی خوبی را با هم داشتیم و امیدوارم دوستان ادامه پیدا کند. از هم آزمایشگاهی
های عزیز که با دلگرمی و دانششان سختی کار را برایم آسان کردند شکر میکنم. از هم خوابگاهی هایم آقایان توانگر، فلاحی،
بروکی میلان، رزم، شیخی، موسوی و در نواز نهایت شکر را دارم.

فهرست مطالب

XII فصل اول (1)
۱ (۱-۱) کربوهیدراتها
۱ (۱-۱-۱) ساختار حلقوی کربوهیدرات ها
۲ (۲-۱-۱) فرم صندلی کربوهیدرات حلقوی
۲ (۳-۱-۱) آنومر α و β
۲ (۴-۱-۱) موتاروتاسیون
۳ (۵-۱-۱) گلیکوزید
۳ (۶-۱-۱) انواع گلیکوزیدها
۳ (۱-۶-۱-۱) O-گلیکوزید
۳ (۱-۱-۶-۱-۱) سنتز الیگوساکاریدها
۴ (۲-۱-۶-۱-۱) واکنش مایکل O-گلیکوزیل دار شدن (The Michael Reaction)
۴ (۲-۶-۱-۱) C-گلیکوزید
۵ (۱-۲-۶-۱-۱) گلیکوزیلدهنده الکتروفیلی
۵ (۲-۲-۶-۱-۱) تری کلرو استامیدات آنومری
۶ (۳-۶-۱-۱) N-گلیکوزید
۶ (۱-۳-۶-۱-۱) واکنش مایکل N-گلیکوزیل دار شدن
۷ (۲-۳-۶-۱-۱) واکنش فیشر-هلفریچ
۷ (۴-۶-۱-۱) S-گلیکوزید
۸ (۷-۱-۱) تشکیل اتر و استر
۸ (۸-۱-۱) اثر گروه همسایه
۱۰ (۲-۱) تری آزولها
۱۰ (۱-۲-۱) ۱،۲،۴-تری آزولها
۱۱ (۲-۲-۱) نامگذاری ترکیبات ۱،۲،۴-تری آزول-۵-تیون و خواص بیولوژیکی آنها
۱۳ (۳-۲-۱) توتومری در ۱،۲،۴-تری آزول-۵-تیون
۱۳ (۴-۲-۱) روش های سنتزی ۱،۲،۴-تری آزول
۱۳ (۱-۴-۲-۱) واکنش NH_2 آمیدازونها با دی متیل استیلن دی کربوکسیلات
۱۴ (۲-۴-۲-۱) سنتز با استفاده از بنزوسمی کاربازول با فریک کلرید

- ۱۴..... ۵-۲-۱) روشهای سنتزی ترکیبات ۴،۲،۱-تری آزول-۵-تیون
- ۱۴..... ۱-۵-۲-۱) سنتز با استفاده از مشتقات کربوکسیلیک اسید
- ۱۵..... ۱-۵-۲-۱) سنتز با استفاده از کربوکسیلیک اسید هیدرازید
- ۱۶..... ۲-۵-۲-۱) سنتز با استفاده از ایزوتیوسیانات
- ۱۶..... ۳-۵-۲-۱) سنتز با استفاده از نیتریلهای آروماتیک
- ۱۶..... ۶-۲-۱) سنتز ۴-آلکیل / آریل - مرکاپتو/تیول - ۴،۲،۱-تری آزول
- ۱۸..... ۷-۲-۱) سنتز ۴-آمینو-۴،۲،۱-تری آزول - ۳-تیون
- ۱۸..... ۱-۱-۷-۲-۱) سنتز با استفاده از تیوکربوهیدرازید
- ۱۸..... ۲-۷-۲-۱) سنتز با استفاده از ۴،۳،۱-اکسادی آزول-۵-تیون
- ۱۹..... ۲) فصل دوم
- ۲۰..... ۱-۲) مواد و دستگاهها
- ۲۰..... ۲-۲) روشهای سنتز ترکیبات
- ۲۰..... ۱-۲-۲) تهیه متیل بنزوات
- ۲۰..... ۲-۲-۲) تهیه بنزو هیدرازید
- ۲۰..... ۳-۲-۲) تهیه ۲-بنزوئیل -N- فنیل هیدرازین کربو تیوآمید
- ۲۰..... ۴-۲-۲) سنتز ۴،۳-دی فنیل -۴،۲،۱-۱H-تری آزول -۵-(۴H) تیون
- ۲۱..... ۵-۲-۲) تهیه ۴-هیدروکسی بنزو هیدرازید
- ۲۱..... ۶-۲-۲) تهیه ۲-(۴-هیدروکسی فنیل)-N-فنیل هیدرازین کربو تیوآمید
- ۲۱..... ۷-۲-۲) سنتز ۳-(۴-هیدروکسی فنیل)-۴-فنیل -۴،۲،۱-۱H-تری آزول-۵-(۴H) تیون
- ۲۱..... ۸-۲-۲) تهیه متیل ۳-کلرو بنزوات
- ۲۱..... ۹-۲-۲) تهیه ۳-کلرو بنزو هیدرازید
- ۲۲..... ۱۰-۲-۲) تهیه ۲-(۳-کلرو بنزوئیل)-N-فنیل هیدرازین کربو تیوآمید
- ۲۲..... ۱۱-۲-۲) سنتز ۳-(۳-کلرو فنیل)-۴-فنیل -۴،۲،۱-۱H-تری آزول-۵-(۴H) تیون
- ۲۲..... ۱۲-۲-۲) تهیه متیل فوران-۲-کربوکسیلات
- ۲۲..... ۱۳-۲-۲) تهیه فوران-۲-کربو هیدرازید
- ۲۲..... ۱۴-۲-۲) تهیه ۲-(فوران-۲-کربونیل)-N-فنیل هیدرازین کربو تیوآمید
- ۲۲..... ۱۵-۲-۲) سنتز ۳-(فوران-۲-ایل)-۴-فنیل -۴،۲،۱-۱H-تری آزول-۵-(۴H) تیون
- ۲۳..... ۱۶-۲-۲) سنتز ۲-بنزوئیل -N-(۴-برمو فنیل) هیدرازین کربو تیوآمید

- ۲۳-۲-۱۷) تهیه ۴-(۴-بروموفنیل)-۳-فنیل-۱H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۲۳
- ۲۳-۲-۱۸) سنتز N-(۴-بروموفنیل)-۲-(فوران-۲-کربونیل) هیدرازین کربوتیوآمید..... ۲۳
- ۲۳-۲-۱۹) سنتز ۴-(۴-بروموفنیل)-۳-(فوران-۲-ایل)-H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۲۳
- ۲۴-۲-۲۰) تهیه ۶,۴,۳,۲,۱-پنتا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوز..... ۲۴
- ۲۴-۲-۲۱) تهیه ۶,۴,۳,۲-تترا-O-استیل-D-α-گالاکتوپیرانوزیل برمید..... ۲۴
- ۳-۲) سنتز N-۲-(۶,۴,۳,۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل)-۴,۵-دی فنیل-۲H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۲۵
- ۴-۲) سنتز N-۲-(۶,۴,۳,۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل)-۴-فنیل-۵-(۴-هیدروکسی فنیل)-2H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۲۵
- ۵-۲) سنتز N-۲-(۶,۴,۳,۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل)-۴-فنیل-۵-(۳-کلرو فنیل)-۲H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۲۶
- ۶-۲) سنتز N-۲-(۶,۴,۳,۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل)-۴-فنیل-۵-(۲-فوریل)-۲H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۲۶
- ۷-۲) سنتز N-۲-(۶,۴,۳,۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل)-۴-بروموفنیل-۵-فنیل-۲H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۲۷
- ۸-۲) سنتز N-۲-(۶,۴,۳,۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل)-۴-(۴-بروموفنیل)-۵-(۲-فوریل)-H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۲۸
- ۳) فصل سوم..... ۲۹
- ۱-۳) بحث و نتیجه گیری..... ۲۹
- ۱-۳) تهیه متیل بنزوات..... ۳۰
- ۲-۳) تهیه بنزویدرازید..... ۳۰
- ۳-۱-۳) تهیه ۲-بنزوئیل-N-فنیل هیدرازین کربوتیوآمید..... ۳۰
- ۴-۱-۳) تهیه ۴,۳-دی فنیل-۱H-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۳۱
- ۵-۱-۳) مکانیسم واکنش تشکیل حلقه ۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۳۱
- ۶-۱-۳) تهیه ۴-هیدروکسی بنزویدرازید..... ۳۲
- ۷-۱-۳) تهیه ۲-(۴-هیدروکسی فنیل)-N-فنیل هیدرازین کربوتیوآمید..... ۳۲
- ۸-۱-۳) تهیه ۳-(۴-هیدروکسی فنیل)-۴-فنیل-۴,۲,۱-تری آزول-۵(H)-تیون..... ۳۲

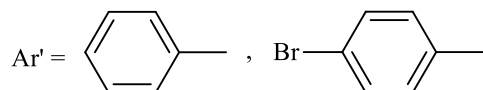
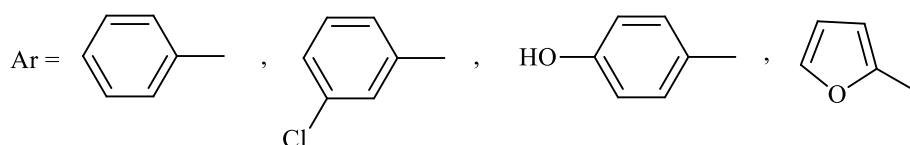
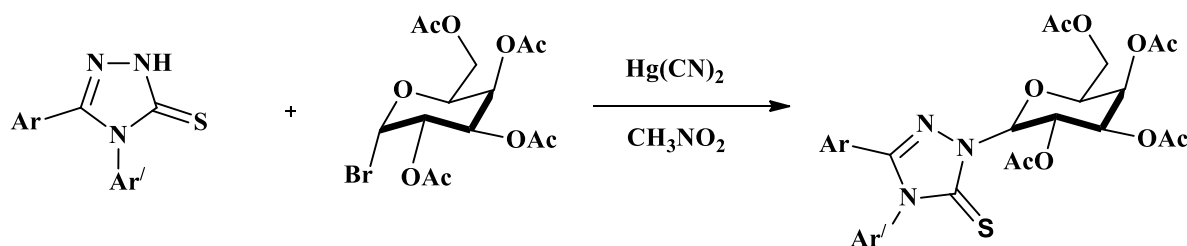
۳۳ ۳- کلرو بنزوات (۹-۱-۳) تهیه متیل
۳۳ ۳- کلرو بنزوئیدازید (۱۰-۱-۳) تهیه
۳۳ ۲- (۳-کلروبنزویل)-N-فنیل هیدرازین کربوتیوآمید (۱۱-۱-۳) تهیه
۳۳ ۳- سنتز (۳-کلروفنیل)-۴-فنیل-۱H-۲،۱-۴-تری آزول-۵ (H) -تیون (۱۲-۱-۳)
۳۴ ۲- کربوکسیلات تهیه متیل فوران (۱۳-۱-۳)
۳۴ ۲- کربوهیدرازید تهیه فوران (۱۴-۱-۳)
۳۴ ۲- (فوران-۲-کربونیل)-N-فنیل هیدرازین کربوتیوآمید (۱۵-۱-۳) تهیه
۳۵ ۳- (فوران-۲-ایل)-۴-فنیل-۱H-۲،۱-۴-تری آزول-۵ (H) تیون (۱۶-۱-۳) تهیه
۳۵ ۲- بنزویل-N- (۴-بروموفنیل) هیدرازین کربوتیوآمید (۱۷-۱-۳) تهیه
۳۵ ۴- (۴-بروموفنیل)-۳-فنیل-۱H-۲،۱-۴-تری آزول-۵ (H) تیون (۱۸-۱-۳) سنتز
۳۶ ۲- (۴-بروموفنیل)-۲- (فوران-۲-کربونیل) هیدرازین کربوتیوآمید (۱۹-۱-۳) سنتز
۳۶ ۴- (۴-بروموفنیل)-۳- (فوران-۲-ایل)-۱H-۲،۱-۴-تری آزول-۵ (H) تیون (۲۰-۱-۳) سنتز
۳۷ ۱-۶،۴،۳،۲-پنتا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوز (۲۱-۱-۳) تهیه
۳۸ ۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-α-گالاکتوپیرانوزیل برمید (۲۲-۱-۳) تهیه
 ۲-۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل (۴،۳-دی فنیل-۲H-۲،۱-۴-تری آزول-۵ (H) -
۳۹ تیون (۲۳-۳) سنتز ۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل (۴-فنیل-۳- (۴-هیدروکسی فنیل)-H-۲،۱-۴،
۳۹ تری آزول-۵ (H) -تیون (۲۴-۳) سنتز ۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل (۴-فنیل-۵- (۳-کلرو فنیل)-H-۲،۱-۴،
۴۰ تیون (۲۵-۳) سنتز ۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل (۴-فنیل-۵- (۲-فوریل)-H-۲،۱-۴،
۴۱ تیون (۲۶-۳) سنتز ۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل (۴-بروموفنیل)-۵- (۲-فوریل)-H-۲،۱-۴،
۴۲ تیون (۲۷-۳) سنتز ۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل (۴-بروموفنیل)-۵- (۲-فوریل)-H-۲،۱-۴،
۴۳ تیون (۲۸-۳) سنتز ۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل (۴-بروموفنیل)-۵- (۲-فوریل)-H-۲،۱-۴،
۴۴ فصل چهارم (۲۹-۳) سنتز ۲-۶،۴،۳،۲-تترا-O-استیل-D-β-گالاکتوپیرانوزیل (۴-بروموفنیل)-۵- (۲-فوریل)-H-۲،۱-۴،

۴۴ (۱-۴) ضمائم طیف‌ها
۴۵ (۲-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۴-۱)
۴۷ (۳-۴) طیف مربوط به ترکیب (۳-۲)
۴۸ (۴-۴) طیف مربوط به ترکیب (۴-۳)
۴۹ (۵-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۴-۴)
۵۱ (۶-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۲-۵)
۵۳ (۷-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۲-۶)
۵۵ (۸-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۱-۷)
۵۷ (۹-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۲-۷)
۵۹ (۱۰-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۱-۸)
۶۱ (۱۱-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۱-۹)
۶۳ (۱۲-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۱-۱۰)
۶۵ (۱۳-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۱-۱۱)
۶۷ (۱۴-۴) طیف‌های مربوط به ترکیب (۱-۱۲)
۶۹ (۱۵-۴) طیف مربوط به ترکیب (۱-۱۳)

چکیده:

بعضی از فعالیت‌های بیولوژیکی نظیر فعالیت‌های ضد باکتری و ضد قارچی برای تری‌آزول متصل شده از طریق اتم نیتروژن حلقه به ترکیبات متفاوت به اثبات رسیده است. سنتز و بررسی فعالیت‌های بیولوژیکی مشتق‌های نوکلئوزیدی قندهای بهینه شده، زمینه تحقیقاتی را برای سالهای زیادی در بسیاری از نقاط دنیا فراهم نموده است. این بدان دلیل است که به بسیاری از کاربردهای مفید این ترکیبات در شیمی درمانی سرطان و همچنین عفونت‌های ویروسی پی برده شده است. انواع مختلفی از مشتقات نوکلئوزیدی از طریق حذف و یا تغییر در ماهیت گروه‌های عاملی موجود بر روی حلقه هتروسیکلی و یا قسمت قندی تهیه شده‌اند. این مشتق‌ها اجازه سنتز الیگونوکلئوزیدهایی را می‌دهند که در آن گروه‌های عاملی از پیش تعیین شده در آن یا حذف و یا جایگزین می‌شوند. در این بررسی مشتقات متفاوتی از ترکیبات ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-تیون که از طریق اتم نیتروژن به گالاتوپیرانوزید وصل شده‌اند تهیه شده است. ساختارهای شیمیایی ترکیبات به وسیله NMR و IR مورد تایید قرار گرفتند.

واژه های کلیدی: ۴،۲،۱-تری‌آزول-۵-تیون، N-گالاتوزید، فعالیت‌های بیولوژیکی



(۱) فصل اول

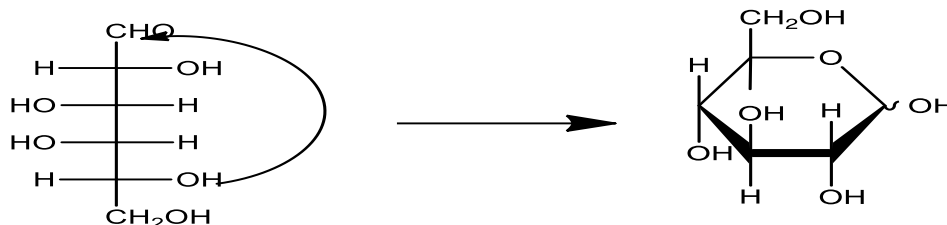
کلیات

۱-۱) کربوهیدرات‌ها

ترکیبات عمده‌ای از غذایی را که می‌خوریم را کربوهیدرات‌ها تشکیل می‌دهند این ترکیبات انرژی لازم جهت ادامه فعالیت را برای ما فراهم می‌کنند و از نظر بیولوژیکی هم ترکیبات مهمی هستند. اطلاعات ژنتیکی عمدتاً به شکل مشتقات کربوهیدراتی در اسیدهای نوکلئیک ذخیره و منتقل می‌شوند. شکر و یا ساکارید، اساس روش طبقه بندی کربوهیدرات‌هاست. مونوساکاریدها، ساده‌ترین کربوهیدرات‌ها هستند، زیرا در اثر هیدرولیز به کربوهیدرات‌های کوچکتر تبدیل نمی‌شوند. برای نمونه گلوکز ($C_6H_{12}O_6$) یک مونوساکارید است. دی ساکاریدها در اثر هیدرولیز به دو مونوساکارید شکسته می‌شوند که می‌توانند یکسان و یا متفاوت باشند. پلی ساکاریدها در اثر هیدرولیز به دو یا تعداد بیشتری مونوساکارید تبدیل می‌شوند. ساختار کربوهیدرات‌ها را می‌توان به صورت پلی‌هیدروکسی آلدید و یا پلی‌هیدروکسی کتون و یا پلیمرهای آنها نوشت. پلی‌هیدروکسی آلدیدها را آلدوز و پلی‌هیدروکسی کتون‌ها را کتوز می‌نامند.

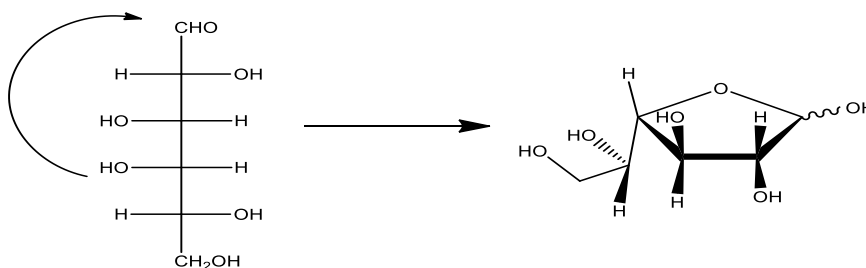
۱-۱-۱) ساختار حلقوی کربوهیدرات‌ها

اگرچه مونوساکاریدها به صورت آلدیدها و کتون‌ها با زنجیر باز رسم می‌شوند، اما امروزه ثابت شده است که فرمول خطی پیشنهادی فیشر نیز به تنهایی نمی‌تواند تمام خواص به طور مثال گلوکز را به طور کامل توصیف کند. برای همین یک فرم حلقوی هم برای این ترکیبات پیشنهاد شد. بدین صورت که با حمله نوکلئوفیلی درون مولکولی گروه هیدروکسی روی کربن شماره ۵، به روی کربن گروه کربنیل یک همی‌استال حلقوی شش عضوی حاصل می‌شود شکل (۱-۱).



شکل ۱-۱

همچنین با حمله نوکلئوفیلی درون مولکولی گروه هیدروکسی روی کربن شماره ۴، به روی کربن گروه کربنیل یک همی‌استال حلقوی پنج عضوی حاصل می‌شود شکل (۲-۱).

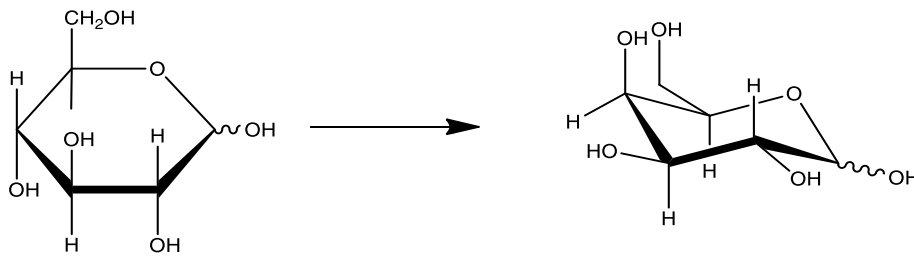


شکل ۲-۱

همی استال‌های حلقوی پنج عضوی کربوهیدرات‌ها را فورانوز و شش عضوی‌ها را پیرانوز می‌نامند [۱].

۲-۱-۱) فرم صندلی کربوهیدرات حلقوی

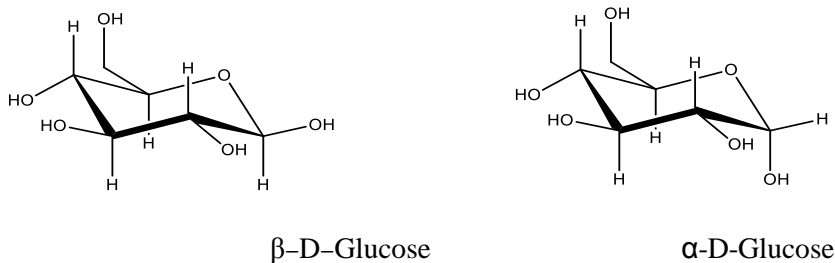
از انجایی که زاویه پیوندی C-O-C (111°) خیلی نزدیک به زاویه چهاروجهی (109.5°) است حلقه پیرانوزی باید کاملاً شبیه حلقه سیکلوهگزان باشد. این حلقه برای به حداقل رساندن کشش‌های پیچشی و واندروالسی باید کاملاً در فرم صندلی باشد شکل (۳-۱). تحلیل پرتو X هم این استدلال را کاملاً تایید می‌کند.



شکل ۳-۱

۳-۱-۱) آنومر α و β

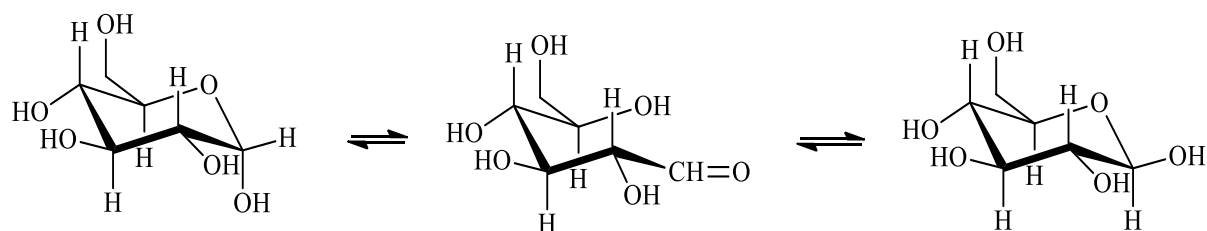
کربن شماره ۱ را کربن آنومری گویند. این کربن دارای چهار استخلاف متفاوت می‌باشد. اگر گروه OH روی این کربن در موقعیت استوایی باشد این ترکیب را آنومر β و اگر در موقعیت محوری قرار داشته باشد آنرا آنومر α می‌گویند شکل (۱-۴).



شکل ۴-۱

۴-۱-۱) موتاروتاسیون

کربوهیدرات‌های α و β در حالت جامد پایدار بوده و به یکدیگر تبدیل نمی‌شوند اما این ایزومرها در یک محلول آبی به سهولت به یکدیگر تبدیل می‌شوند. اگر ایزومر آلفای گلوکز را که دارای درجه چرخش نوری $112/2$ درجه و یا ایزومر بتای آنرا که دارای درجه چرخش نوری $18/7$ درجه است را در داخل آب حل کنیم با گذشت زمان درجه چرخش نوری محلول تغییر می‌کند تا به یک مقدار ثابت که برابر $52/5$ درجه است برسد. به این فرآیند موتاروتاسیون یا تغییر آهسته چرخش نوری در محلول می‌گویند. طی این فرآیند یک تعادل در محلول حاصل می‌شود که این تعادل از طریق فرم زنجیر باز گلوکز حاصل می‌آید [۲] شکل (۵-۱).



α -D-glucopyranose

m.p = 146 °C

$[\alpha]_D = 112.2^\circ$

β -D-glucopyranose

m.p = 148-155 °C

$[\alpha]_D = 18.7^\circ$

$[\alpha]_D = 52^\circ$

شکل ۱-۵

۱-۱-۵) گلیکوزید

گلیکوزیدها گروه بزرگی از مشتقات بسیار مهم کربوهیدراتها هستند که ویژگی آنها جایگزینی گروه هیدروکسی آنومری با سایر استخلافها است. گلیکوزیدها بر حسب اتم متصل به کربن آنومری به صورت O-گلیکوزید، N-گلیکوزید، S-گلیکوزید و C-گلیکوزید نامیده می‌شوند. کلمه‌ی گلیکوزید بدون پیشوند معمولاً به معنی O-گلیکوزید است. گلیکوزیدها ترکیبات آلی هستند که بیشتر منشأ آنان گیاهان می‌باشند که از اتصال یک جز قندی و یک جز غیر قندی تشکیل شده‌اند [۳].

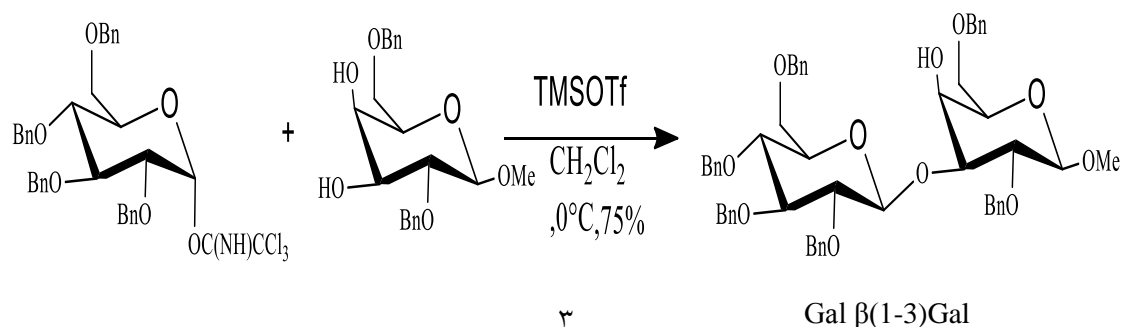
۱-۱-۶) انواع گلیکوزیدها

۱-۱-۶-۱) O-گلیکوزید

وقتی یک منوساکارید (قند) با الکل‌های آروماتیک یا آلیفاتیک به واسطه اکسیژن کوپل شود یک پیوند O-گلیکوزیدی تشکیل شده است. معمول‌ترین روش‌های واکنش کوپل شدن اکسیژن برای تهیه O-گلیکوزید شناخته شده‌اند [۴].

۱-۱-۶-۱-۱) سنتز الیگوساکاریدها

تری کلرواستامیداتها برای گلیگوزیل‌دار کردن الیگوساکاریدها استفاده شده‌اند و همه گلیکوزیدها با راندمان زیاد و فضاگزینی زیادی حاصل آمده‌اند مثل Gal β (1-3)Gal [۳].



۳

۱-۱-۶-۲) واکنش مایکل-O-گلیکوزیل دار شدن (The Michael Reaction)

این یک روش اصلی برای سنتز O-گلیکوزید است (شکل ۱-۱۱). ویژگی‌های مهم این روش عبارتند از: استفاده از گروه‌های محافظ که به راحتی در محیط بازی حذف می‌شوند، حفظ حلقه پیرانوز یا فورانوز، اضافه شدن آگلیکون آروماتیکی به موقعیت آنومری و تولید منحصراً β -O-گلیکوزید که نتیجه مشارکت گروه همسایه است.



P = protecting gorup

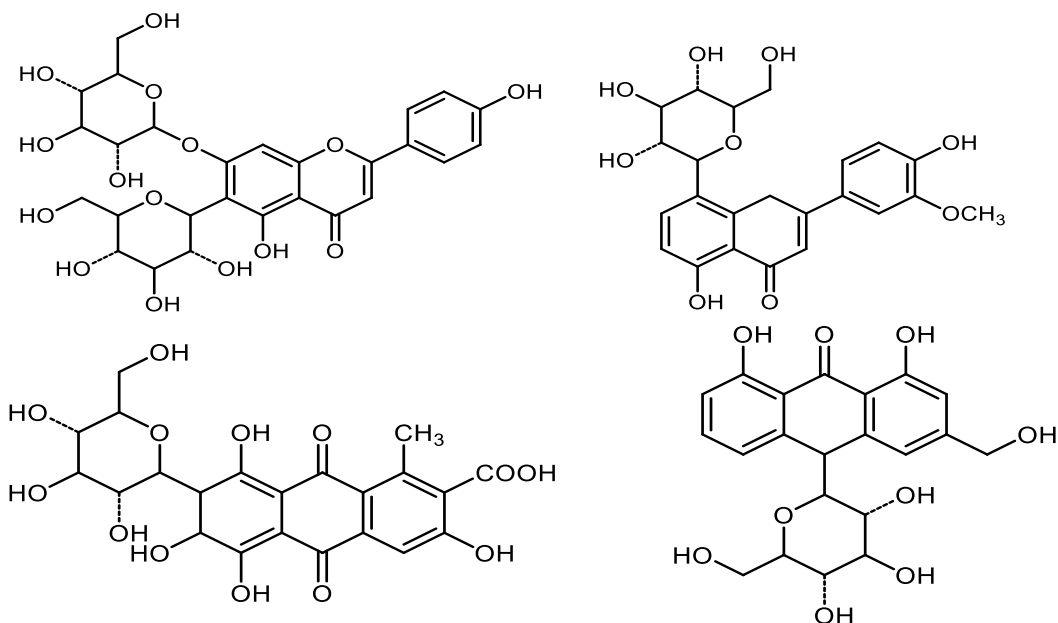
X = Br , Cl

Promoter	Condition
NaH	THF
K ₂ CO ₃ , NaOH	acetone

شکل ۶-۱

۱-۱-۶-۲) C-گلیکوزید

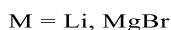
این نوع از گلیکوزیدها با توجه به این که اثرات درمانی موفق‌تری را از خود نشان داده‌اند توجه بسیاری را به خود جلب کرده‌اند. آنها از لحاظ ساختار و صورت بندیشان تفاوت جزئی با N و O-گلیکوزیدها دارند. یکی از مهمترین ویژگی آنها مقاومتشان در برابر هیدرولیز اسیدی و آنزیمی است [۵] (شکل ۷-۱).



شکل ۷-۱

۱-۱-۶-۲-۱) گلیکوزیل دهنده الکتروفیلی

یک روش عمومی برای تشکیل پیوند C-گلیکوزید است. در این روش از گلیکوزیل دهنده‌ای استفاده می‌شود که دارای گروه ترک کننده مناسب باشد، و کربن نوکلئوفیلی به مرکز الکتروفیلی گلیکوزیل دهنده اضافه می‌شود. گسترده‌ترین گلیکوزیدهای دهنده در چهار گروه اصلی (گروه‌های ترک کننده خوب، قند لاکتون، گلیکال و ۱،۲-اقند غیرآبدار) طبقه‌بندی می‌شوند، که به عنوان الکتروفیل دهنده برای ایجاد پیوند C-گلیکوزیدی در واکنش با واکنشگر گیلمان، واکنشگر گرینارد، ارگانوقلع، ارگانوروی و ترکیبات فعال آروماتیکی استفاده می‌شود [۶] (شکل ۸-۱).

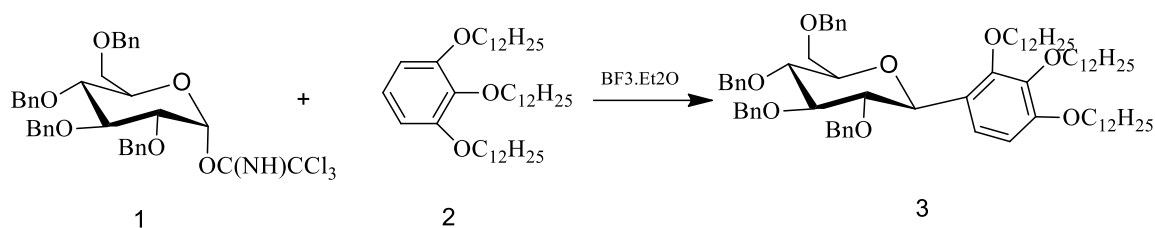


X = leaving group (I, Cl, Br, imidate, acetate and Lewis acid)

شکل ۸-۱

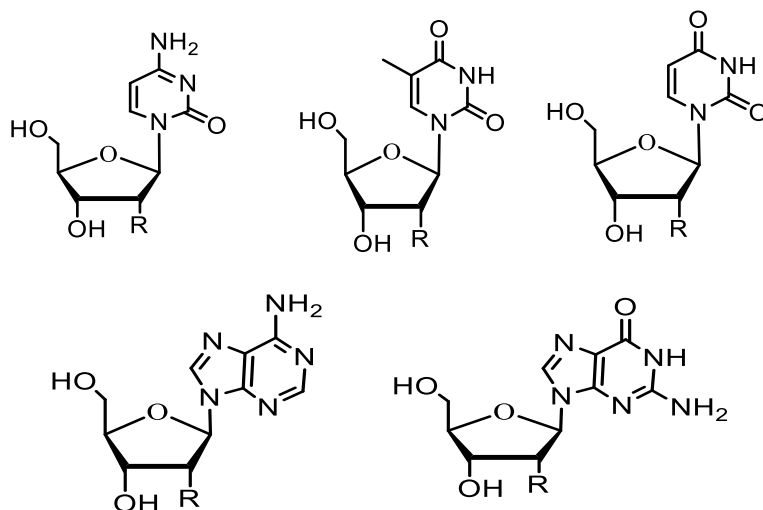
۱-۱-۶-۲-۲) تری کلرو استامیدات آنومری

اشمیت و همکارانش [۵۹،۶۰] نشان دادند وجود تری کلرو استامیدات در موقعیت آنومری در روی یک گلیکوزید دهنده جهت سنتز بتا C-گلیکوزید مخصوصا برای سنتز آریل C-گلیکوزیدها بسیار مناسب است. گلیکوزیل ایمیدات (۱) با یک حلقه‌ی آروماتیکی غنی از الکترون (۲) در حضور $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ یا TMSOTf می‌تواند با راندمان خوبی محصول بتا-C-گلیکوزید را حاصل نماید [۶۱].



۱-۶-۳-N-گلیکوزید

این نوع از گلیکوزیدها وقتی تولید می‌شوند که یک جزء از قند از طریق یک اتم نیتروژن به یک آگلیکون متصل شود که نتیجه یک اتصال C-N-C می‌باشد. در میان گلیکوزیدها N-گلیکوزیدها مهم‌ترین آنها می‌باشند چون به عنوان اجزاء اساسی DNA، RNA، کوفاکتورها و داروهای متنوعی از جمله آنتی ویروس‌ها و آنتی Neoplastic می‌باشند [۷] شکل (۹-۱).

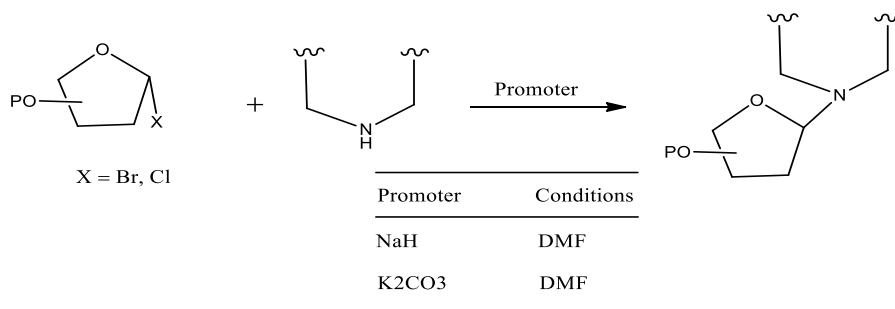


شکل ۹-۱

در ادامه چند واکنش از N-نوکلئوزیدها را توضیح می‌دهیم.

۱-۶-۳-۱) واکنش مایکل N-گلیکوزیل دار شدن

این یک روش کلاسیک برای تهیه نوکلئوزیدها است و می‌توان گفت که اصلاح شده روش O-گلیکوزید است. در این روش مشتقات قند O-R-فورانو سیل هالید می‌باشد که R می‌تواند آسیل، بنزیل و یا توسیل باشد. قسمت هالوژن معمولاً از کلر و برم استفاده می‌شود. انواع آنتی بیوتیک‌ها از این روش تهیه می‌شوند (شکل ۱۰-۱).

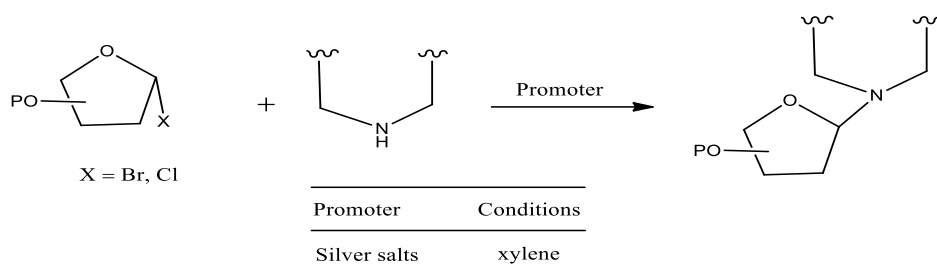


شکل ۱۰-۱

واکنش فیشر-هلفریچ (۲-۳-۶-۱-۱)

این روش عبارت است، استفاده از آسیل فورانوزید یا آسیل پیرانوزید، که با نمک نقره باز نیتروژن واکنش می دهد شکل

(۱۱-۱).



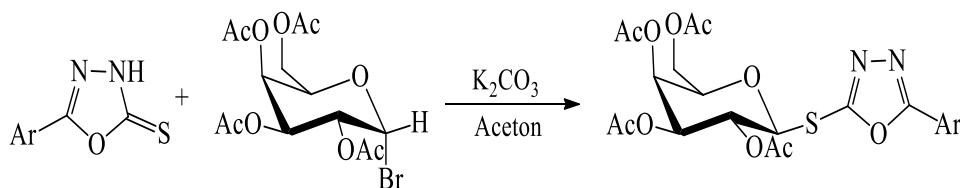
شکل ۱۱-۱

۴-۶-۱-۱-S-گلیکوزید

تیوگلیکوزیدها برای اولین بار در سال ۱۹۰۹ میلادی توسط فیشر گزارش شدند و به دلیل پایداری قابل توجه، روش های فراوانی برای تهیه آنها مورد بررسی قرار گرفت [۸]. مزیت گلیکوزیدها پایداری آنها تحت شرایط واکنش است و به همین دلیل از آنها برای محافظت گروه های مختلف استفاده می شود.

یک روش برای تهیه S-نوکلئوزیدها، جایگزینی هالوژن در موقعیت آنومری قند به عنوان یک گروه ترک کننده توسط

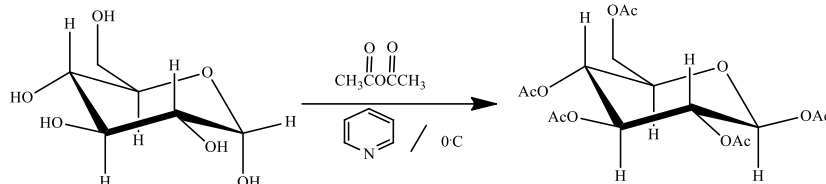
مشتقات ۴،۳،۱-اکسادی آزول-۲-تیون ها در محیط بازی به عنوان نوکلئوفیل می باشد (شکل ۱۲-۱).



شکل ۱۲-۱

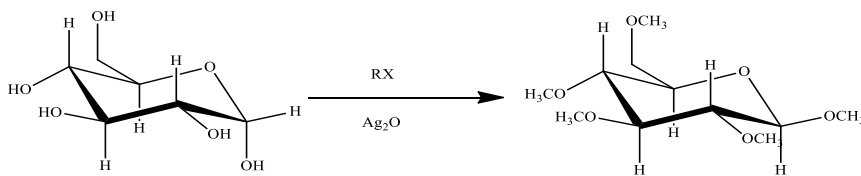
۷-۱-۱) تشکیل اتر و استر

از آنجایی که مونوساکاریدها دارای گروههای هیدروکسی متعددی هستند معمولا همانند الکلها عمل می کنند. کربوهیدراتها در آب محلول هستند ولی در داخل حلالهای آلی همچون اتر محلول نیستند. بنابراین ما آنها را به ترکیبات استری و اتری تبدیل می کنیم تا بتوان آنها را در حلالهایی همچون اتر حل کرد. این کار باعث سهولت کار با قند مربوطه می شود. همچنین خالص سازی و متبلورسازی آنها نیز راحتتر صورت می گیرد. می توان استری شدن کربوهیدراتها را با استفاده از استیک انیدرید در محلول پیریدین و در دمای صفر درجه سانتیگراد انجام داد شکل (۱-۱۳).



شکل ۱-۱۳

اتری کردن را می توان در حضور یک آلکیل هالید و اکسید نقره انجام داد شکل (۱-۱۴).



شکل ۱-۱۴

عامل همی استالی در C₁ به یک گروه استالی تبدیل می شود. ترکیب اخیر به طور گزینشی به همی استال هیدرولیز می گردد [۲]

۸-۱-۱) اثر گروه همسایه

نتیجه استریوشیمی واکنش گلیکوزیل دار شدن می تواند تحت تاثیر گروههای محافظی که در موقعیت ۲ دهنده گلیکوزیل قرار دارند تعیین شود. حضور یک گروه همسایه به عنوان نمونه یک گروه کربوکسیل به طور عمده یک محصول β -گلیکوزید را حاصل می کند. در صورتی که اگر گروه همسایه گروه کربوکسیل نداشته باشد اغلب محصول α -گلیکوزید تشکیل می شود. حضور یک گروه محافظ استیل در موقعیت ۲ موجب تشکیل یون استواکسونیوم به صورت واسطه می شود که مانع حمله از سمت پایین حلقه می شود بنابراین به طور عمده محصول β -گلیکوزید تشکیل می شود شکل (۱-۱۵).