





**پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران**  
پژوهشکده علوم و فناوری‌های نوین  
پایان‌نامه کارشناسی ارشد

عنوان

**سنتز دیم‌های کالیکس[۴]آرن با پل‌های پتیدی به عنوان شناساگرهای بالقوه  
حفره‌های DNA**

**حسگرهای پروتئینی بر پایه‌ی مشتقات کالیکس[۴]آرن پوشش داده شده بر  
روی نانوذرات  $TiO_2$**

استاد راهنما

**دکتر رضا زادمرد**

استاد مشاور

**دکتر مریم میرزاآقاییان**

نگارش

**ملیحه حاجی‌رمضانعلی**

آبان‌ماه ۱۳۹۰

تقدیم به

پدرم که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی ایستادگی را تجربه کنم  
و به مادرم، دریای بی‌کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم

همه مهر

گاه‌شمار عمرشان همواره در شمار باد

سپاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت.

از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر زادمرد که در کلیه ی مراحل این پایان نامه از نظرات ارزشمند، پیگیری مستمر و راهنمایی های دلسوزانه ایشان بهره مند بودم کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از زحمات سرکار خانم دکتر مریم میرزاآقاییان که مشاوره این پایان نامه را بر عهده داشتند کمال تشکر را دارم.

از جناب آقای دکتر هروی و آقای دکتر دارابی که عهده دار داوری این پایان نامه بودند سپاسگزارم.

از جناب آقای جلالی و سرکار خانم نخشب که در نهایت لطف و بزرگواری همواره همراه من بودند و از

هیچ کمکی در حق بنده فروگذاری نکردند کمال تشکر را دارم.

از دوستان عزیزم:

خانم ها مریم ایمانی، هاجر انتظاری، زهرا باباعلیان، مژگان معظمی، مائده سمیعانی فرد، زهره دوخایی و آقایان محمد نعمتی و پوریا عباس زاده صمیمانه متشکرم.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول- مقدمه‌ای بر شیمی ابرمولکول و کالیکس آن‌ها
۱-۱	شیمی ابرمولکول .....
۲-۱	طبقه‌بندی شیمی ابرمولکول .....
۳-۱	برهمکنش‌های چندگانه .....
۴-۱	کالیکس آن‌ها .....
۵-۱	تاریخچه‌ی کالیکس آن‌ها .....
۶-۱	سنتز کالیکس [۴] آن .....
۷-۱	افزایش گروه‌های عاملی به لبه‌ی پایینی کالیکس آن‌ها .....
۸-۱	افزایش گروه‌های عاملی به لبه‌ی بالایی کالیکس آن‌ها .....
۹-۱	کاربردهای کالیکس آن‌ها .....
	فصل دوم- سنتز دیم‌های کالیکس [۴] آن به وسیله‌ی پل‌های پتیدی
۱۱	بخش اول: تئوری .....
۱-۲	معرفی دزو کسی‌ریبونو کلثیک‌اسید، لزوم و چگونگی شناسایی آن در طبیعت .....
۲-۲	شناسایی دزو کسی‌ریبونو کلثیک‌اسید توسط مولکول‌های سنتزی .....
۳-۲	شناسایی دزو کسی‌ریبونو کلثیک‌اسید توسط دیم‌های کالیکس آن .....
۲۳	بخش دوم: تعریف پروژه .....
۴-۲	سنتز دیم‌های کالیکس [۴] آن توسط مولکول‌های پل پتیدی .....
۴-۲	روش سنتز مولکول‌های پل پتیدی و دیم‌های کالیکس [۴] آن .....
۳۰	بخش سوم: بخش تجربی .....
۳۰	مواد شیمیایی و دستگاه‌های مورد نیاز .....
۵-۲	سنتز مولکول‌های پل پتیدی .....

۳۱	۲-۵-۱ سنتز (S) - متیل -۴- ((۱- متوکسی -۱- اکسو -۳- فنیل پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۱۹) .....
۳۲	۲-۵-۲ سنتز نمک دی لیتیوم از (S) - متیل -۴- ((۱- متوکسی -۱- اکسو -۳- فنیل پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۳) .....
۳۳	۲-۵-۳ سنتز (S) -۴- ((۱- کربوکسی -۲- فنیل اتیل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوئیک اسید (۲۴) .....
۳۴	۲-۵-۴ سنتز (S) - متیل -۴- ((۱- متوکسی -۱- اکسو پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۰) .....
۳۵	۲-۵-۵ سنتز نمک دی لیتیوم از (S) - متیل -۴- ((۱- متوکسی -۱- اکسو پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۵) .....
۳۶	۲-۵-۶ سنتز (S) - متیل -۴- ((۳- (۴- هیدروکسی فنیل) -۱- متوکسی -۱- اکسو پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۱) .....
۳۷	۲-۵-۷ سنتز نمک دی لیتیوم از (S) - متیل -۴- ((۳- (۴- هیدروکسی فنیل) -۱- متوکسی -۱- اکسو پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۶) .....
۳۸	۲-۶-۱ سنتز مونومرهای کالیکس [۴] آرن .....
۳۸	۲-۶-۲ سنتز ۱-۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تتراترشیوبوتیل -۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵- تتراهیدروکسی کالیکس [۴] آرن (۲۷) .....
۳۹	۲-۶-۲ سنتز ۲-۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تتراترشیوبوتیل -۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵- تترابوتوکسی کالیکس [۴] آرن (۲۸) .....
۴۰	۲-۶-۳ سنتز ۳-۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تترانیترو-۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵- تترابوتوکسی کالیکس [۴] آرن (۲۹) .....
۴۱	۲-۶-۴ سنتز ۴-۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تترآمینو-۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵- تترابوتوکسی کالیکس [۴] آرن (۳۰) .....
۴۲	۲-۶-۵ سنتز ۵-۱۷، ۱۱، ۵- تری آمینودی ترشیوبوتیل دی کربنات -۲۳- آمینو-۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵- تترابوتوکسی کالیکس [۴] آرن (۳۱) .....
۴۳	۲-۷-۱ سنتز دیمرهای کالیکس [۴] آرن .....
۴۳	۲-۷-۱ سنتز دیمر (۳۲) .....
۴۴	۲-۷-۲ سنتز دیمر (۳۳) .....
۴۵	۲-۷-۳ سنتز دیمر (۳۴) .....
۴۷	۲-۸ بحث و نتیجه گیری .....
۴۹	فصل سوم- شناسایی سطح پروتئین ها توسط نانوذرات پوشش داده شده با کالیکس آرن ها بخش اول: تئوری .....

- ۳-۱ شناسایی سطح پروتئین‌ها توسط گیرنده‌های سنتزی: ..... ۴۹
- ۳-۲ شناسایی سطح پروتئین‌ها در محلول‌های آبی ..... ۵۰
- ۳-۳ نانوذرات پوشش داده شده با کالیکس آر‌ن‌ها ..... ۵۲
- بخش دوم: تعریف پروژه ..... ۵۷
- ۳-۴ شناسایی سطح پروتئین‌ها توسط نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با مشتقات کالیکس [۴]آرن ..... ۵۷
- بخش سوم: بخش تجربی ..... ۶۱
- مواد شیمیایی و دستگاه‌های مورد نیاز ..... ۶۱
- ۳-۵ سنتز مشتقات کالیکس [۴]آرن قابل اتصال به نانوذرات  $TiO_2$  ..... ۶۲
- ۳-۵-۱ سنتز ۲۳،۱۷،۱۱،۵-تتراترشیوبوتیل-۲۵،۲۶،۲۷،۲۸-تتراکیس (اتوکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن (۳۵) .... ۶۲
- ۳-۵-۲ سنتز ۲۳،۱۷،۱۱،۵-تتراترشیوبوتیل - ۲۵،۲۶،۲۷،۲۸ - تتراکیس (هیدروکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن (۳۶) ..... ۶۳
- ۳-۵-۳ سنتز ۲۳،۱۷،۱۱،۵-تترانیترو - ۲۵،۲۶،۲۷،۲۸-تتراکیس (اتوکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن (۳۷) ..... ۶۴
- ۳-۵-۴ سنتز ۲۳،۱۷،۱۱،۵-تترآمینو-۲۵،۲۶،۲۷،۲۸-تتراکیس (اتوکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن (۳۸) ..... ۶۵
- ۳-۵-۵ سنتز ۲۳،۱۷،۱۱،۵-تترآ-آمونوم-۲۵،۲۶،۲۷،۲۸-تتراکیس (هیدروکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن (۳۹) .... ۶۶
- ۳-۶ سنتز نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با مشتقات کالیکس [۴]آرن ..... ۶۷
- ۳-۶-۱ سنتز نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با ۲۳،۱۷،۱۱،۵-تتراترشیوبوتیل-۲۵،۲۶،۲۷،۲۸-تتراکیس (هیدروکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن (۴۰) ..... ۶۷
- ۳-۶-۲ سنتز نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با ۲۳،۱۷،۱۱،۵-تترآ-آمونوم-۲۵،۲۶،۲۷،۲۸-تتراکیس (هیدروکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن (۴۲) ..... ۷۰
- ۳-۷ تیتراسیون فلورسانس سنجی محلول‌های پروتئینی با ترکیب (۳۹) ..... ۷۱
- ۳-۷-۱ تیتراسیون محلول بتا-لاکتوگلوبولین با ترکیب (۳۹) توسط اندازه‌گیری فلورسانس ..... ۷۱
- ۳-۷-۲ تیتراسیون محلول بتا-لاکتوگلوبولین با ترکیب (۳۹) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه‌گیری فلورسانس ... ۷۳
- ۳-۷-۳ تیتراسیون محلول آلبومین سرم گاوی با ترکیب (۳۹) توسط اندازه‌گیری فلورسانس ..... ۷۴

۷۵ ... ۴-۷-۳	تیتراسیون محلول آلبومین سرم گاوی با ترکیب (۳۹) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه گیری فلورسانس
۷۶ .....	۵-۷-۳ تیتراسیون محلول لیزوزیم با ترکیب (۳۹) توسط اندازه گیری فلورسانس
۷۷ .....	۶-۷-۳ تیتراسیون محلول لیزوزیم با ترکیب (۳۹) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه گیری فلورسانس
۸-۳	برهمکنش محلول لیزوزیم با نانوذرات $TiO_2$ پوشش داده شده با لیگاند (۳۹) و نانوذرات $TiO_2$ خالص و تست فلورسانس سنجی محلول های در تماس با آنها
۸۰ .....	۹-۳ محاسبه ی غلظت لیزوزیم در محلول های در تماس با نانوذرات $TiO_2$ پوشش داده شده با لیگاند (۳۹) و نانوذرات $TiO_2$ خالص
۸۱ .....	۱-۹-۳ مرور کوتاهی بر روابط موجود در طیف بینی فلورسانس مولکولی:
۸۲ .....	۱۰-۳ برهمکنش محلول لیزوزیم با نانوذرات $TiO_2$ پوشش داده شده با لیگاند (۳۶) و نانوذرات $TiO_2$ خالص و تست فلورسانس سنجی محلول های در تماس با آنها
۸۳ .....	۱۱-۳ برهمکنش محلول های آلبومین سرم گاوی با نانوذرات $TiO_2$ پوشش داده شده با لیگاند (۳۹) و نانوذرات $TiO_2$ خالص و تست فلورسانس سنجی محلول های در تماس با آنها
۸۴ .....	۱۲-۳ برهمکنش محلول های بتا- لاکتوگلوبولین با نانوذرات $TiO_2$ پوشش داده شده با لیگاند (۳۹) و نانوذرات $TiO_2$ خالص و تست فلورسانس سنجی محلول های در تماس با آنها:
۸۶ .....	۱۳-۳ برهمکنش محلول لیزوزیم با نانوذرات $TiO_2$ پوشش داده شده با لیگاند (۳۹) و نانوذرات $TiO_2$ خالص و تست فلورسانس سنجی محلول های در تماس با آنها
۸۷ .....	۱۴-۳ بحث و نتیجه گیری
۸۹ .....	مراجع
۹۱ .....	پیوست ها
۹۴ .....	



## فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱ توسعه سیستم ابرمولکولی از اجزای ساختمانی.....	۳
شکل ۱-۲ یک یون فلزی احاطه شده توسط (a) ۶ لیگاند آمونیاک تک‌دندانه و (b) ۳ لیگاند دودندانه‌ی اتیلن‌دی‌آمین.....	۴
شکل ۱-۳ راست: کالیکس کراتر؛ چپ: کالیکس [n]آرن.....	۶
شکل ۱-۴ روش سنتز اولیه‌ی کالیکس آرن‌ها.....	۷
شکل ۱-۵ چهار صورتبندی مختلف از کالیکس [۴]آرن.....	۷
شکل ۱-۶ لبه‌ی بالایی و پایینی کالیکس [۴]آرن.....	۸
شکل ۱-۷ واکنش حذف گروه آلکیل از کالیکس [۴]آرن.....	۹
شکل ۱-۲ ساختار دزوکسی‌ریبونوکلئیک‌اسید.....	۱۲
شکل ۲-۲ نمایش الگووار از برهمکنش میان زینک‌فینگر و حفره بزرگ DNA.....	۱۳
شکل ۲-۳ دیم‌های کالیکس [۴]آرن بدون مولکول پل.....	۱۵
شکل ۲-۴ سنتز دیم‌های کالیکس [۴]آرن از طریق واکنش جفت شدن تقاطعی سونوگاشیرا در لبه‌ی بالایی.....	۱۶
شکل ۲-۵ سنتز دیم‌های کالیکس [۴]آرن از طریق واکنش جفت شدن تقاطعی سونوگاشیرا در لبه‌ی پایینی.....	۱۷
شکل ۲-۶ ساختار دیم‌های کالیکس [۴]آرن مختلف (۹-۱۷).....	۱۹
شکل ۲-۷ نمایش الگووار از دو نوع اتصال DNA و دیستامایسین.....	۲۰
شکل ۲-۸ سنتز دیم‌های کالیکس [۴]آرن بر اساس واحدهای مونو و تریس‌آنیلینیوم.....	۲۱
شکل ۲-۹ چپ: محاسبه‌ی مکانیک مولکولی برای دیم‌های کالیکس آرن هگزاآنیلینیوم صلب (۱۸). راست: تغییر صورتبندی القاشده در دیم‌های کالیکس آرن توسط میهمان.....	۲۲
شکل ۲-۱۰ سنتز مولکول‌های پل‌پتیدی با سوکسینک‌انیدرید.....	۲۴

- شکل ۲-۱۱ سنتز مولکول‌های پل پیتیدی..... ۲۴
- شکل ۲-۱۲ روش تهیه پروپیل فسفونیک‌انیدرید..... ۲۵
- شکل ۲-۱۳ واکنش‌های انجام‌شده با پروپیل فسفونیک‌انیدرید..... ۲۶
- شکل ۲-۱۴ هیدرولیز مولکول‌های پل پیتیدی توسط لیتیوم‌هیدروکسید یک‌آبه..... ۲۶
- شکل ۲-۱۵ ساختار مولکولی HCTU، HBTU و HATU..... ۲۷
- شکل ۲-۱۶ سنتز دایمر کالیکس[۴]آرن (۳۲) توسط پل (۲۴)..... ۲۸
- شکل ۲-۱۷ سنتز دایمر کالیکس[۴]آرن (۳۳) توسط پل (۲۵)..... ۲۹
- شکل ۲-۱۸ سنتز دایمر کالیکس[۴]آرن (۳۴) توسط پل (۲۶)..... ۲۹
- شکل ۲-۱۹ سنتز (S) - متیل -۴- ((۱- متوکسی -۱- اکسو -۳- فنیل پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۱۹)..... ۳۱
- شکل ۲-۲۰ سنتز نمک دی‌لیتیوم از (S) - متیل -۴- ((۱- متوکسی -۱- اکسو -۳- فنیل پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۳)..... ۳۲
- شکل ۲-۲۱ سنتز (S) -۴- ((۱- کربوکسی -۲- فنیل اتیل) آمینو) -۴- اکسوبوتانویک‌اسید (۲۴)..... ۳۳
- شکل ۲-۲۲ سنتز (S) - متیل -۴- ((۱- متوکسی -۱- اکسو پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۰)..... ۳۴
- شکل ۲-۲۳ سنتز نمک دی‌لیتیوم از (S) - متیل -۴- ((۱- متوکسی -۱- اکسو پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۵)..... ۳۵
- شکل ۲-۲۴ سنتز (S) - متیل -۴- ((۳- (۴- هیدروکسی فنیل) -۱- متوکسی -۱- اکسو پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۱)..... ۳۶
- شکل ۲-۲۵ سنتز نمک دی‌لیتیوم از (S) - متیل -۴- ((۳- (۴- هیدروکسی فنیل) -۱- متوکسی -۱- اکسو پروپان -۲- ایل) آمینو) -۴- اکسوبوتانوات (۲۶)..... ۳۷
- شکل ۲-۲۶ سنتز پارا ترشیو بوتیل کالیکس[۴]آرن..... ۳۸
- شکل ۲-۲۷ سنتز ۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تتراترشیو بوتیل - ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸- تترابوتوکسی کالیکس[۴]آرن..... ۳۹

- شکل ۲-۲۸ سنتز ۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تترانیترو- ۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵-تترا بوتوکسی کالیکس [۴]آرن..... ۴۰
- شکل ۲-۲۹ سنتز ۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تترآمینو- ۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵-تترا بوتوکسی کالیکس [۴]آرن..... ۴۱
- شکل ۲-۳۰ سنتز ۵، ۱۱، ۱۷- تری آمینو دی ترشیو بوتیل دی کرنات- ۲۳-آمینو- ۲۸، ۲۷، ۲۶، ۲۵-تترا بوتوکسی کالیکس [۴]آرن..... ۴۲
- شکل ۲-۳۱ سنتز دیمر کالیکس [۴]آرن توسط پل (۲۴)..... ۴۳
- شکل ۲-۳۲ سنتز دیمر کالیکس [۴]آرن توسط پل (۲۵)..... ۴۴
- شکل ۲-۳۳ سنتز دیمر کالیکس [۴]آرن توسط پل (۲۶)..... ۴۵
- شکل ۳-۱ شناسایی سطح پروتئین توسط تترافسفوناتو کالیکس [۴]آرن در تک لایه چربی..... ۵۱
- شکل ۳-۲ نانوذرات طلا اصلاح شده با  $p$ - سولفوناتو کالیکس [۶]آرن..... ۵۳
- شکل ۳-۳ نمایش الگووار از تجمع القا شده نانوذرات طلا اصلاح شده با  $p$ - سولفوناتو کالیکس [۶]آرن توسط دی آمینو بنزن های ایزومری..... ۵۴
- شکل ۳-۴ نمایش الگووار از خوشه های محافظت شده ی تک لایه (MPCs) طلا عامل دار شده با کالیکس [۴]آرن..... ۵۵
- شکل ۳-۵ (a) تشکیل کمپلکس میزبان-میهمان بر روی سطح (b) تجمع القا شده توسط تشکیل کمپلکس بر روی سطح..... ۵۶
- شکل ۳-۶ نمایش الگووار حسگر پروتئین بر پایه ی نانوذرات  $TiO_2$ ..... ۵۷
- شکل ۳-۷ فلورسانس سنجی از محلول لیزوزیم..... ۶۰
- شکل ۳-۸ سنتز ۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تتراترشیو بوتیل- ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸- تتراکیس (اتوکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن..... ۶۲
- شکل ۳-۹ سنتز ۲۳، ۱۷، ۱۱، ۵- تتراترشیو بوتیل- ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸- تتراکیس (هیدروکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن..... ۶۳
- شکل ۳-۱۰ سنتز ۵، ۱۱، ۱۷، ۲۳- تترانیترو- ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸- تتراکیس (اتوکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن..... ۶۴
- شکل ۳-۱۱ سنتز ۵، ۱۱، ۱۷، ۲۳- تترآمین- ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸- تتراکیس (اتوکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن..... ۶۵
- شکل ۳-۱۲ سنتز ۵، ۱۱، ۱۷، ۲۳-تترا-آمونیم- ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸-تتراکیس (هیدروکسی کربونیل متوکسی) کالیکس [۴]آرن..... ۶۶
- شکل ۳-۱۳ سنتز نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با (۳۶)..... ۶۷

- شکل ۳-۱۴ نمودار TGA برای نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با (۳۶)..... ۶۸
- شکل ۳-۱۵ نمودار TGA برای نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با (۳۶)..... ۷۰
- شکل ۳-۱۶ سنتز نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با (۳۹)..... ۷۰
- شکل ۳-۱۷ نمودار TGA برای نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده شده با (۳۹)..... ۷۱
- شکل ۳-۱۸ نمودار تغییرات فلورسانس محلول بتا-لاکتوگلوبولین در اثر افزایش محلول ترکیب (۳۹)..... ۷۲
- شکل ۳-۱۹ نمودار تغییرات فلورسانس محلول بتا-لاکتوگلوبولین در حضور نمک در اثر افزایش محلول ترکیب (۳۹)..... ۷۳
- شکل ۳-۲۰ نمودار تغییرات فلورسانس محلول آلبومین سرم گاوی در اثر افزایش محلول ترکیب (۳۹)..... ۷۴
- شکل ۳-۲۱ نمودار تغییرات فلورسانس محلول آلبومین سرم گاوی در حضور نمک در اثر افزایش محلول ترکیب (۳۹)..... ۷۶
- شکل ۳-۲۲ نمودار تغییرات فلورسانس محلول لیزوزیم در اثر افزایش محلول ترکیب (۳۹)..... ۷۷
- شکل ۳-۲۳ نمودار تغییرات فلورسانس محلول لیزوزیم در حضور نمک در اثر افزایش محلول ترکیب (۳۹)..... ۷۸
- شکل ۳-۲۴ فلورسانس سنجی از محلول لیزوزیم..... ۸۱
- شکل ۳-۲۵ نمودار تغییرات غلظت لیزوزیم..... ۸۳
- شکل ۳-۲۶ فلورسانس سنجی از محلول لیزوزیم..... ۸۴
- شکل ۳-۲۷ فلورسانس سنجی از محلول آلبومین سرم گاوی..... ۸۵
- شکل ۳-۲۸ فلورسانس سنجی از محلول بتا-لاکتوگلوبولین..... ۸۷
- شکل ۳-۲۹ فلورسانس سنجی از محلول لیزوزیم..... ۸۸
- شکل ۳-۳۰ نمودار تیتراسیون محلول بتا-لاکتوگلوبولین با ترکیب (۳۹) توسط اندازه گیری فلورسانس..... ۹۵
- شکل ۳-۳۱ نمودار تیتراسیون محلول بتا-لاکتوگلوبولین با ترکیب (۳۹) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه گیری فلورسانس..... ۹۶
- شکل ۳-۳۲ نمودار تیتراسیون محلول آلبومین سرم گاوی با ترکیب (۳۶) توسط اندازه گیری فلورسانس..... ۹۷

شکل ۳-۳۳ نمودار تیتراسیون محلول آلبومین سرم گاوی با ترکیب (۳۶) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه گیری

فلورسانس.....۹۸

شکل ۳-۳۴ نمودار تیتراسیون محلول لیزوزیم با ترکیب (۳۶) توسط اندازه گیری فلورسانس.....۹۹

شکل ۳-۳۵ نمودار تیتراسیون محلول لیزوزیم با ترکیب (۳۶) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه گیری فلورسانس..۱۰۰

### فهرست جدول ها

عنوان صفحه

جدول ۱-۳ ثابت تشکیل کمپلکس میان لیگاند (۴۲) و پروتئین ها و pH نقطه‌ی ایزوالکتریک (pI) آن‌ها.....۷۸

جدول ۲-۳ تیتراسیون محلول بتا- لاکتوگلوبولین با ترکیب (۳۹) توسط اندازه گیری فلورسانس.....۹۴

جدول ۳-۳ تیتراسیون محلول بتا- لاکتوگلوبولین با ترکیب (۳۹) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه گیری

فلورسانس.....۹۵

جدول ۳-۴ تیتراسیون محلول آلبومین سرم گاوی با ترکیب (۳۶) توسط اندازه گیری فلورسانس.....۹۶

جدول ۳-۵ تیتراسیون محلول آلبومین سرم گاوی با ترکیب (۳۶) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه گیری

فلورسانس.....۹۷

جدول ۳-۶ تیتراسیون محلول لیزوزیم با ترکیب (۳۶) توسط اندازه گیری فلورسانس.....۹۸

جدول ۳-۷ تیتراسیون محلول لیزوزیم با ترکیب (۳۶) در حضور نمک سدیم کلرید توسط اندازه گیری فلورسانس.....۹۹

## چکیده

این پایان‌نامه در دو بخش انجام پذیرفت:

### الف) کلمات کلیدی: دایمر کالیکس[۴]آرن با پل‌های پتیدی، دزوکسی‌ریبونوکلئیک‌اسید، معرف جفت‌کننده پتید

در بخش اول، هدف سنتز دایمرهای کالیکس[۴]آرن با پل‌های پتیدی با هدف افزایش میزان برهمکنش میان این دسته از ترکیبات با حفره‌های DNA نسبت به دایمرهای کالیکس[۴]آرن سنتز شده در گذشته با پل‌های آلیفاتیک است. به این منظور با استفاده از آمینواسیدهای L-آلانین، L-فنیل‌آلانین و L-تیروزین، مونومیل‌سوکسینات و معرف جفت‌کننده پتید T3P پل‌های پتیدی سنتز شدند و پس از هیدرولیز این ترکیبات، با استفاده از آن‌ها به صورت نمک‌های لیتیوم کربوکسیلات و معرف جفت‌کننده پتید HCTU دایمرهای کالیکس[۴]آرن با سهولت و بهره‌های بسیار بالاتری نسبت به گذشته سنتز شدند.

### ب) کلمات کلیدی: حسگرهای پروتئینی، شناسایی سطح پروتئین، نانوذرات $TiO_2$ پوشش داده‌شده با کالیکس‌آرن‌ها، طیف‌سنجی فلورسانس مولکولی

در بخش دوم، هدف شناسایی سطح پروتئین‌ها با استفاده از نانوذرات  $TiO_2$  پوشش داده‌شده با مشتقات کالیکس[۴]آرن است. به این منظور ابتدا مشتقات کالیکس[۴]آرن با ۴ گروه کربوکسیلیک‌اسید در لبه‌ی پایینی خود سنتز شدند و سپس فرایند اتصال میان آن‌ها و نانوذرات  $TiO_2$  انجام شد. برای بررسی چگونگی برهمکنش میان این ترکیبات با سطح پروتئین‌ها از روش طیف‌سنجی فلورسانس مولکولی استفاده شد. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که این سیستم قابلیت تشخیص پروتئین‌های بازی با pH نقطه‌ی ایزوالکتریک بزرگتر از ۷ مانند لیزوزیم را دارد.

## فصل اول

مقدمه‌ای بر شیمی ابرمولکول و کالیکس آرنها

## ۱-۱ شیمی ابرمولکول<sup>۱</sup>

اصطلاح "آبرمولکول" در مفهوم نوین اولین بار در سال ۱۹۷۸ توسط جان-ماری لن<sup>۲</sup> به عنوان "شیمی تجمعات مولکولی و پیوند بین مولکولی" به کار برده شد. ابرمولکول گونه‌ای شامل دو یا تعداد بیشتری از مولکول‌های کووالانسی یا یون‌ها است که توسط برهمکنش‌های غیر کووالانسی در کنار یکدیگر نگه‌داشته می‌شوند. این پیوندهای بین مولکولی شامل برهمکنش‌های الکترواستاتیک، پیوند هیدروژنی، برهمکنش‌های  $\pi-\pi$ ، برهمکنش‌های پراکندگی<sup>۳</sup> و اثرات آبگریزی و حلال‌گریزی هستند.

## ۱-۲ طبقه‌بندی شیمی ابرمولکول

شیمی ابرمولکول را می‌توان به دو دسته بزرگ تقسیم کرد: شیمی میهمان-میزبان<sup>۴</sup> و خودتجمعی<sup>۵</sup>. در شیمی میهمان-میزبان اگر یک مولکول به‌طور قابل توجهی بزرگتر از دیگری بوده و بتواند اطراف مولکول دیگر را بپوشاند، در اصطلاح میزبان نامیده شده و مولکول کوچکتر که توسط میزبان احاطه شده است، میهمان نامیده می‌شود [۱].

---

<sup>1</sup> Supramolecular chemistry

<sup>2</sup> Jean-Marie Lehn

<sup>3</sup> Dispersion interaction

<sup>4</sup> Host-Guest chemistry

<sup>5</sup> Self assembly



معمولاً میزبان یک مولکول بزرگ یا مجتمع شده مانند یک آنزیم و یا یک ترکیب حلقوی سنتزی دارای یک حفره مرکزی و بزرگ است. میهمان می تواند یک کاتیون تک‌اتمی، یک آنیون معدنی ساده، یک جفت یون یا یک مولکول پیچیده تر مانند یک هورمون، فرمون یا انتقال‌دهنده عصبی باشد [۲]. محل اتصال<sup>۱</sup> ناحیه‌ای از میهمان یا میزبان است که اندازه، هندسه و طبیعت شیمیایی صحیحی برای برهمکنش با گونه‌ی دیگر داشته باشد. اگر میزبان یک حفره‌ی مولکولی دائمی دارای محل‌های اتصال برای میهمان ویژه‌ای باشد، معمولاً هم در محلول و هم در حالت جامد به عنوان میزبان عمل کرده و این احتمال منطقی وجود دارد که ساختارها در محلول و حالت جامد شبیه به یکدیگر باشند (شکل ۱-۱(a)). اما "ترکیبات دربرگیرنده" فاز جامد، تنها رفتار میزبان-میهمان را به صورت جامدهای کریستالی و زمانی که میهمان درون حفره‌هایی که در نتیجه‌ی فشردگی شبکه‌ی میزبان به وجود آمده است محصور می‌شود، نشان می‌دهند. چنین ترکیباتی عموماً اصطلاح "اندرون‌گیر"<sup>۳</sup> را از لغت یونانی klethra می‌گیرند (شکل ۱-۱(b)) [۱].

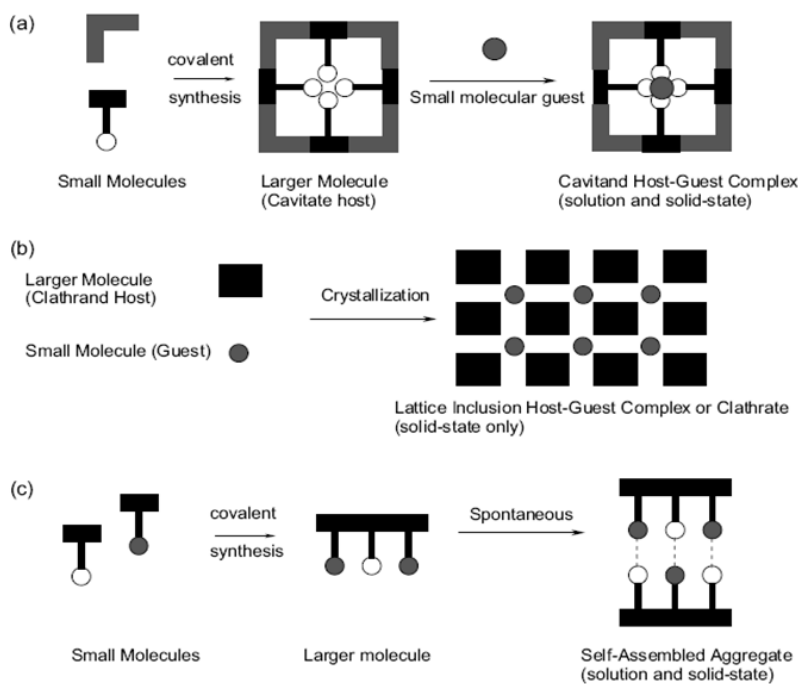
خودتجمعی در متداول‌ترین مفهوم به معنای تجمع خودبخودی دو یا تعداد بیشتری از مولکول‌ها یا یون‌ها برای ساخت گونه‌های بزرگتر و به هم پیوسته از طریق تشکیل برهمکنش‌های برگشت پذیر (معمولاً ابرمولکولی) است. در بعضی شرایط ممکن است مولکول‌های نسبتاً ساده با گروه‌های عاملی مکمل<sup>۴</sup> با یکدیگر برهمکنش داشته باشند تا گونه‌های ابرمولکول بسیار پیچیده‌تری را تشکیل دهند که تنها توسط برهمکنش‌های غیر کووالانسی در کنار یکدیگر نگه داشته شده‌اند (شکل ۱-۱(c)). مثال‌های چنین فرایندهای خودتجمعی مکرراً در طبیعت یافت می‌شود. به عنوان مثال می‌توان از مارپیچ دوگانه DNA نام برد که دارای دو رشته‌ی مکمل است که از طریق پیوندهای هیدروژنی و برهمکنش‌های  $\pi$ - $\pi$  به یکدیگر پیچیده می‌شوند [۱].

<sup>1</sup> Binding site

<sup>2</sup> Inclusion compounds

<sup>3</sup> Clathrate

<sup>4</sup> Complementary functionality



شکل ۱-۱ توسعه‌ی سیستم ابرمولکولی از اجزای ساختمانی (مکانهای اتصال توسط دایره‌ها نمایش داده شده‌اند) (a) کمپلکس میزبان-میهمان؛

(b) دربرگیری شبکه؛ (c) خودتجمعی بین مولکولهای مکمل

### ۱-۳ برهمکنش‌های چندگانه<sup>۱</sup>

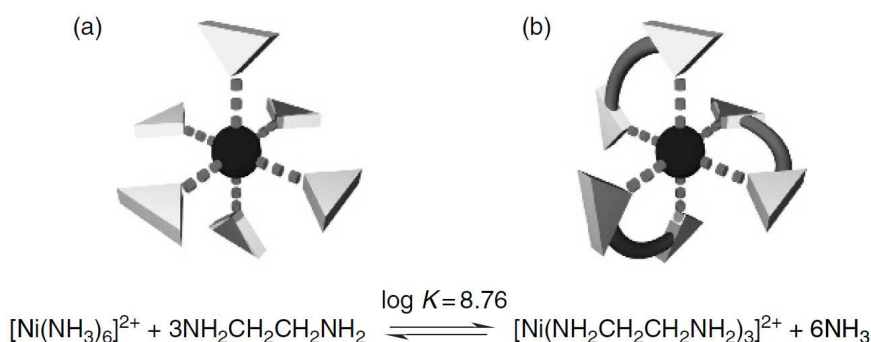
شیمی میهمان-میزبان، شیمی "شناسایی مولکولی"<sup>۲</sup> نیز نامیده می‌شود زیرا مولکول‌هایی که شناسایی را انجام می‌دهند، مولکول‌های میزبان و آن‌هایی که شناسایی می‌شوند به عنوان مولکول‌های میهمان شناخته می‌شوند [۳]. در سیستم‌های زنده، شناسایی مولکولی توسط چهارچوب‌های درشت مولکول<sup>۳</sup> مانند پروتئین‌ها و نوکلئیک‌اسیدها به عنوان عوامل شناسایی انجام می‌شود و طبیعت از برهمکنش‌های غیرکووالانسی مانند پیوند هیدروژنی، جاذبه‌ی الکترواستاتیک، اتصال فلز-لیگاند، برهمکنش‌های آبرگریزی و برهمکنش‌های  $\pi$ - $\pi$  برای شناسایی مولکولی استفاده می‌کند. بسیاری از این برهمکنش‌های غیرکووالانسی به تنهایی کاملاً غیرویژه هستند، اما طبیعت این موضوع را با به کارگیری "برهمکنش‌های چندگانه" و با استفاده از ترکیبی از برهمکنش‌های گفته‌شده در بالا حل کرده است. زمانی که چهارچوب‌های درشت مولکول به عنوان عوامل

<sup>1</sup> Multivalent interaction

<sup>2</sup> Molecular recognition

<sup>3</sup> Macromolecular scaffolds

شناسایی در طبیعت به کار گرفته می‌شوند، ترکیبی از انواع برهمکنش‌های غیر کووالانسی در فضای سه بعدی به شکلی قرار می‌گیرند که برای شناسایی میهمان کاملاً ویژه باشند [۴]. همچنین یک گونه‌ی میزبان با مکان‌های اتصال چندگانه به میهمان، یک کمپلکس میزبان- میهمان قویتر را نسبت به سیستم مشابه با مکان‌های اتصالی که با یکدیگر ارتباطی نداشته و بنابراین جدا از یکدیگر عمل می‌کنند را تشکیل می‌دهد. این همکاری بین مکان‌های اتصال یک تعمیم از اثر کی‌لیت<sup>۱</sup> در شیمی کوئوردیناسیون است که از لغت یونانی Chely به معنای پنجه‌ی خرچنگی<sup>۲</sup> مشتق شده است (شکل ۱-۲) [۱]. مقدار کم انرژی پایداری کسب شده توسط هر کدام از این برهمکنش‌ها زمانی که به انرژی‌های پایداری کوچک از برهمکنش‌های دیگر اضافه شوند، به صورت یک انرژی پیوندی بزرگ نمایان شده و به صورت پایداری کمپلکس نتیجه می‌دهند [۲].



شکل ۱-۲ یک یون فلزی احاطه‌شده توسط (a) ۶ لیگاند آمونیاک تک‌دندانه و (b) ۳ لیگاند دودندانه‌ی اتیلن‌دی‌آمین. مثلث‌ها نماینده‌ی محل‌های برهمکنش لیگاند و گوی نماینده‌ی یون فلزی  $\text{Ni}^{2+}$  است.

بسیاری از تلاش‌ها در شیمی ابرمولکول در تلاش برای مدل‌سازی یا تقلید از فرایندهای بیولوژیکی بوده‌است [۲] و برای این هدف از ترکیبات مختلفی مانند اترهای تاجی<sup>۳</sup>، پلی‌آمین‌های درشت‌حلقه<sup>۴</sup>، سیکلودکسترین‌ها<sup>۵</sup> و کالیکس‌آرن‌ها<sup>۱</sup> در زمینه‌ی شیمی میهمان- میزبان استفاده شده‌است [۳].

<sup>۱</sup> Chelate effect

<sup>۲</sup> Lobster's claw

<sup>۳</sup> Crown Ether

<sup>۴</sup> Macrocyclic Polyamine

<sup>۵</sup> Cyclodextrin

در میان میزبان‌های معمول در شیمی ابرمولکول، کالیکس‌آرن‌ها به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی خود بسیار مورد توجه هستند [۵]. شیمی ابرمولکولی کالیکس‌آرن‌ها (محصولات حاصل از تراکم حلقوی فنل و آلدهید) در دو دهه‌ی اخیر به سرعت توسعه داده شده‌است. کالیکس[۴]آرن‌ها برای طراحی مولکول‌های گیرنده و سیستم‌های خودسازمان‌یافته<sup>۲</sup> ویژگی‌های جذاب بسیاری را دارند که شامل: ۱- قیمت پایین و دسترسی به درشت‌حلقه‌های اولیه توسط سنتز تک مرحله‌ای ۲- غیرسمی بودن ۳- توانایی برای جای دادن مولکول‌های آلی آبگریز کوچک در حفره‌های مولکولی خود با تشکیل کمپلکس‌های میزبان - میهمان پایدار ۴- وجود چندین صورت‌بندی و توانایی تثبیت جهت‌گیری فضایی موردنیاز برای مراکز اتصال به میهمان و ۵- توانایی منحصربه‌فرد برای عامل‌دار کردن لبه‌ی بالایی و پایینی از درشت حلقه توسط گروه‌های هترواتم مناسب و تشکیل سیستم مولکولی دارای چندین مرکز اتصال است [۶].

#### ۱-۴ کالیکس‌آرن‌ها

کالیکس[n]آرن‌ها (n= ۴، ۵، ۶، ۸) دسته‌ای از درشت‌حلقه‌های معروف و متنوعی هستند که از تراکم فنل پارا استخلاف‌شده (مانند پارا‌ترشیوبوتیل فنل) با فرمالدهید تشکیل می‌شوند. از آنجایی که این ترکیبات دارای حلقه‌های آروماتیکی هستند که با پل‌هایی به یکدیگر متصل شده‌اند، بطور قراردادی در خانواده‌ی سیکلوفان‌ها<sup>۳</sup> و به نام متاسیکلوفان‌های استخلاف‌شده قرار می‌گیرند. اسم توصیفی "کالیکس‌آرن" به دلیل شباهت صورت‌بندی کاسه‌ای شکل کوچکترین عضو از خانواده‌ی کالیکس‌آرن‌ها به یک گلدان یونانی به نام کالیکس کراتر<sup>۴</sup> توسط دیوید گوتشه<sup>۵</sup> (دانشگاه واشنگتن-آمریکا) برای این ترکیبات انتخاب شد (شکل ۱-۳) [۲].

<sup>1</sup> Calixarene

<sup>2</sup> Self-organized

<sup>3</sup> Cyclophane

<sup>4</sup> Calix crater

<sup>5</sup> David Gutsche