

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد تهران مرکزی

دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (M.Sc)

گرایش: شیمی کاربردی

عنوان:

امکان سنجی و بهبود سنتز آلانتوئین در مقیاس پیلوت آزمایشگاهی

استاد راهنما:

دکتر نادر زبرجد

استاد مشاور:

دکتر محبوبه منوچهری

پژوهشگر:

ابراهیم اسکندری

تابستان ۱۳۹۱

## بسمه تعالی

### تعهد نامه اصالت پایان نامه کارشناسی ارشد

اینجانب ابراهیم اسکندری دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی کاربردی با شماره دانشجویی ۸۹۰۶۵۶۷۸۲۰۰ اعلام می نمایم که کلیه مطالب مندرج در این پایان نامه با عنوان : **امکان سنجی و بهبود سنتز آلانتوئین در مقیاس پیلوت آزمایشگاهی** حاصل کار پژوهشی خود بوده و چنانچه دستاوردهای پژوهشی دیگران را مورد استفاده قرار داده باشم، طبق ضوابط و رویه های جاری، آنرا ارجاع داده و در فهرست منابع و مآخذ ذکر نموده ام. علاوه بر آن تاکید می نمایم که این پایان نامه قبلا برای احراز هیچ مدرک هم سطح، پایین تر یا بالاتر ارائه نشده و چنانچه در هر زمان خلاف آن ثابت شود، بدینوسیله متعهد می شوم، در صورت ابطال مدرک تحصیلی ام توسط دانشگاه، بدون کوچکترین اعتراض آنرا بپذیرم.

تاریخ و امضاء

بسمه تعالی

در تاریخ: ۱۳۹۱/۶/۳۰

دانشجوی کارشناسی ارشد آقای ابراهیم اسکندری از پایان نامه خود دفاع نموده و با نمره ۱۹

بحروف نوزده تمام و با درجه عالی مورد تصویب قرار گرفت.

امضاء استاد راهنما

تقدیم به :

به پاس قدردانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش و آسایش برای من فراهم آورده است.

این پایان نامه را به همسر مهربانم، **راضیه جان** تقدیم می نمایم.

## تشکر و قدردانی :

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 شایسته، جناب آقای دکتر نادر زبرجد بسیار سپاسگذارم که صبورانه و صادقانه من را همراهی نموده است تا بتوانم به تهیه و تنظیم پایان نامه پردازم، چرا که راهنماییهای ایشان کمک بزرگی برای بنده بوده است.

سپاس میگویم پدر و مادرم را که همواره این فرزند زحمت آفرین را شرمسار شکیبایی و مهربانی خویش می سازند.

از سرکار خانم دکتر محبوبه منوچهری و جناب آقای مهندس مجید نامی بدلیل یاریها و راهنماییهایشان در این پروژه تشکر و قدردانی می نمایم.

بسمه تعالی  
دانشکده علوم پایه

XX

(این چکیده به منظور پژوهش نامه دانشگاه تهیه شده است)

نام واحد دانشگاهی: تهران مرکزی	کد واحد: ۱۰۱	کد شناسایی پایان نامه: ۱۰۱۳۰۳۰۳۹۰۲۰۰
عنوان پایان نامه: امکان سنجی و بهبود سنتز آلانتوئین در مقیاس پایلوت آزمایشگاهی		
نام و نام خانودگی دانشجو: ابراهیم اسکندری	تاریخ شروع پایان نامه: ۹۰/۱۰/۳۰	تاریخ اتمام پایان نامه: ۹۱/۶/۳۰
شماره دانشجویی: ۸۹۰۶۵۶۷۸۲۰۰		
رشته تحصیلی: شیمی کاربردی		
استاد راهنما: دکتر نادر زبرجد		
استاد مشاور: دکتر محبوبه منوچهری		
<p>چکیده پایان نامه</p> <p>هدف این پروژه تهیه صنعتی برای تولید ماده موثره آلانتوئین است. بدلیل کاربرد آلانتوئین در صنایع دارویی، آرایشی و بهداشتی، نیاز بود روش مطلوبی برای تولید در صنعت بدست آید. برای دستیابی به این هدف در پروژه سعی شده است روش سنتزی بوجود آوریم تا قابلیت تولید صنعتی، مواد اولیه قابل دسترس، بازده مناسب و ماده نهایی با خلوص بالا داشته باشد.</p> <p>برای سنتز آلانتوئین از دو روش مشابه ولی با استفاده از واکنشگرهای متفاوت، استفاده شد. فرایند کلی شامل ساخت حدواسط گلی اکسیلیک اسید بواسطه اکسیداسیون گلی اکسال بعنوان ماده اولیه اصلی و سپس واکنش تراکمی و حلقه زایی گلی اکسیلیک اسید با اوره در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد و بمدت ۷-۱۲ ساعت می باشد. واکنش مرحله اول و دوم در محیط آبی انجام می شود. فرایند اکسایش گلی اکسال در هر دو روش از اسید نیتریک ۵۳-۴۵ در صد وزنی استفاده گردید، ولی در روش اصلی مربوطه از مخلوط اسید نیتریک و یک اسید قوی غیر اکسید کننده برای اکسایش بکار گرفته شد، ماده حاصله از این فرایند دارای خلوص بالا و بازده ۶۴-۶۷ درصدی است. اما در روش دوم از مخلوط اسید نیتریک و اسید سولفوریک و یک کاتالیست برای اکسایش استفاده شد، رسوب سفید رنگ آلانتوئین از این روش دارای خلوص بالا و البته بازده پائین تر است.</p> <p>درکل، فرایند ابتدایی بکار رفته در این پروژه، همه اهداف که در بالا ذکر شده را در بر می گیرد، یعنی شرایط تولید صنعتی را به خاطر نوع فرایند و سادگی روش تولید و همچنین از مواد اولیه قابل دسترس و ارزان برای سنتز بکار گرفته شد.</p>		

نظر استاد راهنما برای چاپ در پژوهش نامه دانشگاه مناسب است/ مناسب نیست. تاریخ و امضاء:

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده	
فصل اول	
۱-۱ صنعت داروسازی	۳
الف) مقدمه	۳
ب) دارو	۵
ج) داروسازی صنعتی	۵
د) استاندارد داروسازی	۶
۲-۱ صنعت آرایشی و بهداشتی	۶
۳-۱ ارتباط بین صنایع دارویی و آرایش و بهداشتی	۸
۴-۱ واکنش های شیمی آلی	۹
۱-۴-۱ واکنش های افزایشی ترکیبات کربونیل	۱۰
۲-۴-۱ خاصیت هسته دوستی ترکیبات حاوی نیتروژن	۱۲
۳-۴-۱ واکنش های تراکمی	۱۵
- نمونه های از واکنش های تراکمی اوره	۱۷
۴-۴-۱ واکنش حلقه زایی	۲۰



۲۲..... ۱-۴-۵ واکنش اکسیداسیون در شیمی آلی

۲۲..... الف) مقدمه

۲۳..... ب) اکسیداسیون در صنعت

۲۴..... ج) اکسیداسیون آلدهید

### فصل دوم: آلانتوئین

۲۸..... ۱-۲ تاریخچه

۲۹..... ۲-۲ شیمی آلانتوئین

۲۹..... ۱-۲-۲ ساختار آلانتوئین

۳۱..... ۲-۲-۲ اطلاعات فیزیکی آلانتوئین

۳۱..... ۳-۲-۲ اطلاعات شیمیایی آلانتوئین

۳۴..... ۴-۲-۲ اطلاعات ایمنی آلانتوئین

۳۴..... ۳-۲-۲ کاربرد های آلانتوئین

۳۵..... ۱-۳-۲ حوزه درمانی

۳۷..... ۲-۳-۲ حوزه آرایشی و بهداشتی

۳۸..... ۳-۳-۲ حوزه کشاورزی

۳۸..... ۴-۲-۲ روش های تولید آلانتوئین

۳۹..... ۱-۴-۲ خاستگاه طبیعی

- الف) گیاه کامفری ..... ۳۹
- ب) گیاهان دیگر ..... ۴۰
- ج) کاتابولیسیم پورین ..... ۴۱
- ۲-۴-۲ روش های سنتز آلانتوئین ..... ۴۲
- الف) روش های سنتز ..... ۴۳
- ب) سنتز آلانتوئین با استفاده از گلی اکسیلیک اسید ..... ۴۷
- مثال های از سنتز آلانتوئین با استفاده از گلی اکسیلیک اسید ..... ۵۲
- ج) روش سنتز آلانتوئین با استفاده از گلی اکسال ..... ۵۳
- مثال های از سنتز آلانتوئین با استفاده از گلی اکسال ..... ۵۵
- ۵-۲ مشتقات آلانتوئین ..... ۵۶
- ۱-۵-۲ مشتقات آلومینیوم ..... ۵۶
- ۲-۵-۲ دیگر مشتقات ..... ۵۸
- ۶-۲ بازار ..... ۶۰
- ۷-۲ مواد اولیه و حدواسط ..... ۶۰
- ۱-۷-۲ گلی اکسال ..... ۶۱
- الف) مقدمه ..... ۶۱
- ب) مشخصات فیزیکی و شیمیایی گلی اکسال ..... ۶۲

ج) کاربرد های گلی اکسال ..... ۶۳

د) تولید ..... ۶۴

۲-۷-۲ اوره ..... ۶۴

الف) مقدمه ..... ۶۴

ب) مشخصات فیزیکی و شیمیایی اوره ..... ۶۵

ج) کاربرد های اوره ..... ۶۶

د) تولید ..... ۶۶

۳-۷-۲ گلی اکسیلیک اسید ..... ۶۷

الف) مقدمه ..... ۶۷

ب) واکنش پذیری ..... ۶۸

ج) مشخصات فیزیکی و شیمیایی گلی اکسیلیک اسید ..... ۶۸

د) کاربرد های ..... ۷۰

ه) تولید ..... ۷۰

- فرایند اکسیداسیون گلی اکسال ..... ۷۰

- بکار بردن مواد اولیه دیگر ..... ۷۱

مشخصات مواد مصرفی در این پروژه ..... ۷۲

**فصل سوم: بخش تجربی**

- ۱-۳ سنتز آلانتوئین ..... ۷۴
- ۲-۳ تشریح فرایند ..... ۷۷
- ۱-۲-۳ اسید قوی غیر اکسید کننده ..... ۷۸
- ۲-۲-۳ کنترل فرایند ..... ۸۰
- الف) کنترل غلظت اسید نیتریک در محلول واکنش ..... ۸۰
- ب) کنترل دمایی ..... ۸۱
- ۳-۲-۳ افزایش اوره به مخلوط واکنش ..... ۸۱
- ۴-۲-۳ شرایط قابل تغییر در واکنش ..... ۸۲
- زمان افزایش اسید نیتریک ..... ۸۲
- ۴-۳ بخش تجربی ..... ۸۳
- ۱-۴-۳ واکنش شماره ۱ ..... ۸۳
- ۲-۴-۳ واکنش شماره ۲ ..... ۸۵
- ۳-۴-۳ واکنش شماره ۳ ..... ۸۶
- ۴-۴-۳ واکنش شماره ۴ ..... ۸۶
- ۵-۴-۳ واکنش شماره ۵ ..... ۸۷
- ۵-۳ بحث و نتیجه گیری ..... ۹۲
- ۶-۳ پیشنهاد برای بهبود فرایند ..... ۹۴

## فهرست جدول ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۲ ویژگی های ساختاری آلانتوئین	۳۱
جدول ۲-۲ طول و انرژی پیوند آلانتوئین	۳۱
جدول ۳-۲ داده های فیزیکی آلانتوئین	۳۲
جدول ۴-۲ اطلاعات شیمیایی آلانتوئین	۳۳
جدول ۵-۲ انحلال پذیری آلانتوئین	۳۳
جدول ۶-۲ اطلاعات ایمنی آلانتوئین	۳۴
جدول ۷-۲ استفاده آلانتوئین در فرمولاسیون محصولات آرایشی	۳۸
جدول ۸-۲ داده های فیزیکی و شیمیایی آلانتوئیک اسید	۵۰
جدول ۹-۲ مشخصات فیزیکی و شیمیایی گلی اکسال	۶۲
جدول ۱۰-۲ مشخصات فیزیکی و شیمیایی اوره	۶۵
جدول ۱۱-۲ مشخصات فیزیکی و شیمیایی گلی اکسیلیک اسید	۶۸
جدول ۱۲-۲ مشخصات مواد مصرفی	۷۲
جدول ۱-۳ تغیریات فرایند سنتز	۸۲
جدول ۲-۳ نتایج فرایند تولید آلانتوئین	۹۲

## فهرست شکلها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱ خاصیت نوکلئوفیلی آمین و آمید	۱۴
شکل ۲-۱ هسته دوستی اوره	۱۵
شکل ۳-۱ رزونانس اوره	۱۵
شکل ۴-۱ تراکم آلدولی	۱۶
شکل ۵-۱ واکنش های تراکمی گروه کربونیل	۱۷
شکل ۶-۱ واکنش تراکمی اوره با فرمالدهید	۱۷
شکل ۷-۱ واکنش Biginelli	۱۸
شکل ۸-۱ واکنش اوره با استالدهید	۱۸
شکل ۹-۱ واکنش گلی اکسال با دی متیل اوره	۱۸
شکل ۱۰-۱ واکنش ترکیب دی کربونیل با تیواوره	۱۸
شکل ۱۱-۱ تهیه Parabanic Acid	۱۹
شکل ۱۲-۱ سنتز 2,5-Imidazolone-4.5 Diphenyl	۱۹
شکل ۱۳-۱ واکنش اوره با دی کربونیل	۱۹
شکل ۱۴-۱	۲۰
شکل ۱۵-۱	۲۰

- شکل ۱۶-۱ ..... ۲۰
- شکل ۱۷-۱ فلوجارت اکسیداسیون و کاهش ترکیبات آلی ..... ۲۳
- شکل ۱۸-۱ اکسیداسیون ترکیبات آلی ..... ۲۳
- شکل ۱۹-۱ اکسیداسیون آلدهید ..... ۲۴
- شکل ۱-۲ ساختار آلانتوئین ..... ۲۹
- شکل ۲-۲ ای زومر فضای آلانتوئین ..... ۳۰
- شکل ۳-۲ گیاه کامفری ..... ۳۹
- شکل ۴-۲ Plantago Major ..... ۴۰
- شکل ۵-۲ بازهای پورین ..... ۴۱
- شکل ۶-۲ کاتابولیسیم پورین ..... ۴۱
- شکل ۷-۲ فرایند سنتز با استفاده از متیل گلی اگزالات متیل همی استال ..... ۴۳
- شکل ۸-۲ فرایند سنتز با دی اتوکسی استیک اسید اتیل استر ..... ۴۴
- شکل ۹-۲ اکسایش Glycoluril ..... ۴۵
- شکل ۱۰-۲ اکسیداسیون اسیداوریک ..... ۴۵
- شکل ۱۱-۲ ساختارهای کلرال متیل استال و کلرال هیدرات ..... ۴۶
- شکل ۱۲-۲ فرایند احیا اگزالیک اسید برای ساخت آلانتوئین ..... ۴۷
- شکل ۱۳-۲ سنتز آلانتوئین با استفاده از گلی اکسیلیک اسید ..... ۴۷

- شکل ۲-۱۴ تشکیل آلانتوئیک اسید ..... ۴۹
- شکل ۲-۱۵ مکانیسم تشکیل آلانتوئیک اسید ..... ۴۹
- شکل ۲-۱۶ تشکیل حلقه هیدانتوئین ..... ۵۰
- شکل ۲-۱۷ ساختار هیدانتوئین ..... ۵۱
- شکل ۲-۱۸ 5,5-Bis(4-Methoxy-PHENyl)-Imidazolidine-2,4-dione ..... ۵۱
- شکل ۲-۱۹ 5-Pyridin-3-yl-Imidazolidine-2,4-dion ..... ۵۲
- شکل ۲-۲۰ 5-(3-hydroxyphenyl) Imidazolidine-2,4-dion ..... ۵۲
- شکل ۲-۲۱ اکسیداسیون گلی اکسال ..... ۵۳
- شکل ۲-۲۲ اکسیداسیون اضافی گلی اکسال ..... ۵۴
- شکل ۲-۲۳ Aluminium Chlorhydroxy Allantoinate ..... ۵۷
- شکل ۲-۲۴ Aluminium Dihydroxy Allantoinate ..... ۵۷
- شکل ۲-۲۵ Allantoin DL Panthenol ..... ۵۸
- شکل ۲-۲۶ Allantoin Calcium Pantothenate ..... ۵۸
- شکل ۲-۲۷ Allantoin Zinc Undecylenate ..... ۵۹
- شکل ۲-۲۸ Allantoin-N-Acetyl-DL-Methionine ..... ۶۰
- شکل ۲-۲۹ ساختار گلی اکسال ..... ۶۱
- شکل ۲-۳۰ ایزومرهای گلی اکسال ..... ۶۱



- شکل ۲-۳۱ فرم های هیدراته گلی اکسال ..... ۶۲
- شکل ۲-۳۲ ساختار اوره ..... ۶۴
- شکل ۲-۳۳ تولید اوره ..... ۶۶
- شکل ۲-۳۴ ساختار گلی اکسیلیک اسید ..... ۶۷
- شکل ۲-۳۵ فرم هیدرات گلی اکسیلیک اسید ..... ۶۷
- شکل ۲-۳۶ قدرت اسیدی گلی اکسیلیک اسید ..... ۶۷
- شکل ۲-۳۷ واکنش کانیزارو گلی اکسیلیک اسید ..... ۶۸
- شکل ۲-۳۸ احیا گلی اکسیلیک اسید ..... ۶۸
- شکل ۳-۱ سنتز آلانتوئین ..... ۷۵
- شکل ۳-۲ تشکیل اگزالیک اسید ..... ۷۶
- شکل ۳-۳ تیزاب سلطانی ..... ۷۹
- شکل ۳-۴ طیف IR آلانتوئین ..... ۸۹
- شکل ۳-۵ طیف IR آلانتوئین ..... ۹۰
- شکل ۳-۶ طیف IR آلانتوئین ..... ۹۱

## چکیده:

هدف این پروژه تهیه صنعتی برای تولید ماده موثره آلانتوئین است. بدلیل کاربرد آلانتوئین در صنایع دارویی، آرایشی و بهداشتی، نیاز بود روش مطلوبی برای تولید در صنعت بدست آید. برای دستیابی به این هدف در پروژه سعی شده است روش سنتزی بوجود آوریم تا قابلیت تولید صنعتی، مواد اولیه قابل دسترس، بازده مناسب و ماده نهایی با خلوص بالا داشته باشد.

برای سنتز آلانتوئین از دو روش مشابه ولی با استفاده از واکنشگر های متفاوت، استفاده شد. فرایند کلی شامل ساخت حدواسط گلی اکسیلیک اسید بواسط اکسیداسیون گلی اکسال بعنوان ماده اولیه اصلی و سپس واکنش تراکمی و حلقه زایی گلی اکسیلیک اسید با اوره در دمای ۷۰ درجه سانتی گراد و بمدت ۷-۱۲ ساعت می باشد. واکنش مرحله اول و دوم در محیط آبی انجام می شود. فرایند اکسایش گلی اکسال در هر دو روش از اسید نیتریک ۴۵-۵۳ در صد وزنی استفاده گردید، ولی در روش اصلی مربوطه از مخلوط اسید نیتریک و یک اسید قوی غیر اکسید کننده برای اکسایش بکار گرفته شد، ماده حاصله از این فرایند دارای خلوص بالا و بازده ۶۴-۶۷ درصدی است. اما در روش دوم از مخلوط اسید نیتریک و اسید سولفوریک و یک کاتالیست برای اکسایش استفاده شد، رسوب سفید رنگ آلانتوئین از این روش دارای خلوص بالا و البته بازده پائین تر است.

درکل، فرایند ابتدایی بکار رفته در این پروژه، همه اهداف که در بالا ذکر شده را در بر می گیرد، یعنی شرایط تولید صنعتی را به خاطر نوع فرایند و سادگی روش تولید و همچنین از مواد اولیه قابل دسترس و ارزان برای سنتز بکار گرفته شد.

# فصل اول

## ۱-۱ : صنعت داروسازی

### الف) مقدمه

داروسازی، پنجاه قرن است که سابقه خدمت به بشریت را دارد و به عنوان یکی از شناخته‌ترین و معتبرترین صنایع مطرح می‌باشد. تاریخچه داروسازی به شکل سنتی در ایران و حتی جهان به گذشته خیلی دور حتی دوران انسان‌های اولیه برمی‌گردد که انسان در مقابل امراض و بیماری‌ها خود را به نحوی از طریق مصرف گیاهان، مواد معدنی درمان نموده است. بسیاری از قراین و شواهد موجود حاکی از آن است که دانش و فن داروسازی نخستین بار در ایران زمینی به وجود آمده است. و در درمان بیماران و بکاربردن داروها از ایرانیان کهن یا آریایی‌ها شروع شده است. (۱)

طب و داروسازی در ایران پس از سقوط هخامنشی در نتیجه ارتباط با یونانیان به پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای دست یافت. بطوری که می‌توان دوران مذکور را یکی از دوره‌های درخشان طب داروسازی ایران دانست. همانند پزشکی، داروسازی نیز شواهد تحولات زیادی بوده است و بسیاری از روشهای قدیمی آن منسوخ و کنار گذاشته‌اند و آموخته‌های نویی یعنی به پی‌کره این رشته افزوده شده‌اند. (۱)

صنعت داروسازی همانند سایر صنایع تولیدی کشور تابع شرایط خالی است که تا مین‌هریک از این شرایط می‌تواند تاثیر بسزایی بر امور تولید و صادرات برجای می‌گذارند. حدود یک قرن از تاسیس نخستین کارخانجات داروسازی به سبک جدید در کشور می