

برگه ۱۰۲۲۰۸  
م ۰۰۷۱۰۷۲۰۴۸  
دانش ۶۱۰۲۸۵۰۲۴



۱۲۵۹۸۱

دانشگاه تهران

پرویس علوم  
دانشکده شیمی

سنتز تک ظرفی و سه جزئی با آمینو اسیدها

نگارش:

سولماز فاطمی

استاد راهنما:

دکتر مهدی ادیب

استاد مشاور:

دکتر موشنگ پیرالمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در شیمی آلی

بهمن ماه ۱۳۸۷

کتابخانه تخصصی شیمی  
تهران

۱ / ۷ / ۱۳۸۸

۱ / ۷ / ۱۳۸۸



جمهوری اسلامی ایران  
دانشگاه تهران

شماره \_\_\_\_\_

تاریخ \_\_\_\_\_

پیوست \_\_\_\_\_

اداره کل تحصیلات تکمیلی

باسمه تعالی

تعهد نامه اصالت اثر

اینجانب **سکاز فاطمه** متعهد می شوم که مطالب مندرج در این پایان نامه / رساله حاصل کار پژوهشی اینجانب است و به دستاوردهای پژوهشی دیگران که در این پژوهش از آنها استفاده شده است، مطابق مقررات ارجاع و در فهرست منابع و مأخذ ذکر گردیده است. این پایان نامه / رساله قبلاً برای احراز هیچ مدرک هم سطح یا بالاتر ارائه نشده است. در صورت اثبات تخلف (در هر زمان) مدرک تحصیلی صادر شده توسط دانشگاه از اعتبار ساقط خواهد شد.  
کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به پردیس / دانشکده / مرکز دانشگاه تهران می باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو **سکاز فاطمه**

امضاء

آدرس: خیابان انقلاب اول خیابان فجر رازی - پلاک ۵ کد پستی: ۱۳۰۴۵/۴۶۸

لاکس: ۶۱۹۷۳۱۱



دانشگاه تهران

پردیس : علوم

دانشکده : شیمی

گواهی دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

هیات داوران پایان نامه کارشناسی ارشد خانم سولماز فاطمی در رشته شیمی گرایش آلی  
با عنوان " سنتز سه جزئی  $\beta$ - آمینو اسید در آب "

را در تاریخ ۸۷/۱۱/۳۰

به عدد به حروف

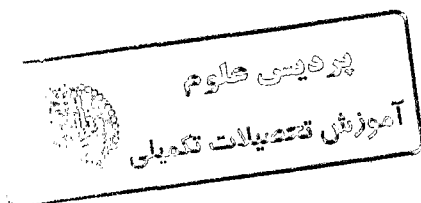
با نمره نهایی : ۱۹/۷ نوزده و هفت دهم تمام

و درجه : عالی ارزیابی نمود.

ردیف	مشخصات هیات داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبۀ دانشگاهی	دانشگاه یا موسسه	امضاء
۱	استاد راهنما استاد راهنمای دوم (حسب مورد):	دکتر مهدی ادیب	دانشیار	تهران	
۲	استاد مشاور:	دکتر هوشنگ پیرالهی	استاد	تهران	
۳	استاد مدعو: (داور خارجی)	دکتر سعید بلالایی	استاد	صنعتی خواجه نصیر	
۴	استاد مدعو: (داور خارجی)				
۵	نماینده کمیته تحصیلات تکمیلی پردیس یا دانشکده شیمی :	دکتر حسین مهدوی	دانشیار	تهران	

تذکر: این برگه پس از تکمیل توسط هیات داوران در نخستین صفحه پایان نامه درج می گردد.

۱۳۸۸ / ۷ / ۱



تقدیم بہ آنان کہ عشق را بہ

من آموختند

بہ پدر و مادر نازنین و

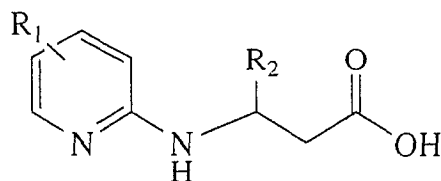
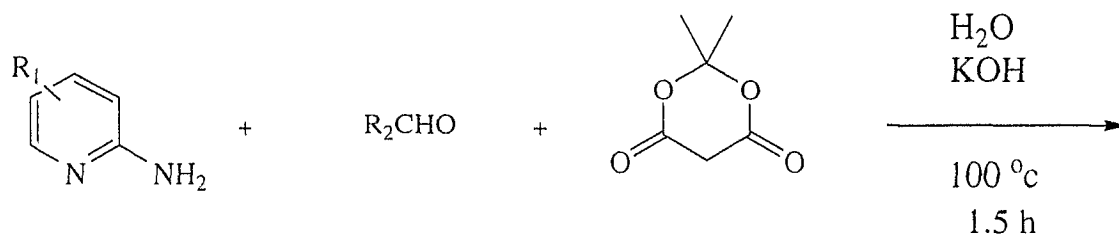
برادر عزیزم

## چکیده:

بتا آمینو اسیدها دارای کاربردهای دارویی فراوانی هستند و از این جهت سنتز آنها بسیار مورد توجه است.

در این پایان نامه روشی ساده و جدید برای سنتز این ترکیبات در حلال آب ارائه شده است که می تواند از نظر شیمی سبز هم حائز اهمیت باشد.

این روش یک سنتز تک ظرفی شامل سه جزء ۲-آمینو پیریدین و آلدهیدها و ملدروم اسید است که در محیط آبی قلیایی حرارت داده می شود تا بتا آمینو اسیدی با راندمان بالا سنتز شود.



## تقدیر و تشکر

از استاد گرامی، جناب آقای دکتر ادیب که امر را به بنامی مراد این دوران بر عهده داشتند و در مراحل مختلف تحقیق  
مرا یاری نموده اند، کمال تشکر و قدر دانی را دارم. همچنین از استاد مشاور جناب آقای دکتر سیرامی نیز تشکر می‌نمایم.

از استاد گرامی، جناب آقای دکتر بلالہ ای که داور این پایان نامه را پذیرفتند تشکر می‌نمایم.

از زحمات آقایان نصرتی، ریاضتی، سیاحی، شیبانی، محمدی و مهدوی و سرکار خانم انصاری که همواره در آزمایشگاه  
از راه بنامی ما، بمسکریشان بهره مند بوده ام و همچنین کجک دوستان بسیار عزیزم خانم ماباقرزاده، انصاری، مثنوی،  
فیضی ساکنزاری می‌نمایم.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: کلیات
۳	۱-۱- مقدمه
۹	۲-۱- کاربرد بتا آمینواسیدها
۱۰	۳-۱- نحوه سنتز پپتیدها
۱۲	۱-۳-۱- پتانسیل دارویی پپتیدهای شامل بتا آمینواسیدها
۱۲	۲-۳-۱- علت پایداری بتا پپتیدها

## فصل دوم: روش های سنتز بتا آمینواسیدها

۱۶	۲-۱- روشهای سنتزی بتا- آمینواسیدها
۱۶	۱-۲-۱- حمله نیتروژن به ترکیبات آلفا-بتا سیر نشده
۱۶	۲-۲-۱- حمله کربن منفی به ایمین یا انامین
۱۶	۱-۲-۲-۱- انول سیلانها
۱۷	۲-۲-۲-۱- استرانولاتها
۱۷	۳-۲-۲-۱- آلفا کربانیون ها
۱۸	۳-۲-۱- از کاهش بتا سیانواستر یا اکسایش - کاهش گاما هیدروکسی آزید
۱۸	۴-۲-۱- آمین دار کردن کاهشی بتا کتواسترها
۱۹	۵-۲-۱- کاهش بتا انامینواسترها و تبدیل آلفا کتواکسیم اترها به بتا آمینواسیدها
۲۰	۱-۲-۱- واکنش های افزایش مزدوج آمین به یک اسید آلفا-بتا سیر نشده
۲۱	۱-۲-۱- واکنش های افزایش مزدوج O- بنزیل هیدروکسیل آمین به امید سیر نشده



۲۱	۱-۲-۲-۱- واکنش افزایش کربانیون به انامین
۲۳	۱-۲-۲-۱- واکنش افزایش کربانیون به ایمین
۲۴	۲-۲-۲-۱- واکنش استرانولاتها
۲۸	۳-۲-۲-۱- واکنش آلفاکربانیون ها
۲۹	۱-۳-۲-۱- واکنش اکسایش - کاهش گاما هیدروکسی آزید
۳۰	۲-۳-۲-۱- واکنش کاهش - هیدرولیز بتا سیانواستر
۳۰	۳-۳-۲-۱- واکنش کاهش پیوند C-N
۳۱	۴-۲-۱- واکنش آمین دار کردن کاهشی بتا کتواسترها
۳۳	۵-۲-۱- واکنش های کاهش بتا انامینواسترها و تبدیل آلفا کتواکسیم اترها به بتا آمینواسیدها

### فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۳۶	۱-۳- بحث و نتیجه گیری
۳۷	۲-۳- روش کار کلی سنتز بتا آمینو اسید
۴۰	۳-۳- مکانیزم پیشنهادی

### فصل چهارم: تجربیات

۴۳	۱-۴- بخش تجربی
۴۴	۲-۴- اطلاعات طیفی ۳- فنیل-۳- (۲- پیریدیل آمینو) پروپانوئیک اسید
۴۸	ضمائم
۷۴	منابع

## فهرست اشکال

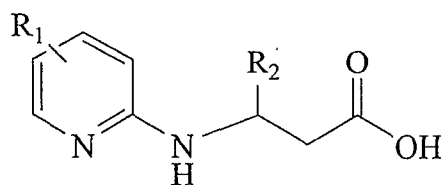
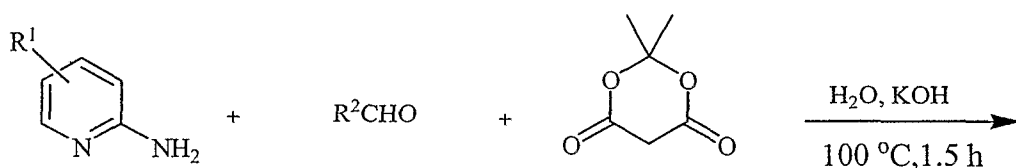
۴۹	شکل ۱- طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۲۹a
۵۰-۵۲	شکل ۲، ۳ و ۴- طیف گسترده $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۲۹a
۵۳	شکل ۵- طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۲۹a
۵۴-۵۵	شکل ۶ و ۷- طیف گسترده $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۲۹a
۵۶	شکل ۸- طیف جرمی ترکیب ۲۹a
۵۷	شکل ۹- طیف IR ترکیب ۲۹a
۵۸	شکل ۱۰- طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۲۹d
۵۹-۶۰	شکل ۱۱ و ۱۲- طیف گسترده $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۲۹d
۶۱	شکل ۱۳- طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۲۹d
۶۲-۶۳	شکل ۱۴ و ۱۵- طیف گسترده $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۲۹d
۶۴	شکل ۱۶- طیف جرمی ترکیب ۲۹d
۶۵	شکل ۱۷- طیف IR ترکیب ۲۹d
۶۶	شکل ۱۸- طیف $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۲۹n
۶۷-۶۸	شکل ۱۹ و ۲۰- طیف گسترده $^1\text{H}$ NMR ترکیب ۲۹n
۶۹	شکل ۲۱- طیف $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۲۹n
۷۰-۷۱	شکل ۲۲ و ۲۳- طیف گسترده $^{13}\text{C}$ NMR ترکیب ۲۹n
۷۲	شکل ۲۴- طیف جرمی ترکیب ۲۹n
۷۳	شکل ۲۵- طیف IR ترکیب ۲۹n

## چکیده:

بتا آمینو اسیدها دارای کاربردهای دارویی فراوانی هستند و از این جهت سنتز آنها بسیار مورد توجه است.

در این پایان نامه روشی ساده و جدید برای سنتز این ترکیبات در حلال آب ارائه شده است که می تواند از نظر شیمی سبز هم حائز اهمیت باشد.

این روش سنتزی تک ظرفی شامل سه جزء ۲-آمینو پیریدین، آلدهید و ملدروم اسید است که در محیط آبی قلیایی، گرم می شود تا بتا آمینو اسید مربوطه را با بازده بالا به دست دهد.



# فصل اول

کلیات

بتا آمینو اسیدها دارای کاربردهای صنعتی و دارویی گسترده‌ای هستند. حضور بتا آمینو اسیدها در زنجیره پپتیدی باعث بروز ویژگی‌هایی در خواص پپتیدها می‌شود که عبارتند از:

۱. بتا آمینو اسیدها متفاوت از آلفا آمینو اسیدها ساختار پیچ خورده قابل پیش بینی (ساختار دوم پروتئین) در زنجیره پپتیدی ایجاد می‌کنند، ساختار دوم و سوم پروتئین‌ها تعیین کننده نحوه عملکرد آنهاست [۱].

۲. بتا آمینو اسیدهایی که در ساختار خود فلوئور دارند، ترکیبات بیولوژیک فعالی به شمار می‌آیند [۲].

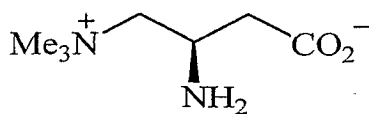
۳. باعث افزایش خاصیت آب‌گریزی در زنجیره پپتیدی می‌شود به این صورت که در یک تری پپتید حاوی  $\beta$  Fa نسبت به تری پپتید مشابه با آب‌گریزترین اسید آمینه طبیعی Trp خاصیت آب‌گریزی ده برابر بیشتر می‌گردد و مسلم است که هر چه خاصیت آب‌گریزی پپتید بیشتر شود: سطح مناسبتری برای جذب مواد آلی در فاز مایع خواهد بود [۳].



۴. اگر فلوئور در ساختار بتا آمینو اسید وجود داشته باشد خاصیت چربی دوستی پپتید حاصل نیز افزایش می‌یابد [۳].

۵. پپتیدهای حاصل دارای پایداری بیشتر (در مقابل گسست با پپتیدازها)، قدرت انتخاب بیشتر، نفوذپذیری بیشتر، دسترسی زیستی مناسبتر هستند و می‌توانند همانند آلفا پپتیدها در فرایندهای بیولوژیک شرکت کنند [۳].

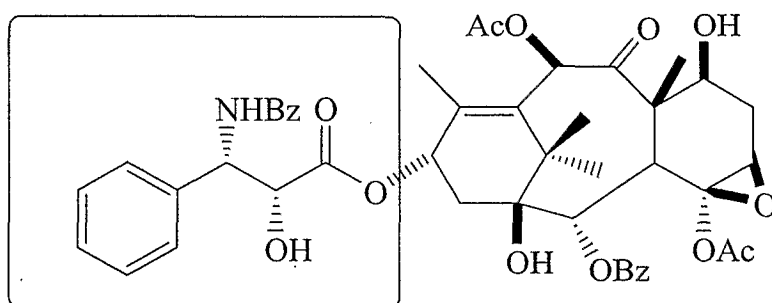
۶. موجب فعالیت ضد قارچی پپتید حاصل می‌شوند [۴]. به عنوان مثال امریامین<sup>۱</sup>، یک آنتی بیوتیک ضد قارچ است.



(۱)

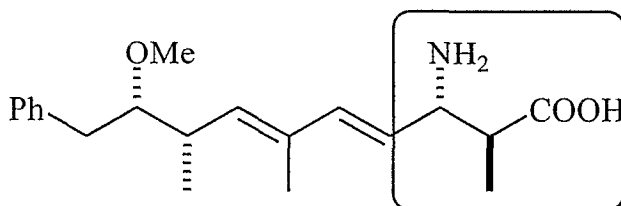
۱ - Emeriamine

۷. بیشتر بتا آمینو اسیدهایی که در صنعت داروسازی استفاده می شوند دارای گروه عاملی روی شاخه جانبی هستند از این دسته می توان به تاکسول<sup>۱</sup> (۲) اشاره کرد [۵] که به عنوان یک عامل ضد سرطان فعال در صنایع دارویی کاربرد دارد، ترکیب<sup>۲</sup> (۳) یک آنتی بیوتیک است [۶].



تاکسول

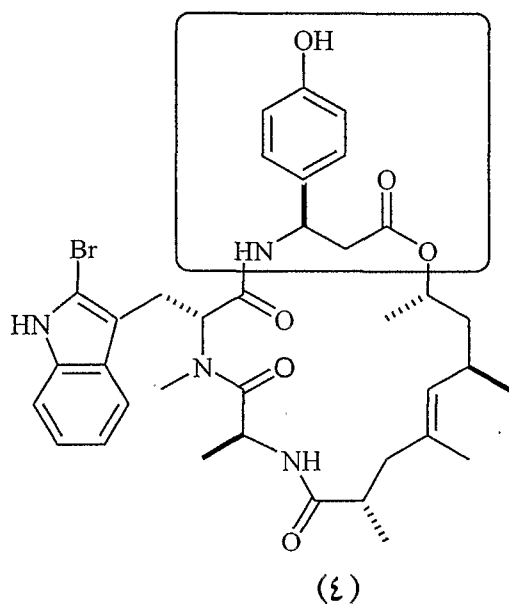
(۲)



(۳)

۱- taxol  
۲- ADDA

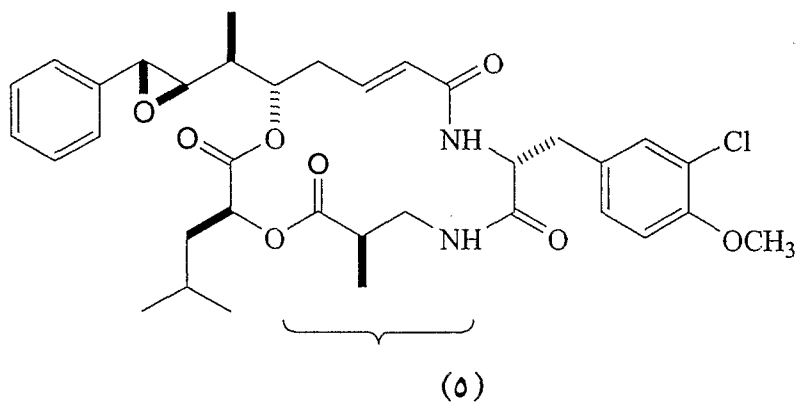
ترکیب جاسپلاکینولید<sup>۱</sup> (۴)، ویژگی حشره کشی، ضد قارچی و کرم زدایی دارد [۷].



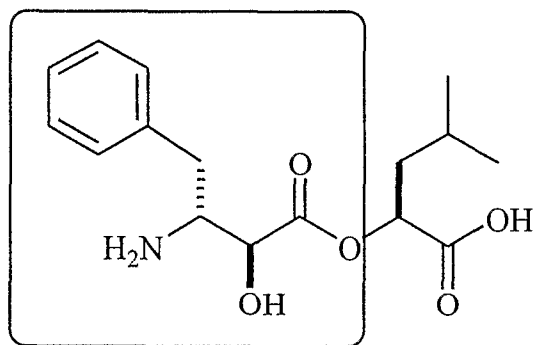
کریپتوفایسین<sup>۲</sup> (۵) به صورت گزینشی<sup>۳</sup> برای درمان سلول های سرطانی به کار رفته است [۴].

---

۱- jaspilakinolide  
۱- Cryptophycin  
۲- Selective



بستاتین<sup>۱</sup> (۶) و آماستین<sup>۲</sup> (۷) نیز به عنوان مهار کننده آمینو پپتیداز مورد استفاده قرار گرفته اند [۸].



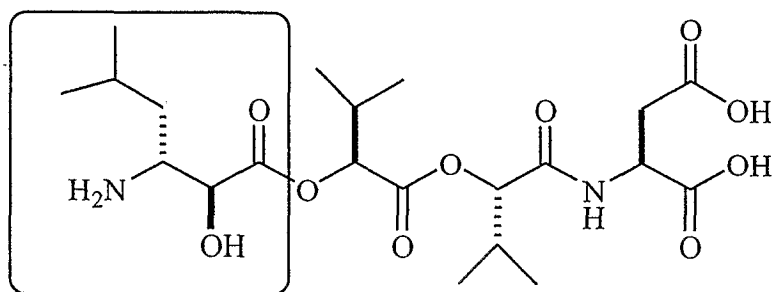
بستاتین

(۶)

۲- Bestatine

۴- Amastain

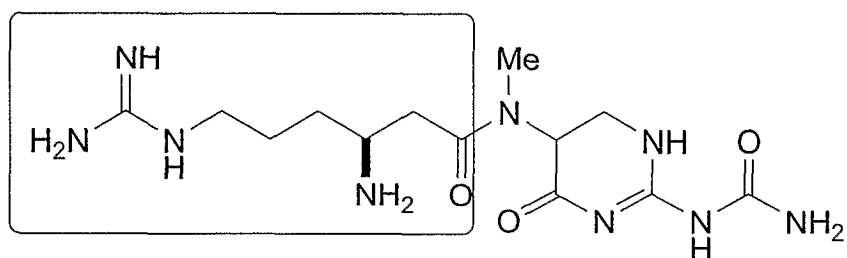




آماستین

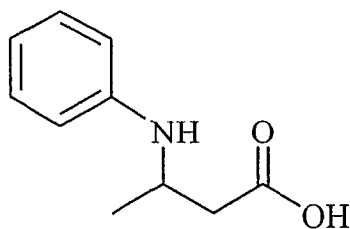
(۷)

ترکیب (۸) نیز یک آنتی بیوتیک سنتزی است که از انتهای اسیدی طویل شده است [۹].



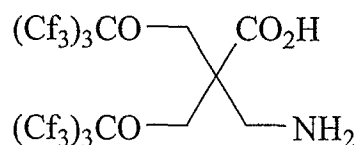
(۸)

بتا آمینو اسید (۹) همراه با اتصالات آریلی در آمین بتا ساختار کلیدی حدواسط های دارویی و طبیعی است [۴].



(۹)

وجود فلوئور در ساختار بتا آمینو اسیدها علاوه بر افزایش خاصیت چربی دوستی پپتید مربوطه، به دلیل کشندگی فلوئور در بتا آمینو اسید باعث کم شدن خاصیت بازی آمین مثل ترکیب (۱۰) شده است [۳]. در ضمن از این ویژگی در صنایع دارویی استفاده بسیار شده است [۱۰].



(۱۰)

بتا آمینو اسیدها را می توان با یک پیوند آمیدی (پپتیدی) درون مولکولی به بتا لاکتام مربوطه تبدیل کرد [۱۱، ۱۲، ۱۳]. بتا لاکتام ها در صنعت داروسازی بسیار اهمیت دارند.

## ۱-۲ کاربردهای بتا آمینواسیدها:

- ۱- در صنایع دارویی، مانند انواع داروهای پپتیدی.
- ۲- در تکنولوژی صنایع غذایی کاربرد دارند، به دلیل آن که این ترکیبات در متابولیسم نقش مهمی را ایفا می کنند و همچنین عضو اصلی تشکیل دهنده پروتئین ها می باشند، در بیوشیمی و علم تغذیه بسیار مورد توجه اند.
- ۳- در صنعت، به عنوان انواع طعم دهنده ها مانند مونو سدیم گلوتمات<sup>۱</sup> مورد استفاده قرار می گیرند، در تهیه پلاستیک های تجزیه پذیر<sup>۲</sup>، در ستون HPLC یا کاتالیزگرهای کایرال در صنعت مورد توجه هستند.
- ۴- به عنوان مهار کننده پروتئازها استفاده می شوند، مانند آلفا-بتا آمینو اسید هیدروکسی اتیل آمینو سولفون آمید یا مهار کننده HIV پروتئازها.
- ۵- بخش مهمی از مولکول های بیولوژیک نظیر کوآنزیمها، مانند آندونوزیل متیون<sup>۳</sup> هستند یا به عنوان پیش ساز مولکول های بیوسنتزی چون هم<sup>۴</sup> در مطالعات بیولوژیکی و زیستی نیز کاربرد دارند.

---

۱- monosodium glutamate  
۲- biodegradable plastic  
۳- s-andenosylmethionine  
۴- Heme

### ۱-۳ نحوه سنتز پپتیدها در بدن:

DNA حاوی رمزهایی است که نحوه اتصال اسیدهای آمینه را تعیین می کند. این پیام ژنتیکی با حرکت ریبوزوم بر روی RNA که منجر به خواندن رمزها می شود به ناقلین اسیدهای آمینه tRNA فرستاده می شود و اسیدهای آمینه طبق الگوی رمزهای DNA به جایگاه کمپلکس ریبوزوم-RNA آورده می شوند و با ایجاد پیوند پپتیدی (آمیدی) کنار هم قرار داده می شوند.

در این جا ریبوزوم نقش کاتالیزگر دارد که بستر مناسب را برای کنار هم قرار دادن اسیدهای آمینه و ایجاد پیوند پپتیدی مهیا می کند.

رشته پپتید حاصل در محیط بیولوژیک و آب ساختارهای دوم و سوم پیدا می کند به این صورت که ساختار دوم به ماریچ آلفا و صفحات بتا معروفند.

ماریچ آلفا که ناشی از برهم کنش درونی رشته های پپتیدی است و در واقع همان پیوندهای هیدروژنی مربوط به اسیدهای آمینه تشکیل دهنده پپتید است، باعث شکل ماریچ در رشته پپتیدی می شوند (ساختار نامنظم).

صفحات بتا برهم کنشی است که با تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین یک رشته پپتیدی ایجاد می شود (ساختار منظم).

در اثر دافعه هیدروفوبیک (آبگریز)، پپتید شکل نهایی پیدا می کند که ساختار سوم نام دارد. لازم به ذکر است میزان و نحوه عملکرد پپتید متأثر از ساختار سه بعدی (ساختار سوم) آن می باشد و هر عاملی که بتواند روی آن تغییری ایجاد کند بر نحوه عملکرد پپتید تأثیر می گذارد.

در طراحی داروها نحوه سنتز پپتید هدف (مانند HIV) و خصوصیات پپتید حاصل اهمیت دارد تا از طریق مهار فعالیت یا کند کردن روند سنتز آن، مانع فعالیت پپتید شوند.