

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی معدنی

گروه علمی شیمی

**اکسایش ایمیدازولین‌ها با ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست
منگنز پورفیرین قرار گرفته بر روی سیلیکاژل در آب**

سعیده افخمی اردکانی

استاد راهنما:

دکتر هادی کارگر

استاد مشاور:

دکتر مجید مقدم

دی ماه ۱۳۹۰

چکیده

سیتوکروم P-450 واکنش‌های مختلفی را در بدن کاتالیست می‌کند. پورفیرین‌های فلزی مدل‌های سنتزی از سیتوکروم P-450 هستند و نظر به فعالیت بالای آن‌ها در واکنش‌های شیمیایی تلاش برای استفاده از آن‌ها در صنعت رو به افزایش است. یک راه برای استفاده تجاری از آن‌ها به دلیل گران بودن، قرار دادن آن‌ها بر روی نگه‌دارنده‌ها است. همچنین نتایج فوق می‌تواند در سنتز ایمیدازول‌ها و سایر ترکیبات دارویی و بیولوژیکی که در ساختار خود ایمیدازول دارند مورد استفاده قرار گیرد. در این تحقیق، ابتدا منگنز تترافنیل پورفیرین از طریق لیگاند محوری ایمیدازول به سیلیکاژل متصل گردید و به وسیله روش‌هایی مانند IR، UV-Vis و تصاویر SEM مورد شناسایی قرار گرفت. سپس از این کاتالیست جهت بررسی اکسایش مشتقات مختلف ۲-ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حلال آب استفاده شد. در این بررسی، نیاز به اضافه کردن لیگاند محوری نبود و از این سیستم کاتالیستی تحت هر دو شرایط به هم زدن مغناطیسی و تابش امواج فراصوت جهت اکسایش مشتقات ۲-ایمیدازولین بکار گرفته شد. در هر دو شرایط مقدار کاتالیست بهینه شد. در شرایط به هم زدن مغناطیسی تأثیر دما و در شرایط فراصوت تأثیر شدت امواج مورد بررسی قرار گرفت. همچنین در هر دو شرایط بازیابی کاتالیست مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصل از واکنش کاتالیست بازیابی شده حاکی از حفظ کارایی این کاتالیست برای استفاده مجدد در واکنش‌های متوالی و متعدد است.

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- مقدمه ۱
- ۲-۱- چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450 ۲
- ۳-۱- پورفیرین‌ها و متالوپورفیرین‌ها ۶
- ۱-۳-۱- کاربردهای متالوپورفیرین‌ها ۱۴
- ۲-۳-۱- خصوصیات طیفی پورفیرین‌ها و متالوپورفیرین‌ها ۱۵
- ۱-۲-۳-۱- طیف IR ۱۵
- ۲-۲-۳-۱- طیف UV-Vis ۱۵
- ۴-۱- کاتالیست‌ها ۱۶
- ۵-۱- متالوپورفیرین‌های قرار گرفته بر روی نگه‌دارنده‌ها ۱۷
- ۱-۵-۱- پلیمرهای آلی ۱۹
- ۱-۱-۵-۱- نگه‌دارنده‌های پلی‌استایرن به عنوان حاملی برای ماده اولیه و کاتالیست ۲۰
- ۲-۵-۱- رزین‌های تعویض یونی ۲۲
- ۳-۵-۱- ژئولیت‌ها ۲۳
- ۴-۵-۱- سیلیکا ۲۴
- ۵-۵-۱- خاک‌رس ۲۵
- ۶-۵-۱- نانو لوله‌های کربنی ۲۷
- ۶-۱- کاربرد و اهمیت ایمیدازول‌ها و ایمیدازولین‌ها ۲۸
- ۷-۱- روش‌های سنتز ایمیدازولین‌ها ۳۰
- ۱-۷-۱- واکنش دی‌آمین‌ها با نیتریل‌ها ۳۰
- ۲-۷-۱- واکنش دی‌آمین‌ها با استرها ۳۰

۳۱	۱-۷-۳- واکنش دی‌آمین‌ها با کربوکسیلیک اسیدها.....
۳۲	۱-۸-۸- روش‌های سنتز ایمیدازول‌ها.....
۳۲	۱-۸-۱- اکسایش هوازی مشتقات ۲-ایمیدازولین به وسیله کمپلکس روتنیوم [RuCl(bby)(tpy)][PF ₆].....
۳۳	۱-۸-۲- واکنش اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله ترکیبات مختلفی از منگنز شامل Mn(VII) Mn(IV) ،Mn(VI).....
۳۳	۱-۸-۳- واکنش اکسایش ۲-فنوکسی‌متیل ایمیدازولین.....
۳۴	۱-۸-۴- استفاده از KMnO ₄
۳۴	۱-۸-۵- استفاده از DMSO و Et ₃ N در حضور اگزالیل کلرید.....
۳۵	۱-۸-۶- استفاده از DMSO در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....
۳۶	۱-۸-۷- استفاده از کاتالیست Zn-Al ₂ O ₃
۳۶	۱-۹-۹- تابش فراصوت.....
۳۶	۱-۹-۱- صوت شیمی.....
۳۷	۱-۹-۲- ماهیت و طبقه‌بندی امواج صوتی.....
۳۸	۱-۹-۳- فراصوت.....
۳۹	۱-۹-۳-۱- حفره‌زایی.....
۴۱	۱-۹-۳-۲- مزایای فراصوت در شیمی و فرآیندهای شیمیایی.....
۴۱	۱-۹-۳-۳- کاربردهای فراصوت در فرآیندهای شیمیایی.....

فصل دوم: بخش تجربی

۴۳	۲-۱- مواد و معرف‌های مورد استفاده.....
۴۴	۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده.....
۴۴	۲-۲-۱- طیف سنج رزونانس مغناطیس هسته (NMR).....

- ۴۴..... ۲-۲-۲- طیف سنج مرئی - فرابنفش (UV-Vis).....
- ۴۴..... ۳-۲-۲- طیف سنج زیرقرمز (IR).....
- ۴۵..... ۴-۲-۲- دستگاه اولتراسونیک (Ultrasonic).....
- ۴۵..... ۵-۲-۲- دستگاه نقطه ذوب (Melting point).....
- ۴۵..... ۳-۲- جداسازی و شناسایی ترکیبات.....
- ۴۵..... ۴-۲- تهیه مواد اولیه و کاتالیست‌ها.....
- ۴۵..... ۱-۴-۲- سنتز و خالص‌سازی پورفیرین‌ها و متالوپورفیرین‌ها.....
- ۴۵..... ۱-۱-۴-۲- سنتز و خالص‌سازی مزو-تترافنیل پورفیرین (H₂TPP).....
- ۴۶..... ۲-۱-۴-۲- سنتز و خالص‌سازی مزو-تترافنیل پورفیریناتو منگنز (III) کلرید [Mn(TPP)Cl].....
- ۴۶..... ۲-۴-۲- قرار دادن متالوپورفیرین‌ها بر روی نگه‌دارنده‌ها.....
- ۴۶..... ۱-۲-۴-۲- سنتز پلی‌مر پیوند شده به ایمیدازول (SiIm).....
- ۴۶..... ۲-۲-۴-۲- قرار دادن کمپلکس مزو-تترافنیل پورفیریناتو منگنز (III) کلرید روی پلی‌مر پیوند شده به ایمیدازول [Mn(TPP)Cl@SiIm].....
- ۴۷..... ۵-۲- اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به ایمیدازول‌های مربوطه به وسیله منگنز پورفیرین قرار گرفته بر روی نگه‌دارنده پلی‌مر پیوند شده به ایمیدازول.....
- ۴۷..... ۱-۵-۲- روش کار عمومی برای اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به ایمیدازول‌های مربوطه به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی و تحت تابش امواج فراصوت.....
- ۴۷..... ۲-۵-۲- اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی و تحت تابش امواج فراصوت به عنوان مثالی از روش عمومی.....
- ۴۸.....

۲-۵-۳- بررسی اثر مقدار کاتالیست در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی و تحت تابش امواج فراصوت.....	۴۸
۲-۵-۴- بررسی اثر دما در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm].....	۴۹
۲-۵-۵- بررسی اثر شدت امواج فراصوت در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm].....	۵۰
۲-۵-۶- بررسی بازیابی کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در شرایط به هم زدن مغناطیسی و تابش امواج فراصوت.....	۵۰

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

۳-۱- مقدمه	۵۱
۳-۲- قرار دادن کاتالیست Mn(TPP)Cl بر روی سیلیکاژل پیوند شده به ایمیدازول.....	۵۲
۳-۳- بررسی اثر مقدار کاتالیست در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....	۵۶
۳-۴- بررسی اثر دما در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....	۵۷
۳-۵- بررسی بازیابی کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....	۵۸
۳-۶- اکسایش ۲-ایمیدازولین ها به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....	۵۹
۳-۷- بررسی اثر مقدار کاتالیست در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] تحت تابش امواج فراصوت.....	۶۲

- ۳-۸- بررسی اثر شدت امواج فراصوت بر اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm]..... ۶۳
- ۳-۹- بررسی بازیابی کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید تحت تابش امواج فراصوت..... ۶۳
- ۳-۱۰- اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] تحت تابش امواج فراصوت..... ۶۵
- ۳-۱۱- نتیجه‌گیری..... ۶۷
- ۳-۱۲- نقاط ذوب و داده‌های طیفی چند نمونه از ۲-ایمیدازول‌ها..... ۶۸
- منابع و مأخذ..... ۷۲

فهرست جدول‌ها

عنوان.....	صفحه
جدول ۳-۱- بررسی اثر مقدار کاتالیست در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....	۵۶
جدول ۳-۲- بررسی اثر دما در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....	۵۷
جدول ۳-۳- بررسی بازیابی کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....	۵۸
جدول ۳-۴- اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به ایمیدازول‌های مربوطه به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی.....	۶۱
جدول ۳-۵- بررسی اثر مقدار کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید تحت تابش امواج فراصوت.....	۶۲
جدول ۳-۶- بررسی بازیابی کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید تحت تابش امواج فراصوت.....	۶۴
جدول ۳-۷- اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به ایمیدازول‌های مربوطه به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] تحت تابش امواج فراصوت.....	۶۶

فهرست شکل‌ها

عنوان.....	صفحه
شکل ۱-۱- ساختار پروتوپورفیرین IX.....	۲.....
شکل ۲-۱- شمایی از چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450.....	۴.....
شکل ۳-۱- واکنش اکسایش و کاهش حلقه ۱۸ الکترونی پورفیرین.....	۷.....
شکل ۴-۱- (a) ساختار فروپروتوپورفیرین IX و (b) ساختار پروتوپورفیرین IX.....	۸.....
شکل ۵-۱- (a) ساختار داکسی هموگلوبین و (b) ساختار اُکسی هموگلوبین.....	۸.....
شکل ۶-۱- ساختار ویتامین B ₁₂	۹.....
شکل ۷-۱- ساختار پورفیرین: (a) هیدروژن داخلی در مقابل هم، (b) هیدروژن داخلی در کنار هم و (c) هیدروژن داخلی در اشتراک با نیتروژن‌ها.....	۱۰.....
شکل ۸-۱- ساختار پورفیرین با موقعیت‌های β -پیرولی و مزو.....	۱۱.....
شکل ۹-۱- ساختار پورفیرین: (a) باز آزاد، (b) منواسید، (c) دی‌اسید.....	۱۲.....
شکل ۱۰-۱- دو روش فلزدار شدن پورفیرین‌ها.....	۱۲.....
شکل ۱۱-۱- مثال‌هایی از لیگاندهای پورفیرین نوع سوم.....	۱۴.....
شکل ۱۲-۱- ساختار یک منگنز پورفیرین قرار گرفته بر روی نگه‌دارنده پلیمری.....	۲۱.....
شکل ۱۳-۱- قرار دادن کمپلکس تتراپیریدیل پورفیرین روی نگه‌دارنده پلی استیرن کلرومتیله ...	۲۲.....
شکل ۱۴-۱- ساختار خاک‌رس با حفره‌های چهاروجهی و هشت‌وجهی.....	۲۶.....
شکل ۱۵-۱- پورفیرین کاتیونی Mn(TMPyP) قرار گرفته درون حفره مونتموریلونیت.....	۲۷.....
شکل ۱۶-۱- واکنش دی‌آمین‌ها با نیتریل‌ها برای سنتز ۲-ایمیدازولین‌ها.....	۳۰.....
شکل ۱۷-۱- واکنش دی‌آمین‌ها با استرها برای سنتز ۲-ایمیدازولین‌ها.....	۳۱.....
شکل ۱۸-۱- واکنش دی‌آمین‌ها با کربوکسیلیک اسیدها برای سنتز ۲-ایمیدازولین‌ها.....	۳۲.....
شکل ۱۹-۱- اکسایش هوازی مشتقات ۲-ایمیدازولین به وسیله کمپلکس روتنیوم [RuCl(bby)(tpy)][PF ₆].....	۳۲.....

- شکل ۱-۲۰- واکنش اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله ترکیبات مختلفی از منگنز ۳۳
- شکل ۱-۲۱- واکنش اکسایش ۲-فنوکسی متیل ایمیدازولین ۳۴
- شکل ۱-۲۲- اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله پتاسیم پرمنگنات ۳۴
- شکل ۱-۲۳- اکسایش ایمیدازولین‌ها در حضور اگزالیل کلرید و DMSO و Et₃N ۳۵
- شکل ۱-۲۴- اکسایش ۲-آریل ایمیدازولین‌ها به وسیله
DMSO در شرایط به هم زدن مغناطیسی ۳۵
- شکل ۱-۲۵- اکسایش ۲-متیل ایمیدازولین به وسیله کاتالیست Zn-Al₂O₃ ۳۶
- شکل ۱-۲۶- تقسیم‌بندی امواج فراصوتی براساس بسامد ۳۷
- شکل ۱-۲۷- تصویری از پدیده رشد حفره و سپس انفجار ۴۰
- شکل ۳-۱- طرز قرار گرفتن منگنزپورفیرین بر روی سیلیکاژل پیوند شده به ایمیدازول ۵۳
- شکل ۳-۲- طیف IR سیلیکاژل پیوند شده به ایمیدازول ۵۴
- شکل ۳-۳- طیف IR کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] ۵۴
- شکل ۳-۴- تصویر SEM سیلیکاژل پیوند شده به ایمیدازول ۵۵
- شکل ۳-۵- تصویر SEM کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] ۵۵
- شکل ۳-۶- طیف IR کاتالیست بازیابی شده [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن
مغناطیسی ۵۹
- شکل ۳-۷- طرح کلی واکنش اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید
در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] در شرایط به هم زدن مغناطیسی ۵۹
- شکل ۳-۸- اثر شدت امواج فراصوت در اکسایش ۲-فنیل ایمیدازولین به وسیله ترشیوبوتیل
هیدروپراکسید در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl@SiIm] ۶۳
- شکل ۳-۹- طیف IR کاتالیست بازیابی شده [Mn(TPP)Cl@SiIm] تحت تابش امواج
فراصوت ۶۴

- شکل ۳-۱۰- طرح کلی واکنش اکسایش ۲-ایمیدازولین ها به وسیله ترشیوبوتیل هیدروپراکسید در حضور کاتالیست $[Mn(TPP)Cl@SiIm]$ تحت تابش امواج فراصوت ۶۵
- شکل ۳-۱۱- (الف) طیف فرابنفش-مرئی H_2TPP در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۳۵۰ تا ۴۷۵ نانومتر ۶۹
- شکل ۳-۱۱- (ب) طیف فرابنفش-مرئی H_2TPP در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۴۷۵ تا ۷۰۰ نانومتر ۶۹
- شکل ۳-۱۲- طیف فرابنفش-مرئی ترکیب $Mn(TPP)Cl$ در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۳۵۰ تا ۷۰۰ نانومتر ۷۰
- شکل ۳-۱۳- طیف 1H NMR ۲- فنیل ایمیدازول (حلال $DMSO-d_6$) ۷۱

فصل اول

مقدمه و تئوری

۱-۱- مقدمه

سیتوکروم‌ها، دسته‌ای از آنزیم‌های هموپروتئینی با وزن مولکولی ۵۰۰۰۰ تا ۱۸۰۰۰۰ واحد جرم اتمی‌اند که محل فعال آن‌ها یک کمپلکس پورفیرین آهن است و از مهمترین ترکیبات فلزدار در سیستم‌های بیولوژیکی به شمار می‌روند [۱]. این ترکیبات در انتقال و ذخیره‌سازی اکسیژن، انتقال الکترون‌ها در زنجیره تنفسی، حذف پراکسیدها و در میتوکندری‌های سلول‌های بدن به عنوان حدواسط در تشکیل پیوندهای پرانرژی نقش به‌سزایی دارند [۲]. سیتوکروم P-450 یکی از خانواده‌های مهم متالوآنزیم‌های مونواکسیژن‌دار کننده دارای گروه "هم"^۱ می‌باشد. از مهمترین آنزیم‌های مونواکسیژناز، سیتوکروم P-450 است. عبارت P-450 به علت وجود یک نوار جذب قوی در ناحیه 450 nm طیف (UV-Vis) می‌باشد. این آنزیم، طیف گسترده‌ای از واکنش‌ها را در محیط زنده کاتالیز می‌کند [۳]. سیتوکروم P-450 دارای یک حفره آنزیمی با انتخابگری بالا، برای عمل اکسایش است که به راحتی قادر به شناسایی انواع سوبستراهای مختلف می‌باشد. این آنزیم از منابع مختلفی نظیر کلیه، شش و کبد پستانداران و نیز از حشرات، گیاهان و بعضی از موجودات ذره‌بینی استخراج و خالص‌سازی شده است [۱].

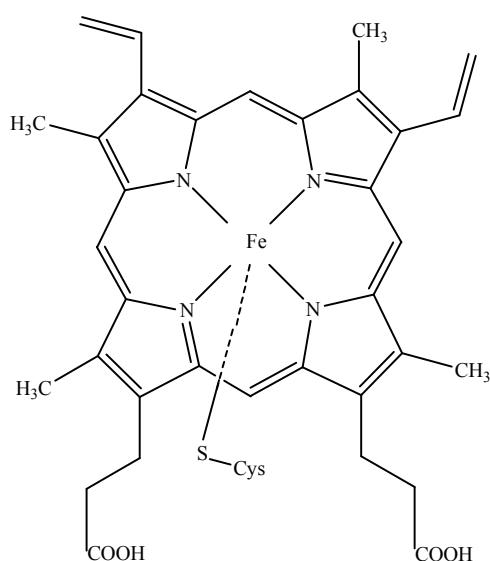
در این راستا از متالوپورفیرین‌ها به عنوان مدل آنزیم سیتوکروم P-450 در کاتالیز کردن بسیاری از واکنش‌ها استفاده شده است. عملکرد متالوپورفیرین‌ها را می‌توان با تغییر ماهیت گروه‌های استخلافی آلی روی ساختار پورفیرین، تعویض فلز و حالت اکسایش آن تغییر داد [۴]. مطالعه فعالیت

¹ Heme

کمپلکس‌های متالوپورفیرین در واکنش‌های انتقال اکسیژن و توصیف حد واسط‌ها در طول مسیر این واکنش‌ها حائز اهمیت می‌باشد. همچنین این ترکیبات و درشت حلقه‌های مربوطه دارای گروه‌های پروستتیک^۱ و کوآنزیم‌هایی اند که به عنوان جایگاه فعال آنزیم در واکنش‌های اکسایش-کاهش، فوتوشیمیایی و به عنوان انتقال دهنده‌های اکسیژن عمل می‌کنند [۵].

۲-۱- چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450

سیتوکروم P-450 در همه موجودات زنده مانند پستانداران، ماهی‌ها، میکرواورگانیزم‌ها و گیاهان وجود دارد. تعداد کل اعضای سیتوکروم‌های P-450، تاکنون به ۲۰۰۰ عضو افزایش یافته است. گروه پروستتیک شامل یک Fe(III) و پروتوپورفیرین IX^۲ می‌باشد که به صورت کووالانسی به اتم گوگرد سیستئین^۳ متصل شده است [۶، ۷] (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱- ساختار پروتوپورفیرین IX

¹ Prosthetic

² Protoporphyrin IX

³ Cysteine

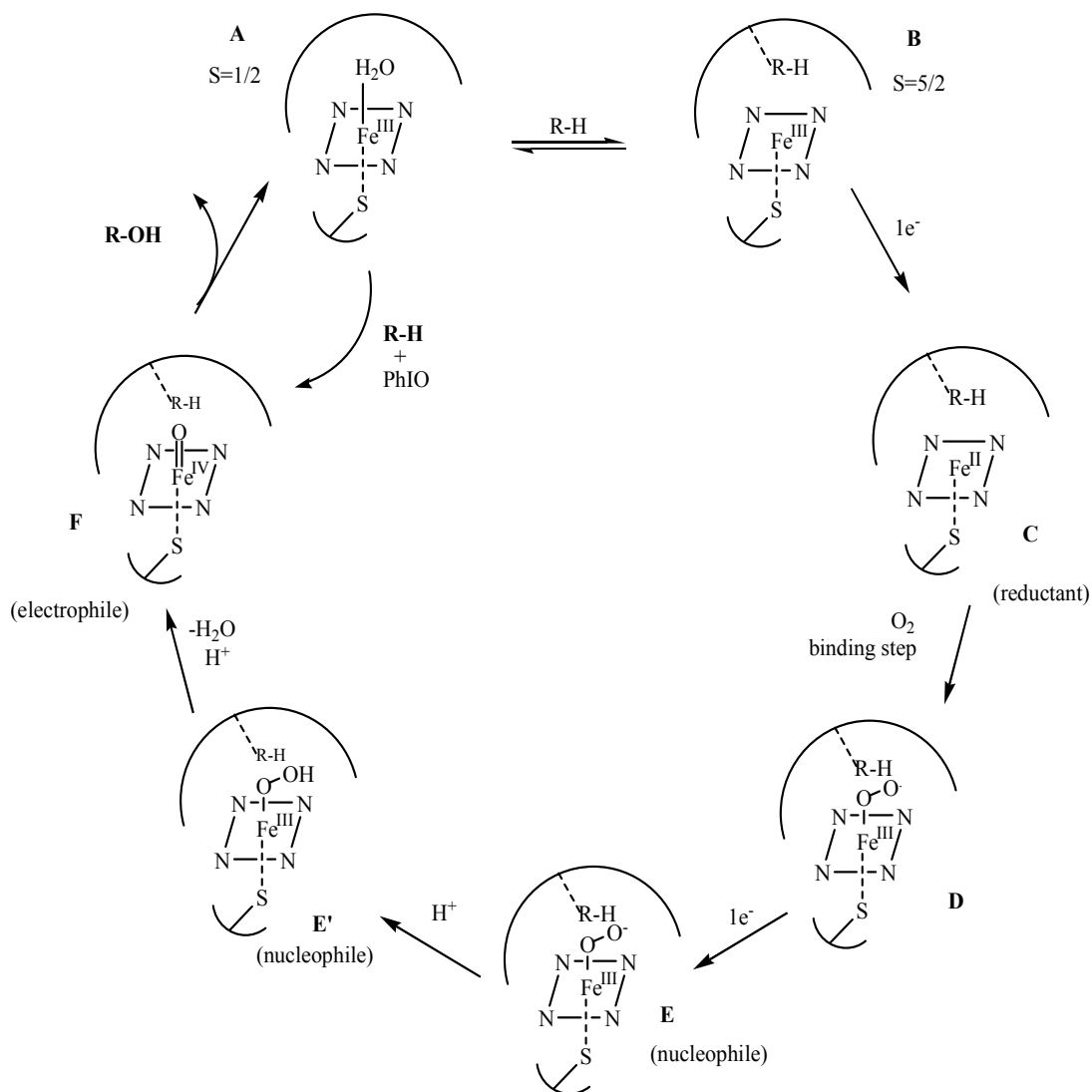
این آنزیم در حضور اکسیژن یک اکسنده قوی است و قادر به تبدیل پیوند کربن-هیدروژن اشباع به گروه هیدروکسیل می‌باشد. همچنین اپوکسایش پیوند دوگانه، اکسایش هترواتم‌ها و اکسایش ترکیبات آروماتیک به وسیله این اکسنده انجام می‌گیرد.

سیتوکروم P-450 از مولکول اکسیژن استفاده می‌کند، یکی از اتم‌های اکسیژن را به ماده اولیه انتقال داده و اتم اکسیژن دیگر را به مولکول آب تبدیل می‌کند. در این فرایند از دو الکترون که از ترکیب NAD(P)H^1 گرفته شده، استفاده می‌شود. از آن جایی که فقط یکی از دو اتم اکسیژن، به ماده اولیه منتقل می‌شود، سیتوکروم P-450 به نام منواکسیژناز نیز نامیده می‌شود [۸، ۹].

مولکول اکسیژن در برابر مولکول‌های آلی در دمای پایین غیر فعال است بنابراین سیستم‌های زنده با استفاده از آنزیم‌ها، اکسیژن را به شکل مناسبی برای انجام واکنش اکسایشی تغییر می‌دهند که این تغییرات به وسیله یک فلز وابسته به منواکسیژناز انجام می‌شود [۱۰].

چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450 در (شکل ۱-۲) آمده است. در این چرخه، ماده اولیه وارد جایگاه فعال شده و جایگزین مولکول آب محوری می‌شود بنابراین آهن از حالت مسطح خارج شده و به کمپلکس پنج کئوردینه تبدیل می‌گردد (شکل B ۱-۲). پیوند ماده اولیه به "هم"، پتانسیل اکسایش- کاهش کمپلکس "هم" را افزایش داده و در نتیجه امکان انتقال یک الکترون به مرکز فلز افزایش می‌یابد. در این واکنش، تغییر آنتروپی باعث ایجاد پیوند میان ماده اولیه و سیتوکروم P-450 می‌شود. در کمپلکس آهن در حالت A، آهن به علت اثر میدان الکتریکی پروتئین کم اسپین است و به خصوصیت لیگاند H_2O ارتباطی ندارد. با انتقال اولین الکترون به کمپلکس آهن، چرخه کاتالیستی شروع شده و آهن III به آهن II تبدیل می‌شود. این بار منفی روی کل کمپلکس از جمله اتم گوگرد پخش می‌شود و احتمالاً دارای نقش کلیدی در شکست غیر یکنواخت پیوند اکسیژن-اکسیژن در کمپلکس E' می‌باشد که منجر به تولید گونه‌ای با حالت اکسایش بالا می‌شود. فرم کاهیده سیتوکروم P-450، یک عامل کاهنده مناسب است.

¹ Hemoglobin



شکل ۱-۲- شمایی از چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450

در مرحله بعد، اکسیژن سه‌تایی (تریپلت)، با آهن II کمپلکس سیتوکروم P-450 واکنش می‌دهد و تولید محصول افزایشی دی‌اکسیژن می‌کند. یک الکترون از مرکز آهن II و یک الکترون از زوج اکسیژن سه‌تایی، تولید یک پیوند اکسیژن با آهن II می‌کنند.

خصوصیات شیمیایی و ساختار الکترونی حدواسط دی‌اکسیژن در آنزیم‌های P-450 مختلف می‌باشد. برای مثال، در هموگلوبین^۱ و میوگلوبین^۲ که از هیستیدین^۳ به عنوان لیگاند محوری استفاده می‌شود،

¹ Hemoglobin
² Myoglobin
³ Histidine

آهن به صورت دو بار مثبت می‌باشد اما زمانی که از اسید آمینه سیستئین به عنوان لیگاند محوری استفاده شود، آهن به صورت سه بار مثبت خواهد بود.

دومین کاهش، مرحله تعیین کننده سرعت در بسیاری از سیتوکروم‌های P-450 بوده و نسبتاً آهسته است. کاهش کمپلکس، باعث کشیدگی در پیوندهای آهن-اکسیژن و آهن-گوگرد می‌شود، کمپلکس در این مرحله سریعاً پروتونه می‌شود و اسیدهای آمینه آسپارتیک^۱ و تره‌ئونین^۲، دارای یک نقش کلیدی در انتقال پروتون در حد واسط E می‌باشند، بنابراین زمانی که بر اساس جهش ژن، این اسید آمینه‌ها وجود نداشته باشند، سرعت پروتونه شدن کمپلکس E، یک یا دو درجه کاهش پیدا می‌کند. حد واسط E یک هسته‌دوست بسیار قوی‌تر نسبت به حد واسط E' است.

آنالیز ژن در سیتوکروم‌های P-450 مختلف نشان می‌دهد که همه این متالوپورفیرین‌ها دارای ۱۰ آمینو اسید مشترک هستند که "علامت مشخصه P-450 ها"^۳ می‌باشند. تمام این P-450 ها دارای یک سیستئین یکسان می‌باشند که با آهن "هم"^۴ واکنش می‌دهند و همچنین دارای آمینو اسیدهایی هستند که نقش مهمی در فرایند کاهش دارند. نقش اساسی آمینو اسیدها با جهش‌هایی که در پورفیرین ایجاد می‌کنند مشخص می‌شود [۱۱].

آنزیم‌های مونواکسیژناز P-450 در بسیاری از مراحل بیوسنتز^۵ یا بیوتخریب^۶ موادی چون استروئیدها و اسیدهای چرب^۷ نقش دارند. سیتوکروم P-450 بخشی از سیستم سم‌زدایی بدن محسوب می‌گردد که با هیدروکسیله کردن ترکیبات آلی و افزایش حلالیت آن‌ها در آب، دفع آن‌ها را از طریق ادرار میسر می‌سازد. چندین فرم از این پروتئین در کبد یافت شده است که ظاهراً از طریق اکسایش ترکیبات سمی به مواد هیدروفیل از بدن در برابر حملات شیمیایی محافظت می‌کند [۱۲].

¹ Aspartic

² Threonine

³ P-450 signature

⁴ Heme

⁵ Biosynthesis

⁶ Biodegradation

⁷ Fatty acid

اولین ساختارهای کریستالی سیتوکروم P-450، در سال‌های بین ۱۹۸۵ تا ۱۹۸۷ گزارش شده‌اند که از باکتری پ.پوتیدا^۱ گرفته شده است. این چرخه کاتالستی حدود ۴۰۰۰ بار در دقیقه تکرار می‌شود [۱۳-۱۶].

۱-۳- پورفیرین‌ها و متالوپورفیرین‌ها

کلمه پورفیرین یک کلمه کلاسیک از یونان باستان می‌باشد و برگرفته از کلمه پورفوراً^۲ برای توصیف رنگ بنفش است. پورفیرین‌ها درشت حلقه‌های آروماتیک، دارای چهار حلقه پیرولی هستند و از طریق چهار گروه پل‌دهنده متین^۳ به هم متصل می‌شوند [۱۷].

پیرول، خود یک حلقه پنج عضوی است که از چهار اتم کربن و یک اتم نیتروژن تشکیل شده است و هر کدام از این اتم‌ها در حلقه، به یک اتم هیدروژن متصل هستند. دو اتم کربن نزدیک به اتم نیتروژن، با از دست دادن اتم هیدروژن خود به سمت تشکیل درشت حلقه پیش می‌روند که به وسیله گروه‌های غیر اشباع متین به هم متصل می‌شوند.

اولین بار زمانی که ساختار درشت حلقه پورفیرین در سال ۱۹۱۲ بوسیله کاستر^۴ (برنده جایزه نوبل) پیشنهاد شد هیچ کس با او هم عقیده نبود. دلیل مخالفت‌ها این بود که فکر می‌کردند حلقه بزرگ ذاتاً ناپایدار است اما سرانجام فیشر^۵ در سال ۱۹۲۹ موفق به سنتز پورفیرین شد.

پورفیرین‌ها، ترکیباتی آروماتیک هستند و تعداد کل الکترون‌های π در آن‌ها ۲۲ می‌باشد که فقط ۱۸ الکترون در تشکیل پیوند π در بالا و پائین حلقه پورفیرینی شرکت دارند. بر اساس اکسایش و کاهش حلقه ۱۸ الکترونی، پورفیرین‌هایی که دارای ۹n الکترون π باشند بدست می‌آیند (شکل ۱-۳). ساختار الکترونی غیر پایدار در پورفیرین‌ها، جداسازی گونه‌های غیر آروماتیک را مشکل کرده است به طوری که در مورد گونه‌های کاهیده (۲۰ الکترون π)، فقط دو گونه از آن گزارش شده است. آنالیز اشعه X

¹ P. Putida

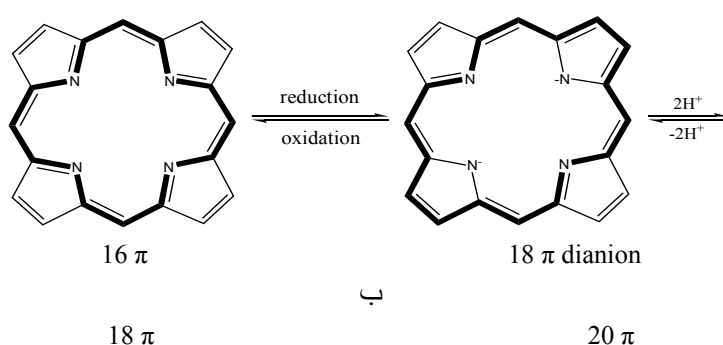
² Porphura

³ Methine

⁴ Kuster

⁵ Fisher

پورفیرین‌های دارای ۱۶ الکترون π ، نشان می‌دهد که آن‌ها نسبت به الگوی ۱۸ الکترون π ، به صورت انحراف یافته می‌باشند و به نظر می‌رسد که گونه‌های ۱۶ الکترون π به صورت غیر آروماتیک هستند که طیف UV-Vis نیز آن را تایید می‌کند. در مورد گونه ۱۶ الکترون π ، باند β دارای یک جابجایی به سمت ناحیه با طول موج کوچکتر می‌باشد و ضریب خاموشی آن بسیار کم است و طیف جذبی نیز در ناحیه پیک‌های Q دیده نمی‌شود [۱۸، ۱۹].

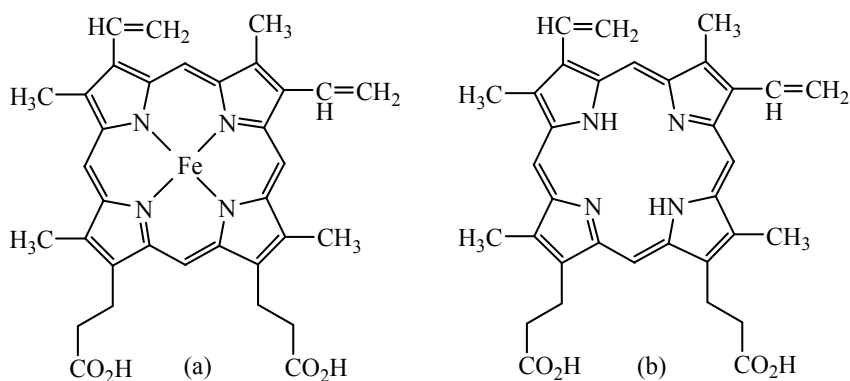


شکل ۱-۳- واکنش اکسایش و کاهش حلقه ۱۸ الکترونی پورفیرین

آنزیم‌های "هم"، پورفیرین‌هایی از آهن هستند که در طبیعت وجود دارند و نقش زیادی را در سیستم‌های حیاتی از جمله ذخیره و انتقال اکسیژن (میوگلوبین و هموگلوبین)، انتقال الکترون (سیتوکروم b و c) و فعال‌سازی O_2 (سیتوکروم P-450 و سیتوکروم اکسیداز) به عهده دارند [۲۰]. در این پروتئین‌ها یک جایگاه فعال نقش کاتالیستی را ایفا می‌کند. "هم"، یک کمپلکس پورفیرینی از آهن است (اغلب پروتوپورفیرین^۱ IX) که در آن آهن به فرم فرو (Fe(II)) می‌باشد و به آن فروپروتوپورفیرین^۲ IX یا «فروهم» می‌گویند [۲۱] (شکل ۱-۴).

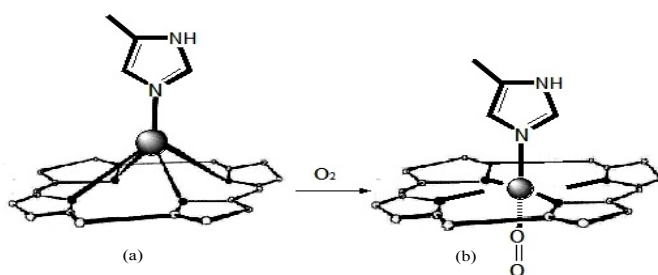
¹ Protoporphyrin

² Ferro protoporphyrin



شکل ۱-۴- (a) ساختار فروپروتوپورفیرین IX و (b) ساختار پروتوپورفیرین IX

گروه پروستتیک هموگلوبین، فروپروتوپورفیرین IX است که موقعیت پنجم آن به وسیله ایمیدازول هیستیدین به پروتئین گلوبین متصل بوده و موقعیت ششم آن نیز به وسیله اکسیژن مولکولی اشغال می‌گردد. فرم پنج کوئوردینه آن «دِاکسی هموگلوبین»^۱ است که در این حالت آهن (II) پراسپین بوده و شعاع آن بزرگتر از حلقه پورفیرینی است که به طرف هیستیدین کشیده می‌شود، بنابراین خارج از حلقه پورفیرینی قرار می‌گیرد. ولی در فرم شش کوئوردینه که «اکسی هموگلوبین»^۲ نام دارد، آهن (II) کم اسپین است و شعاع آن کوچکتر می‌شود، بنابراین داخل حفره پورفیرینی قرار می‌گیرد [۲۲] (شکل ۱-۵).



شکل ۱-۵- (a) ساختار دِاکسی هموگلوبین و (b) ساختار اکسی هموگلوبین

¹ Deoxyhemoglobin

² Oxyhemoglobin