

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه گیلان
دانشکده علوم پایه
گروه شیمی
(گرایش آلی)

طراحی و سنتز برخی از ترکیبات آروماتیک و شیف بازهای متنوع و
بررسی اثر مهارکنندگی آنها روی تیروزیناز قارچی

از: سیده الهام اسدالهی دوبخشی

استاد راهنما: پروفسور نصرت ا... محمودی

اساتید مشاور: دکتر سیدخلیل طباطبائیان، دکتر رضا حسن ساجدی

۱۳۸۹/۷/۳

آزمایشگاه شیمی

اسفند ۸۸



۱۴۱۷۳۱

تقدیم به:

پدر و مادر مهربانم

که راستی قامتم در شکستگی قامتشان تجلی یافت.

همسر عزیزم

که در تمام لحظات سخت، تکیه گاهم بود.

و گلبوته زندگیم مینا

باشد که قدر دانی ناچیزی، از محبت بیکرانشان گردد.

با تقدیر فراوان از:

استاد راهنمای ارجمندم: جناب آقای پروفیسور محمودی، بخاطر محبتها، حمایتها و راهنماییهای ارزنده شان.
اساتید مشاور محترم: جناب آقای دکتر طباطبائی و جناب آقای دکتر ساجدی
اساتید محترم گروه شیمی دانشگاه گیلان
تمامی اساتید و آموزگارانم در طول دوران تحصیل، که همواره سوختند و راه انسان بودن و انسان زیستن را به من آموختند.

و با تشکر از:

خانمها: ناصری، فنبری، بشارتی، کاظمی، زارع، کشاورز، آقاجانی، باقری، حیرتی، حسن زاده، بهزادی
آقایان: کیانی، ضربایی، شکارسرای، شریف زاده، مقدم، پسندیده

فصل اول

صفحه	عنوان
ح	چکیده فارسی
خ	چکیده انگلیسی
	فصل اول: مقدمه و تئوری
۲	۱-۱ تیروزیناز
۲	۲-۱ تشکیل ملاتین از L- تیروزین و نقش آنزیم تیروزیناز در این فرایند
۳	۳-۱ اثرات مفید آنزیم تیروزیناز
۴	۴-۱ مکانیسم ارائه شده برای اورتو-هیدروکسیداسیون منوفنل ها و اکسیداسیون دی فنل های مربوطه توسط آنزیم تیروزیناز
۶	۵-۱ نمودار دز پاسخ در مهار آنزیمی
۷	۶-۱ فتوکرومیسم
۸	۷-۱ تعریف فتوکرومیسم
۸	۸-۱ کاربرد ترکیبات فتوکرومیسم
۹	۹-۱ بازشیف
۹	۱۰-۱ مکانیسم سنتز بازشیف
۱۱	۱۱-۱ بازشیف در شیمی بیولوژی
۱۳	۱۲-۱ سنتز مت-کوهن کینولین
۱۴	۱۳-۱ مکانیسم سنتز مت-کوهن

فصل دوم

فصل دوم: بحث و نتیجه گیری

۱۶	۱-۲ هدف تحقیق
۱۶	۲-۲ روش تحقیق
۱۷	۳-۲ تهیه ۳- (۴- نیتروفنیل)-۱- فنیل- پروپ- ۲- ان- ۱- ان (۴- نیترو چالکون)
۱۸	۴-۲ تهیه ۴،۲- دی برم- ۳- (۴- نیترو فنیل)-۱- فنیل- پروپان- ۱- ان (۲، ۳- دی برم- ۴- نیترو چالکون)
۱۹	۵-۲ تهیه ۳- (۴- نیترو فنیل) آزیریدین- ۲- ایل- ۱- فنیل- متانول (۲- بنزوئیل- ۳- (۴- نیترو فنیل) آزیریدین)
۲۱	۶-۲ تهیه ۳- (۳- نیترو فنیل)-۱- فنیل- پروپ- ۲- ان- ۱- ان (۳- نیترو چالکون)
۲۱	۷-۲ تهیه ۴، ۲- دی برم- ۳- (۳- نیترو فنیل)-۱- فنیل- پروپان- ۱- ان (۲، ۳- دی برم- ۳- نیترو چالکون)
۲۲	۸-۲ تهیه ۳- (۳- نیترو فنیل) آزیریدین- ۲- ایل- ۱- فنیل- متانول (۲- بنزوئیل- ۳- (۳- نیترو فنیل) آزیریدین)
۲۳	۹-۲ تهیه ۴، ۴- دی نیترو بی بنزیل
۲۳	۱۰-۲ تهیه ۴، ۴- دی آمینو بی بنزیل
۲۴	۱۱-۲ تهیه ۲- کلرو بنزو [h] کینولین- ۳- کربالدهید
۲۵	۱۲-۲ تهیه ۲- کلرو کینولین- ۳- کربالدهید
۲۵	۱۳-۲ تهیه ۲- کلرو- ۶- متیل کینولین- ۳- کربالدهید

- ۲۶ ۱۴-۲ تهیه ۲- کلو- ۶- متوکسی کینولین-۳- کربالدهید
- ۲۷ ۱۵-۲ تهیه ۲- کلو- ۳- (۶- (۴- نیترو فنیل)- ۴- فنیل- ۱- ۳- دی آزا بی سیکلو [۰،۱،۳] هگز-۳- ان- ۲- ایل)- بنزو [h] کینولین
- ۳۰ ۱۶-۲ تهیه ۲- کلو- ۳- (۶- (۳- نیترو فنیل)- ۴- فنیل- ۱- ۳- دی آزا- بی سیکلو [۰،۱،۳] هگز-۳- ان- ۲- ایل)- بنزو [h] کینولین
- ۳۲ ۱۷-۲ تهیه ۲- کلو- ۶- متیل- ۳- (۶- (۴- نیترو فنیل)- ۴- فنیل- ۱- ۳- دی آزا- بی سیکلو [۰،۱،۳] هگز-۳- ان- ۲- ایل) کینولین
- ۳۵ ۱۸-۲ تهیه ۲- کلو- ۶- متیل- ۳- (۶- (۳- نیترو فنیل)- ۴- فنیل- ۱- ۳- دی آزا- بی سیکلو [۰،۱،۳] هگز-۳- ان- ۲- ایل) کینولین
- ۳۸ ۱۹-۲ تهیه ۲- کلو- ۶- متوکسی- ۳- (۶- (۴- نیترو فنیل)- ۴- فنیل- ۱- ۳- دی آزا- بی سیکلو [۰،۱،۳] هگز- ۳- ان- ۲- ایل) کینولین
- ۴۰ ۲۰-۲ تهیه ۲- کلو- ۶- متوکسی- ۳- (۶- (۳- نیترو فنیل)- ۴- فنیل- ۱- ۳- دی آزا- بی سیکلو [۰،۱،۳] هگز- ۳- ان- ۲- ایل) کینولین
- ۴۲ ۲۱-۲ تهیه ۴- (۴- (۲- کلو بنزو [h] کینولین- ۳- ایل) متیل انامینو) فنیل سولفونیل)-N- (۲- کلو بنزو [h] کینولین- ۳- ایل) متیلن) بنزنامین
- ۴۴ ۲۲-۲ تهیه ۴- (۴- (۲- کلو بنزو [h] کینولین- ۳- ایل) متیل انامینو) فنتیل)-N- (۲- کلو بنزو [h] کینولین- ۳- ایل) متیلن) بنزنامین
- ۴۵ ۲۳-۲ تهیه ۴- (۴- (۲- کلو- ۶- متوکسی کینولین)- ۳- ایل) متیل انامینو) فنتیل)-N- (۲- کلو- ۶- متوکسی کینولین- ۳- ایل) متیلن) بنزنامین
- ۴۷ ۲۴-۲ تهیه N، N' - (۴، ۴- بی فنیل سولفون) بیس (سالیسیلیدین ایمین)
- ۴۸ ۲۵-۲ تهیه N، N' - (۴، ۴- بی فنیل سولفون) بیس (۳- هیدروکسی سالیسیلیدین ایمین)
- ۴۹ ۲۶-۲ تهیه (۷Z-۹Z) - N^۴، N^۴ - بیس (۲- کلو بنزو [h] کینولین- ۳- ایل) متیلن) بنز- ۱- ۴- دی آمین
- ۴۹ ۲۷-۲ تهیه وانیلیل الکل و بررسی آن روی فعالیت آنزیم تیروزیناز
- ۵۱ ۲۸-۲ تهیه وانیلیک اسید و بررسی آن روی فعالیت آنزیم تیروزیناز
- ۵۱ ۲۹-۲ تهیه ۵، ۵' - بیس وانیلین و بررسی آن روی فعالیت آنزیم تیروزیناز
- ۵۲ ۳۰-۲ نتیجه گیری
- ۵۳ ۳۱-۲ پیشنهاد برای کارهای آینده

فصل سوم

فصل سوم: کارهای تجربی

- ۵۵ ۱-۳ تکنیک های عمومی
- ۵۵ ۲-۳ تهیه ۳- (۴- نیترو فنیل)- ۱- فنیل- پروپ- ۲- ان- ۱- ان (۴- نیترو چالکون)
- ۵۶ ۳-۳ تهیه ۲، ۳- دی برم- ۳- (۴- نیترو فنیل)- ۱- فنیل- پروپان- ۱- ان (۲، ۳- دی برم- ۴- نیترو چالکون)
- ۵۶ ۴-۳ تهیه ۳- (۴- نیترو فنیل) آزریدین- ۲- ایل]- ۱- فنیل- متان- ۲- بنزوئیل- ۳- (۴- نیترو فنیل) آزریدین
- ۵۷ ۵-۳ تهیه ۳- (۳- نیترو فنیل)- ۱- فنیل- پروپ- ۲- ان- ۱- ان (۳- نیترو چالکون)

- ۵۷ ۶-۳ تهیه ۲، ۳- دی برم-۳- (۳- نیترو فنیل)-۱- فنیل- پروپان-۱-ان- (۲، ۳- دی برم-۳- نیترو چاکون)
- ۵۸ ۷-۳ تهیه ۳- (۳- نیترو فنیل) آزیریدن-۲- ایل-۱- فنیل- متانول (۲- بنزئیل-۳- (۳- نیترو فنیل) آزیریدن)
- ۵۸ ۸-۳ تهیه ۴، ۴- دی نیترو بی بنزیل
- ۵۸ ۹-۳ تهیه ۴، ۴- دی آمینو بی بنزیل
- ۵۹ ۱۰-۳ تهیه ۲- کلرو بنزو $[h]$ کینولین-۳- کربالدهید
- ۵۹ ۱۱-۳ تهیه ۲- کلرو کینولین-۳- کربالدهید
- ۶۰ ۱۲-۳ تهیه ۲- کلرو-۶- متیل کینولین-۳- کربالدهید
- ۶۰ ۱۳-۳ تهیه ۲- کلرو-۶- متوکسی کینولین-۳- کربالدهید
- ۶۱ ۱۴-۳ تهیه ۲- کلرو-۳- (۶- (۴- نیترو فنیل)-۴- فنیل-۳، ۱- دی آزا- بی سیکلو [۰، ۱، ۳] هگز-۳-ان-۲- ایل) بنزو $[h]$ کینولین
- ۶۲ ۱۵-۳ تهیه ۲- کلرو-۳- (۶- (۳- نیترو فنیل)-۴- فنیل-۳، ۱- دی آزا- بی سیکلو [۰، ۱، ۳] هگز-۳-ان-۲- ایل) بنزو $[h]$ کینولین
- ۶۲ ۱۶-۳ تهیه ۲- کلرو-۶- متیل-۳- (۶- (۴- نیترو- فنیل)-۴- فنیل-۳، ۱- دی آزا- بی سیکلو [۰، ۱، ۳] هگز-۳-ان-۲- ایل) کینولین
- ۶۳ ۱۷-۳ تهیه ۲- کلرو-۶- متیل-۳- (۶- (۳- نیترو- فنیل)-۴- فنیل-۳، ۱- دی آزا- بی سیکلو [۰، ۱، ۳] هگز-۳-ان-۲- ایل) کینولین
- ۶۴ ۱۸-۳ تهیه ۲- کلرو-۶- متوکسی-۳- (۶- (۴- نیترو- فنیل)-۴- فنیل-۳، ۱- دی آزا- بی سیکلو [۰، ۱، ۳] هگز-۳-ان-۲- ایل) کینولین
- ۶۴ ۱۹-۳ تهیه ۲- کلرو-۶- متوکسی-۳- (۶- (۳- نیترو- فنیل)-۴- فنیل-۳، ۱- دی آزا- بی سیکلو [۰، ۱، ۳] هگز-۳-ان-۲- ایل) کینولین
- ۶۵ ۲۰-۳ تهیه ۴- (۴- (۲- کلرو بنزو $[h]$ کینولین-۳- ایل) متیل انامینو) فنیل سولفونیل- N - (۲- کلرو بنزو $[h]$ کینولین-۳- ایل) متیلن) بنزنامین
- ۶۵ ۲۱-۳ تهیه ۴- (۴- (۲- کلرو بنزو $[h]$ کینولین-۳- ایل) متیل انامینو) فنیل- N - (۲- کلرو بنزو $[h]$ کینولین-۳- ایل) متیلن) بنزنامین
- ۶۶ ۲۲-۳ تهیه ۴- (۴- (۲- کلرو-۶- متوکسی کینولین-۳- ایل) متیل انامینو) فنیل- N - (۲- کلرو-۶- متوکسی کینولین-۳- ایل) متیلن) بنزنامین
- ۶۶ ۲۳-۳ تهیه N^1 ، N - (۴، ۴- بی فنیل سولفون) بیس (سالیسیلیدین ایمین)
- ۶۶ ۲۴-۳ تهیه N^1 ، N - (۴، ۴- بی فنیل سولفون) بیس (۳- هیدروکسی سالیسیلیدین ایمین)
- ۶۷ ۲۵-۳ تهیه $(\gamma Z, \alpha Z)$ - N^1 ، N^4 - بیس (۲- کلرو بنزو $[h]$ کینولین-۳- ایل) متیلن) بنزن-۱-۴- دی آمین
- ۶۷ ۲۶-۳ تهیه وانیل الکل
- ۶۸ ۲۷-۳ تهیه وانیلیک اسید
- ۶۸ ۲۸-۳ تهیه ۵، ۵- بیس وانیلین
- ۶۹ طیف ها
- ۱۰۰ مراجع

فصل اول

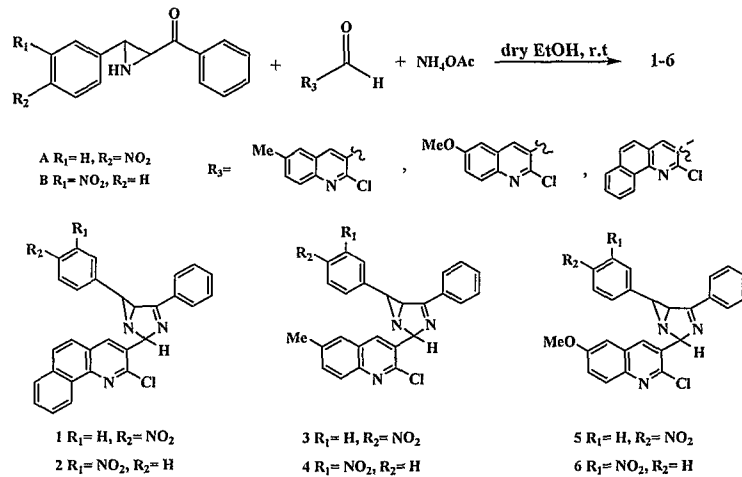
صفحه	عنوان	صفحه	عنوان
۱۰	شکل ۷-۱	۳	شکل ۱-۱
۱۳	شکل ۸-۱	۵	شکل ۲-۱
۱۳	شکل ۹-۱	۶	شکل ۳-۱
۱۴	شکل ۱۰-۱	۷	شکل ۴-۱
		۸	شکل ۵-۱
		۹	شکل ۶-۱

فصل دوم

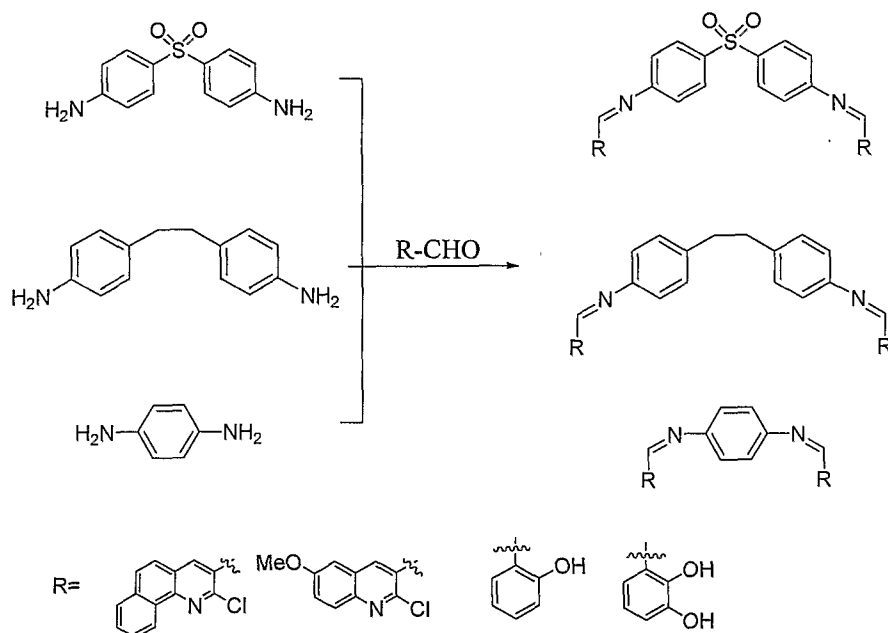
۳۶	شکل ۲۶-۲	۱۶	شکل ۱-۲
۳۷	شکل ۲۷-۲	۱۷	شکل ۲-۲
۳۸	شکل ۲۸-۲	۱۸	شکل ۳-۲
۳۹	شکل ۲۹-۲	۱۹	شکل ۴-۲
۴۰	شکل ۳۰-۲	۱۹	شکل ۵-۲
۴۰	شکل ۳۱-۲	۲۰	شکل ۶-۲
۴۱	شکل ۳۲-۲	۲۱	شکل ۷-۲
۴۲	شکل ۳۳-۲	۲۲	شکل ۸-۲
۴۳	شکل ۳۴-۲	۲۲	شکل ۹-۲
۴۳	شکل ۳۵-۲	۲۳	شکل ۱۰-۲
۴۴	شکل ۳۶-۲	۲۴	شکل ۱۱-۲
۴۵	شکل ۳۷-۲	۲۴	شکل ۱۲-۲
۴۶	شکل ۳۸-۲	۲۵	شکل ۱۳-۲
۴۶	شکل ۳۹-۲	۲۶	شکل ۱۴-۲
۴۷	شکل ۴۰-۲	۲۶	شکل ۱۵-۲
۴۷	شکل ۴۱-۲	۲۷	شکل ۱۶-۲
۴۸	شکل ۴۲-۲	۲۸	شکل ۱۷-۲
۴۸	شکل ۴۳-۲	۲۹	شکل ۱۸-۲
۴۹	شکل ۴۴-۲	۳۰	شکل ۱۹-۲
۵۰	شکل ۴۵-۲	۳۱	شکل ۲۰-۲
۵۱	شکل ۴۶-۲	۳۲	شکل ۲۱-۲
۵۲	شکل ۴۷-۲	۳۳	شکل ۲۲-۲
		۳۳	شکل ۲۳-۲
		۳۴	شکل ۲۴-۲
		۳۵	شکل ۲۵-۲

طراحی و سنتز برخی از ترکیبات آروماتیک و شیف بازهای متنوع و بررسی اثر مهارکنندگی آنها روی تیروزیناز قارچی سیده الهام اسدالهی

در آغاز این تحقیق سنتز چندین مشتق ۳،۱- دی آزا بی سیکلو [۰.۱.۳] هگز-۳- ان فتوکرومیک دارای حلقه های کینولین و بنزو [h] کینولین انجام و رفتار فتوکرومیکی آنها بررسی شد.



در بخش دیگری از این تحقیق از واکنش ۲- کلرو- بنزو [h] کینولین-۳- کربالدهید، ۲- کلرو- ۶- متوکسی کینولین-۳- کربالدهید، سالیسیل آلدهید، ۳- هیدروکسی سالیسیل آلدهید و ۴،۴- دی آمینو دی فیل سولفون یا ۴،۴- دی آمینو بی بنزیل یا بنزن -۴،۱- دی آمین ترکیبات جدید بازشیف سنتز شدند.



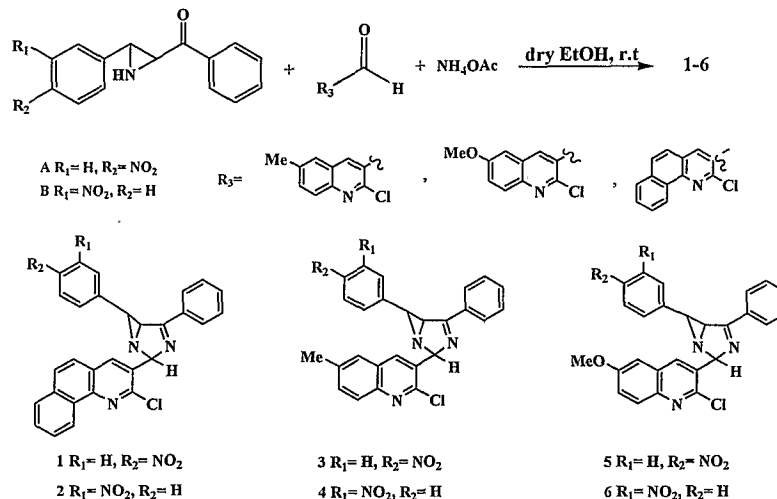
در بخش سوم این تحقیق اثر و دیاگرام IC_{50} چندین مشتق وانیلین روی آنزیم تیروزیناز بررسی شد. وانیلین الکل و وانیلیک اسید اثر مهارکنندگی خوبی روی آنزیم تیروزیناز دارند. در حالیکه ۵، ۵- بیس وانیلین خالص آنزیم تیروزیناز را فعال می کند. **کلید واژه:** فتوکرومیسم، بازشیف، وانیلین، آنزیم تیروزیناز.

Abstract

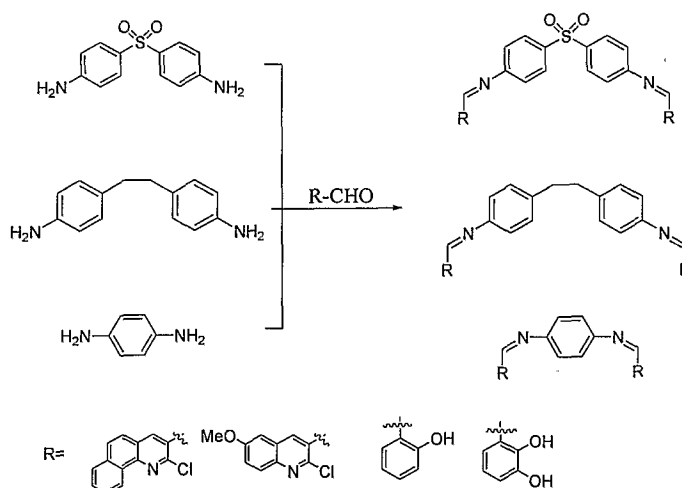
Design and synthesis of some aromatic compounds and various Schiff bases and consideration of their inhibitory effects on mushroom tyrosinase

Seyede Elham Asadollahi

Initial work was directed towards synthesis of several new photochromic 1,3- diaza bicyclo [3.1.0] hex-3- ene with quinoline and benzo [h] quinoline rings and considering their photochromic behaviors.



In the other attempt new Schiff base compounds by reaction of 2- chlorobenzo [h] quinoline-3-carbaldehyde, 2-chloro-6-methoxyquinoline-3- carbaldehyde, salicylaldehyde, 3-hydroxysalicylaldehyde, and 4,4'- diaminodiphenyl sulphone or 4,4'- dinitrobenzyl or benzene -1,4- diamine were synthesized.



In the third attempt, effect and diagram IC₅₀ of several vanillin derivatives on the tyrosinase enzyme was considered. Vanillyl alcohol and vanillic acid indicate a powerful inhibitory effect on the tyrosinase enzyme. While the purified 5,5'- bis vanillin activated the tyrosinase enzyme.

Keywords: Photochromism, Schiff base, Vanillin, Tyrosinase enzyme.

فصل اول

مقدمه و تئوری

۱-۱ تیروزیناز

حیات وابستگی عمیقی به واکنش های شیمیایی متوالی و منظمی دارد که در سلول ها رخ می دهند و بسیاری از این واکنش ها به کندی انجام می شوند. طبیعت برای بسیاری از این واکنش ها کاتالیزورهایی را تمهید نموده است که به عنوان آنزیم شناخته می شوند و وظیفه سرعت بخشیدن به واکنش های بیوشیمیایی را عهده دار هستند. آنزیم ها به عنوان کاتالیزور سیستم های زیستی، ابزار مولکولی قابل توجهی می باشند که الگوی واکنش های شیمیایی را تعیین می کنند. برجسته ترین ویژگی آنزیم ها، قدرت کاتالیزوری و عملکرد اختصاصی آنها می باشد. آنزیم ها با توجه به عملکرد خود به شش دسته اصلی تقسیم می شوند و تیروزینازها^۱ جز دسته اکسیدوردوکتاز با (EC 1.14.18.1) می باشند [۱-۳].

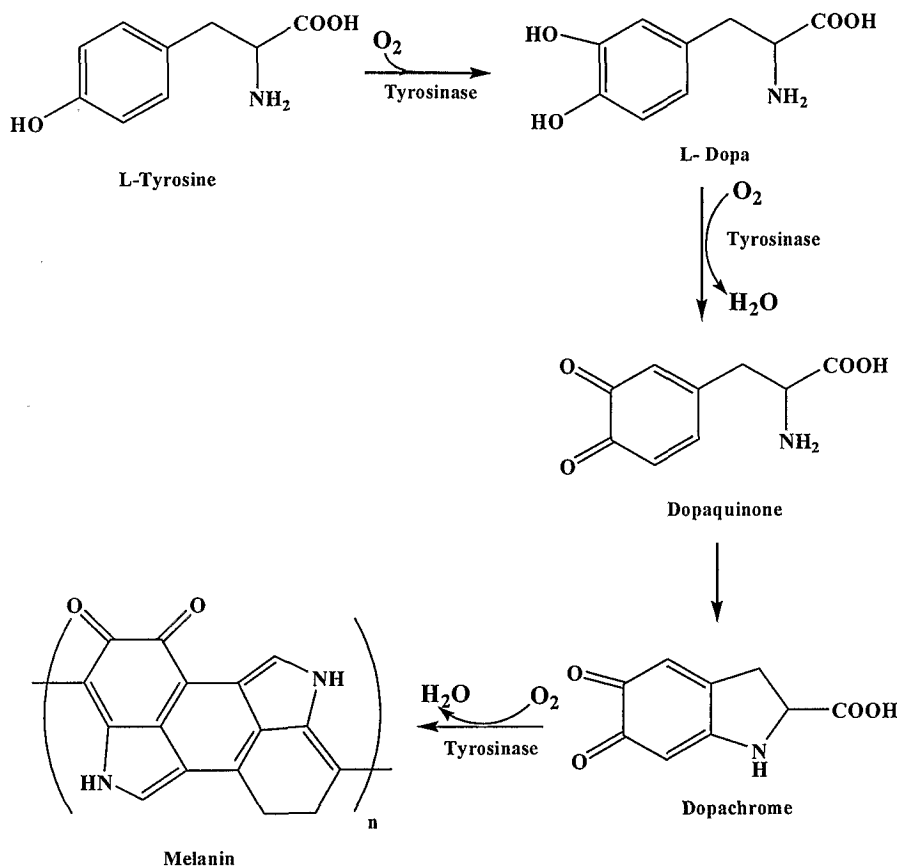
تیروزیناز آنزیمی حاوی دو مس می باشد که بطور گسترده در میکرو اورگانیزم ها، حیوانات و گیاهان توزیع شده است. تیروزیناز به عنوان آنزیم پلی فنل اکسیداز^۲ (PPO) معروف است. تیروزیناز دو واکنش اورتو هیدروکسیداسیون منوفنل ها (فعالیت منوفلازی یا کرسولازی^۳) و همچنین اکسایش اورتو دی فنل ها به اورتو کینون ها (فعالیت دی فنلازی یا کاتکولازی^۴) را کاتالیز می کند. اورتو کینون تولید شده می تواند پلیمریزه شود و ملانین یا رنگدانه های قهوه ای را تشکیل دهد [۴-۶]. تولید رنگدانه قهوه ای یک واکنش نامطلوب است که باعث کاهش کیفیت محصولات می شود. بنابراین در صنایع غذایی جلوگیری از تولید رنگدانه قهوه ای بسیار حائز اهمیت است. سرعت تشکیل این رنگدانه ها بستگی به فعالیت آنزیم پلی فنل اکسیداز، میزان ترکیبات فنلی موجود در بافت، pH، دما و اکسیژن موجود در یک بافت دارد. بنابراین کنترل فعالیت تیروزیناز برای جلوگیری از ایجاد لکه های قهوه ای در میوه ها و گیاهان مهم است [۷-۹].

۱-۲ تشکیل ملانین از L- تیروزین و نقش آنزیم تیروزیناز در این فرایند

ملانین که یکی از پیکمان های گسترده در قارچ ها، باکتری ها، گیاهان و جانوران می باشد به وسیله آنزیم تیروزیناز ساخته می شود. تیروزیناز مرحله پلیمریزاسیون فنل ها برای تولید کینون را کاتالیز می کند. پلیمریزاسیون بیشتر منجر به تولید محصول تیره می شود که همان ملانین است. دو واکنش مجزا در مسیر تولید ملانین توسط آنزیم کاتالیز می شود. هیدروکسیلاسیون L- تیروزین به ۳، ۴- دی هیدروکسی فنیل آلانین (L-Dopa) به وسیله فعالیت منوفلازی و اکسیداسیون L-Dopa به اورتو دوپاکینون به وسیله فعالیت دی فنلازی تیروزیناز میسر می گردد. اورتو دوپاکینون ناپایدار است و در اثر فعالیت غیر آنزیمی تبدیل به دوپاکروم

^۱ Tyrosinase^۲ Polyphenol oxidase^۳ Cresolase^۴ Catecholase

می شود. اکسیژن در هر دو واکنش فوق نقش کمک سوبسترا را ایفا می کند. دو الکترون برای تبدیل اکسیژن به آب احتیاج است که به وسیله سوبسترا مهیا می شود. در فرآیند اکسایش L- تیروزین به اورتو دوپا کینون، واکنش دوم سریعتر از اولی رخ می دهد بنابراین هیدروکسیلاسیون L- تیروزین به L-دوپا مرحله تعیین کننده سرعت می باشد [۱۰-۱۳].



شکل ۱-۱ نقش تیروزیناز در تشکیل ملانین

۱-۳ اثرات مفید آنزیم تیروزیناز

تیروزیناز نقش مهمی را در مقاومت گیاهان نسبت به میکروب ها و آلودگی های ویروسی و شرایط آب و هوای نامساعد ایفا می کند. تشکیل رنگدانه های قهوه ای در برخی از گیاهان از جمله چای، قهوه و در میوه هایی همچون کشمش، خرما بسیار مفید است [۱۴-۱۵]. آن همچنین نقش مهمی در متابولیسم و رشد کلروپلاست و تنظیم رشد گیاه دارد. رنگدانه قهوه ای در سلول های گیاهی سالم تشکیل نمی شود چون ترکیبات فنلی که سوبسترای آنزیم پلی فنل اکسیداز هستند در واکنش های سلول قرار دارند در حالی که آنزیم پلی فنل اکسیداز در پلاست ها وجود دارد. وقتی سلولی آسیب می بیند آنزیم و سوبسترا در مجاورت هم قرار می

گیرند و در نتیجه رنگدانه های قهوه ای تشکیل می شود [۱۶]. پلی فنل اکسیداز در حشرات و سخت پوستان بصورت زیموژن^۱ یا پروفنل اکسیداز (آنزیم غیر فعال) حضور دارد که مقاومت جانور نسبت به بیماری را افزایش می دهد [۱۷].

۱-۴ مکانیسم ارائه شده برای اورتو-هیدروکسیداسیون منوفنل ها و اکسیداسیون دی فنل های مربوطه توسط

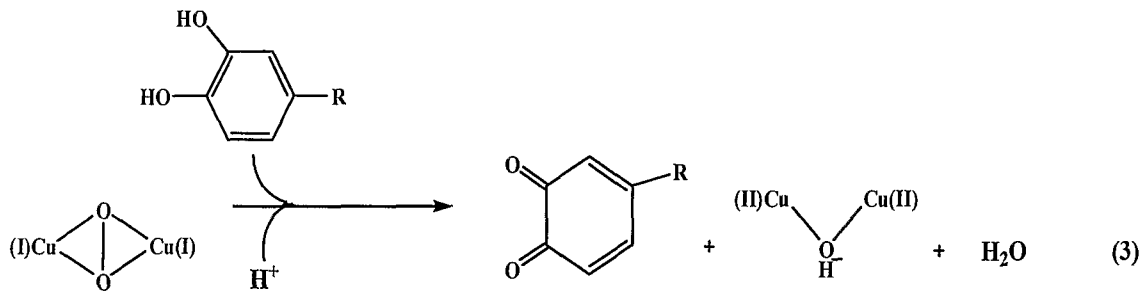
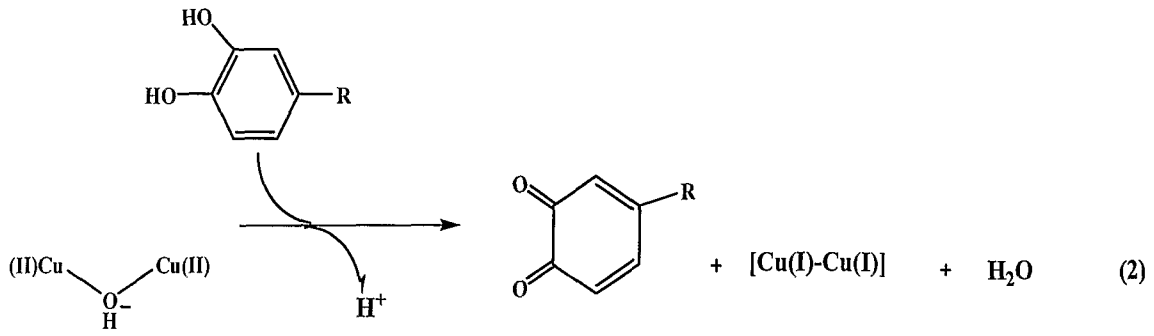
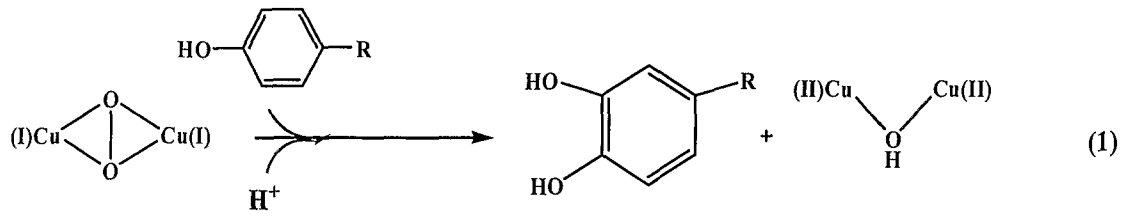
آنزیم تیروزیناز

مطالعات بیوشیمیایی و اسپکتروسکوپی وجود دو اتم مس را در ساختار جایگاه فعال تیروزیناز و کتکول اکسیداز^۲ (COs) اثبات کرده است. کتکول اکسیداز تبدیل اورتو دی فنل به اورتو کینون را کاتالیز می کند. اما تیروزیناز قادر است علاوه بر اکسایش دی فنل ها، منوفنل ها را نیز به اورتو کینون ها تبدیل کند. احتمالاً واکنش از طریق یک حدواسط اورتو-دی فنل صورت می گیرد. تیروزیناز به دو فرم اکسی و مت^۳ دیده می شود. فرم اکسی دارای دو اتم مس (II) چهار وجهی است که هر کدام توسط دو محور استوایی قوی و یک محور ضعیفتر به نیتروژن هیستیدین لیگاند شده است. مولکول اکسیژن درونی به صورت پراکسید پیوند شده است و پلی ما بین دو اتم مس است. فرم مت تیروزیناز مثل فرم اکسی است و دارای دو اتم مس (II) چهاروجهی است که توسط پل داخلی به همدیگر متصل شده اند. اگرچه لیگاندهای هیدروکسید درونی به جای پراکسید به محل مس پیوند شده اند. این مشتق می تواند با اضافه شدن پراکسید به فرم اکسی تبدیل شود که با برداشتن پراکسید به حالت مت بر گردد. داکسی تیروزیناز آنالوگ با داکسی هموسیائین دارای ساختمان Cu(I)-Cu(I) است. بررسی های مکانیسمی که تاکنون صورت گرفته نشان می دهد که در ابتدا منوفنل ها با سوبسترا به فرم oxy آنزیم [Cu(I)-O₂-Cu(I)] اتصال می یابد. طی مرحله (۱) فرم اکسی اکسایش می یابد و به فرم مت [Cu(II)-OH-Cu(II)] تبدیل می شود که این فرم بر منوفنل ها بی تاثیر است. تبدیل دی فنل به کینون با هر دو فرم met و oxy تیروزیناز (مرحله ۲ و ۳) صورت می گیرد (شکل ۱-۲) [۲۱-۱۸].

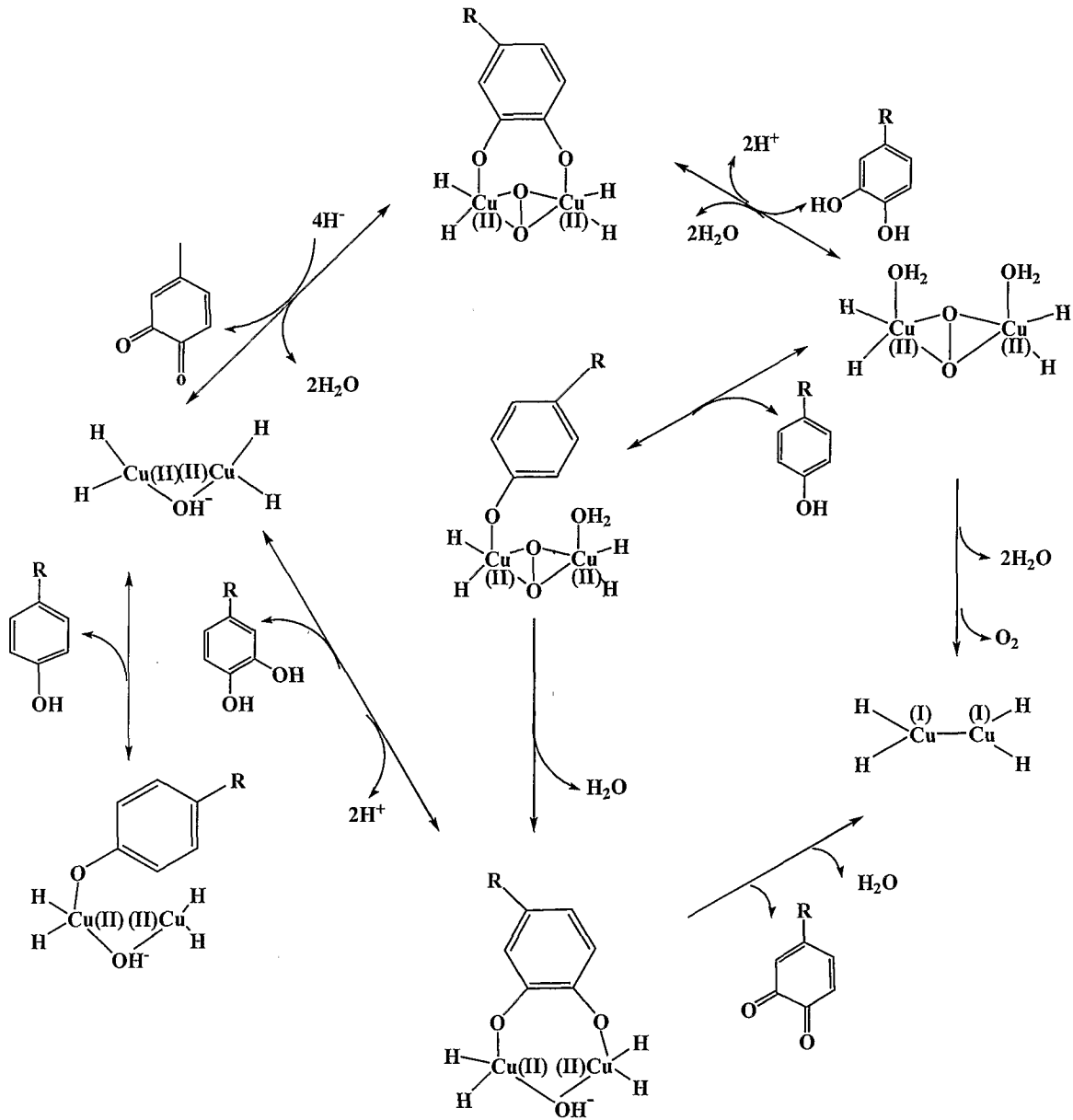
^۱Zymogene

^۲Catechol oxidase

^۳Oxy and met



شکل ۱-۲ حدوداوسط های تشکیل شده در چرخه کاتالیتیکی تیروزیناز



شکل ۱-۳ چرخه کاتالیتیکی اکسیداسیون سوبستراهای منوفنل و دی فنل به اورتو کینون ها توسط آنزیم تیروزیناز در حضور

اکسیژن مولکولی

۵-۱ نمودار دز پاسخ در مهار آنزیمی

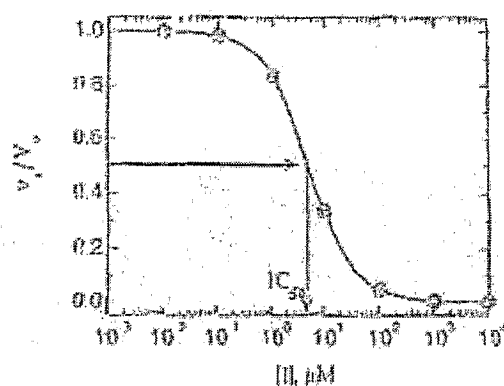
نمودار تغییرات فعالیت آنزیمی در غلظت ثابت سوبسترا در برابر لگاریتم غلظت‌های مختلف مهارکننده، نمودار دز- پاسخ نامیده می

شود. این نمودار نوعی از ایزوترم های langmuir محسوب می شود. غلظتی از مهارکننده که در آن میزان مهارکنندگی به ۵۰٪

می رسد تحت عنوان IC_{50} نامیده می شود. معادله اثر غلظت‌های مختلف مهارکننده بر سرعت آنزیمی نیز همانند معادله Langmuir است:

$$\frac{V_i}{V_0} = \frac{1}{1 + [I] / IC_{50}}$$

V_i سرعت اولیه آنزیمی در حضور مهارکننده با غلظت $[I]$ و V_0 سرعت اولیه در عدم حضور مهارکننده است. از نمودار دز - پاسخ برای مقایسه مهارکننده های مختلف و رفتار آنزیم در حضور آنها استفاده می شود. در صنعت داروسازی به منظور اثبات عملکرد صحیح یک دارو هزاران ترکیب با پتانسیل های مهارتی متفاوت برای یک آنزیم خاص غربالگری می شوند. این ترکیبات IC_{50} متفاوت دارند و بدون نیاز به شناخت ساختاری با رسم نمودار دز - پاسخ می توان به IC_{50} آنها پی برد. بنابراین IC_{50} پارامتر عملی مفیدی در بررسی پتانسیل مهارتی بازدارنده های مختلف محسوب می شوند [۱].



شکل ۱-۴ نمودار دز پاسخ آنزیمی

۱-۶ فتوکرومیسم^۱

پدیده ای است که در آن تغییر رنگ بین دو حالت فعال و غیر فعال مشاهده می شود. فعالسازی توسط تابش انجام می شود و منبع تابش نور فرابنفش (UV)، نور مرئی^۲، زیر قرمز^۳، نور خورشید، نور یک لامپ جیوه ای یا یک لامپ گزنونی است. بیش از یک قرن است که پدیده فتوکرومیسم کشف شده است ولی تا سال ۱۹۵۰ کمتر مورد توجه دانشمندان بوده و از سال ۱۹۵۵ به بعد توجه بسیاری از دانشمندان از جمله شیمیدانان را به خود جلب کرده است. ترکیبات فتوکرومیک آلی از نقطه نظر عملی و تحقیقاتی به دلیل توانایی شان در کاربردهای گوناگون مورد توجه ویژه ای قرار گرفته اند [۲۲].

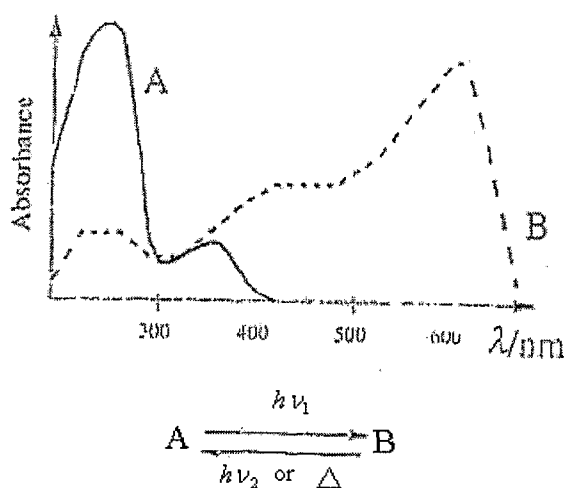
^۱ Photochromism

^۲ Visible

^۳ Infrared

۷-۱ تعریف فتوکرومیسم

فتوکرومیسم به عنوان یک پسونده به معنی تبدیل برگشت پذیر رنگ یا تبدیل برگشت پذیر سایر خواص فیزیکی است. تبدیل برگشت پذیر رنگ یک گونه شیمیایی بین دو حالت دارای طیف های جذبی مجزا را فتوکرومیسم می نامند. اولین نمونه های پدیده فتوکرومیسم در اواخر قرن نوزدهم در کمپلکس های آلی فلزی و در مواد آلی کشف شد. ترکیبات فتوکرومیسم، موادی هستند که خواص فتوکرومیکی دارند. هنگامی که یک ماده فتوکرومیسم در مقابل منبعی از تابش دارای پرتوهای UV قرار گیرد رنگ اصلی آن تغییر می کند. با حذف تابش UV، مثل قرار دادن ترکیب در جای تاریک، در یک دوره زمانی رنگ کم کم محو شده و رنگ ترکیب دوباره به حالت اصلی اش بر می گردد. در واکنش فتوکرومیسم، فوتون سبب ایجاد واکنش ایزومری شدن نور شیمیایی^۱ می شود. که طی این ایزومری شدن رنگ ایزومرها تغییر می کند و در نتیجه ترکیب در دو حالت ایزومری مختلف (B, A) دارای دو طیف جذبی متفاوت A و B است شکل (۵-۱).



شکل ۵-۱ طیف های جذبی دو ایزومر فتوکرومیسم A و B و شمای کلی فتوکرومیسم آنها

با توجه به شکل ۵-۱، ایزومر پایدار A بر اثر تابش UV به ایزومر B تبدیل می شود. واکنش برگشت به صورت گرمایی

(ترکیبات فتوکرومیسم دار نوع T) و یا نورشیمیایی (ترکیبات فتوکرومیسم دار نوع P) رخ می دهد [۲۷-۲۳].

۸-۱ کاربرد ترکیبات فتوکرومیسم

^۱ Photochemical

رفتار فتوکرومیک بدین دلیل است که ترکیبات فتوکرومیک در دو حالت با آرایش مولکولی یا الکترونی متفاوت وجود دارند که این دو حالت طیف های جذبی متفاوتی دارند. در طی فتوایزومریزاسیون، علاوه بر تغییر طیف جذبی، خصوصیات فیزیکی و شیمیایی از قبیل ثابت دی الکتریک، ساختار هندسی، ضریب شکست، ویسکوزیته، پتانسیل اکسایش-کاهش و غیره تغییر می یابند. این خواص ترکیبات فتوکرومیک باعث می شود که از آنها در ساختن لنزهای چشمی و آرایشی، کریستال های مایع، وسایل الکترونی نوری^۱ مانند حافظه ها و سوئیچ های نوری، ذخیره سازی نوری داده ها^۲ و غیره استفاده شود [۲۸-۳۴].

۹-۱ بازشیف

بازشیف^۳ یا آزومتین محتوی پیوند دوگانه مابین نیتروژن آمین و کربن گروه کربونیل است. از واکنش آمین های نوع اول (RNH_2 یا $ArNH_2$) با آلدهیدها و کتون ها، بازهای شیف متنوع تولید می شود. این واکنش طی دو مرحله انجام و با افزایش هسته دوستی به آلدئید و یا کتون شروع می شود. در مرحله اول واکنش، آمین به گروه کربونیل اضافه شده و گونه ای به نام کریبنول آمین تولید می کند که با از دست دادن آب به N -آلکیل یا N -آریل ایمین استخلاف شده تبدیل می شود [۳۵-۳۶].

۱۰-۱ مکانیسم سنتز بازشیف

واکنش کلی به صورت زیر می باشد:

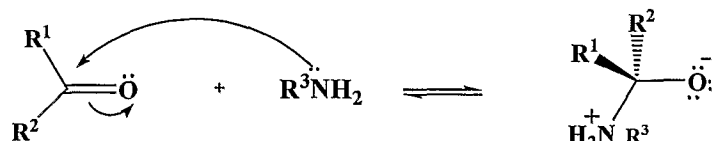


شکل ۶-۱

R^1 ، R^2 و R^3 ممکن است گروه آریل یا آلکیل باشد. بازهای شیفی که محتوی استخلاف آریل هستند اساساً پایدارند و به

سهولت سنتز می شوند. سنتز بازهای شیف طی ۵ مرحله صورت می گیرد.

مرحله (۱): نیتروژن آمین به عنوان هسته دوست به گروه کریبنول حمله می کند.



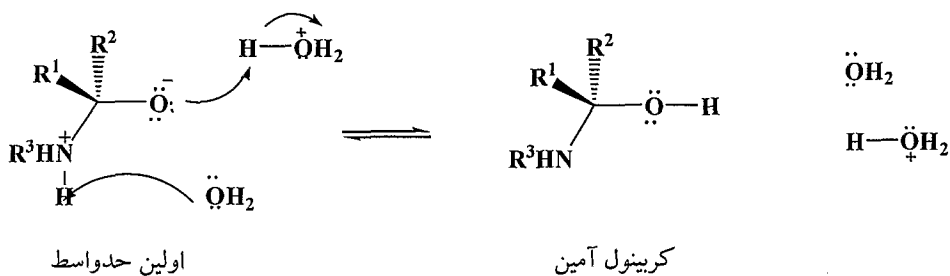
اولین حدواسط

^۱ Optoelectronic

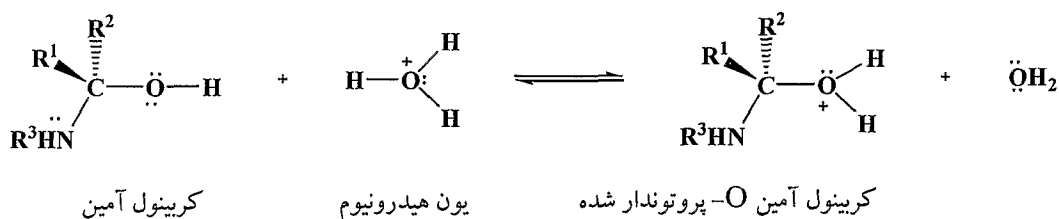
^۲ Optical data storage

^۳ Schiff base

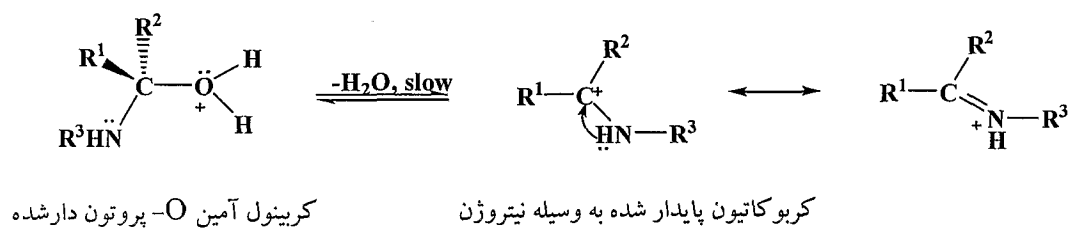
مرحله (۲): انتقال پروتون از حلال به حدواسط صورت می گیرد.



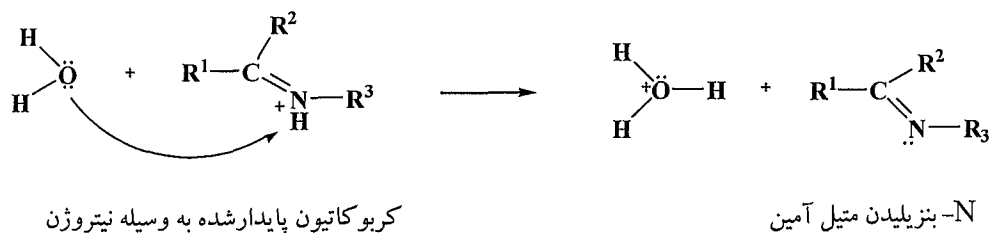
مرحله (۳): آبدگیری با پروتون دار شدن کرینول آمین روی اکسیژن شروع می شود.



مرحله (۴): کرینول آمین پروتون دار شده، آب از دست می دهد.



مرحله (۵): با انتقال پروتون به حلال، ایمین مورد نظر تولید می شود.



شکل ۱-۷ مکانیسم سنتز باز شیف