

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه مازندران

دانشکده شیمی

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی

عنوان:

احیای انانتیوگزین کتون‌های نامتقارن با استفاده از زیست کاتالیزگرها نظیر

ریشه‌ی گیاه هویج

اساتید راهنما:

دکتر رحمان حسین زاده

دکتر مریم مهاجرانی

استاد مشاور:

دکتر موسی قائمی

نام دانشجو:

سکینه مسگر

اسفند ۹۰

سپاس بی‌کران پروردگار بیکتار که هستی‌مان بخشد و به طریق علم و دانش رهنمونان شد و به بهنیشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه‌چینی از علم و معرفت را روزی‌ان ساخت.

الکون که به لطف و عنایت خداوند متعال این رساله به پایان رسیده است بر خود لازم می‌دانم که از زحمات و راهبانی‌های تمام عزیزانی که در این مسیر یاری ام نموده اند صمیمانه قدردانی نمایم.

از اساتید راهبانی عزیزم آقای دکتر رحمان حسین زاده و خانم دکتر مریم مهاجرانی که با صبر و حوصله مراد کرد آوری و تدوین این پایان نامه یاری نمودند سپاسگزارم. امیدوارم شمع وجود این دو عزیز بهواره راهبانی دانشجویان متعدد این راه باشد.

همچنین از اساتید مشاور محترم آقای دکتر موسی قائمی که مستقبل زحمات فراوانی در راستای این پروژه شدند کمال تشکر را دارم.

از اساتید محترم داور خانم دکتر سلیمه اصغری و آقای دکتر یعقوب صرافانی که زحمت تقد و دآوری این پروژه را تقبل نمودند نیز تشکر می‌کنم.

تقدیم به:

تقدیم بابوسه بردستان پدرم او که دستانش بوی زحمت، چشانش رنگ محنتی اما صدایش رنگ زندگیست. به او که نمی دانم از بزرگی اش بگویم یا مردانگی، سخاوت،

سکوت، مهربانی...

پدرم دستان، چشانت و صدایت را عاشقانه دوست دارم.

تقدیم به مادر عزیزتر از جانم

او که معنای بی بدیل محبت است، مادرم، هستی ام ز هستی توست تا، هستم و هستی دارم دوست.

تقدیم به خواهران خوبم

آن ها که سگفتن گل وجودشان آرزویم است.

تقدیم به تمام آزاد مردانی که نیک می اندیشد و عقل و منطق را پیشه می خود نموده و جز رضای الهی و پیشرفت و سعادت جامعه مدنی ندارند. دانشمندان، بزرگان و جوانمردانی که

جان و مال خود را در حفظ و اعمالی این مرز و بوم فدا نموده و می نمایند.

فهرست مطالب:

فصل اول	۲
مقدمه و تئوری	۲
۱-۱- روش های تهیهی الکل های کایرال	۳
۱-۱-۱- سنتز الکل های کایرال با استفاده از معرف های سنتزی همچون کمپلکس های فلزی	۴
۱-۱-۲- سنتز الکل های کایرال با استفاده از زیست کاتالیزورها	۸
۱-۱-۳- مقدمه ای بر آنزیم ها	۹
۱-۱-۳-۱- انواع آنزیم ها	۱۱
۱-۱-۳-۱-۱- اکسیدو-ردوکتازها	۱۱
۱-۱-۳-۱-۲- ترانسفرازها	۱۲
۱-۱-۳-۱-۳- هیدرولازها	۱۳
۱-۱-۳-۱-۴- لیازها	۱۳
۱-۱-۳-۱-۵- ایزومرازها	۱۴
۱-۱-۳-۱-۶- لیگازها	۱۴
۱-۱-۴- آنزیم های خالص شده به عنوان زیست کاتالیزگر	۱۵
۱-۱-۵- آنزیم ها و میکروارگانیسم های تثبیت شده به عنوان زیست کاتالیزگر	۱۷
۱-۱-۶- باکتری ها به عنوان زیست کاتالیزگر	۱۹
۱-۱-۷- مخمرها به عنوان زیست کاتالیزگر	۲۱
۱-۱-۸- گیاهان به عنوان زیست کاتالیزگر	۲۳
۱-۲- هدف از تحقیق	۲۶
فصل دوم	۳۰
بخش تجربی	۳۰
۱-۲- مواد و حلال های مورد استفاده	۳۰
۲-۲- دستگاه ها و لوازم مورد استفاده	۳۰
بخش اول	۳۱
۳-۲- احیای مشتقات فلوئوردار استوفنون	۳۱
۲-۳-۱- روش کار عمومی برای تهیهی الکل های کایرال	۳۱

۳۲.....	۲-۳-۱-۱-تهیه ی ۱-فنیل اتانول (۱).....
۳۲.....	۲-۳-۱-۲-تهیه ی ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۲).....
۳۳.....	۲-۳-۱-۳-تهیه ی ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۳).....
۳۴.....	۲-۳-۱-۴-تهیه ی ۴'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۴).....
۳۵.....	۲-۳-۱-۵-تهیه ی ۲'،۴'-دی-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۵).....
۳۶.....	۲-۳-۱-۶-تهیه ی ۲'،۶'-دی-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۶).....
۳۷.....	۲-۳-۱-۷-تهیه ی ۱'،۲'،۳'،۴'،۵'-پنتافلوئورو-۱-فنیل اتانول (۷).....
۳۸.....	بخش دوم.....
۳۸.....	۲-۴-۱-احیای مشتقات استونفتون.....
۳۸.....	۲-۴-۱-روش کار عمومی.....
۳۸.....	۲-۴-۱-۱-تهیه ی ۱-نفتیل اتانول (۸).....
۳۹.....	۲-۴-۱-۲-تهیه ی ۲-نفتیل اتانول (۹).....
۴۱.....	بخش سوم.....
۴۱.....	۲-۵-۱-اندازه گیری چرخش نوری با دستگاه پلاریمتر.....
۴۱.....	۲-۵-۱-۱-اندازه گیری چرخش نوری ۱-فنیل اتانول (۱).....
۴۱.....	۲-۵-۲-اندازه گیری چرخش نوری ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول.....
۴۲.....	۲-۵-۳-اندازه گیری چرخش نوری ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول.....
۴۲.....	۲-۵-۴-اندازه گیری چرخش نوری ۴'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول.....
۴۲.....	۲-۵-۵-اندازه گیری چرخش نوری ۲'،۴'-دی-فلوئورو-۱-فنیل اتانول.....
۴۳.....	۲-۵-۶-اندازه گیری چرخش نوری ۲'،۶'-دی-فلوئورو-۱-فنیل اتانول.....
۴۳.....	۲-۵-۷-اندازه گیری چرخش نوری ۱'،۲'،۳'،۴'،۵'-پنتافلوئورو-۱-فنیل اتانول.....
۴۴.....	۲-۵-۸-اندازه گیری چرخش نوری ۱-نفتیل اتانول (۸).....
۴۴.....	۲-۵-۹-اندازه گیری چرخش نوری ۲-نفتیل اتانول (۹).....
۴۶.....	فصل سوم.....
۴۶.....	بحث و نتیجه گیری.....
۴۷.....	۳-۱- مکانیسم واکنش تهیه ی الکل های کایرال در حضور زیست کاتالیزگرهای گیاهی.....
۴۸.....	بخش اول.....

۴۸.....	۲-۳-تهیه‌ی مشتقات فلوئوردار فنیل اتانول.....
۵۱.....	۱-۲-۳- بررسی ویژگی‌های طیفی مشتقات ۱-فنیل اتانول.....
۵۵.....	۲-۲-۳-تهیه و شناسایی ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۲).....
۵۶.....	۳-۲-۳-تهیه و شناسایی ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۳).....
۵۷.....	۴-۲-۳-تهیه و شناسایی ۴-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۴).....
۵۷.....	۵-۲-۳-تهیه و شناسایی ۲'،۴'-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۵).....
۵۸.....	۶-۲-۳-تهیه و شناسایی ۲'،۶'-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۶).....
۵۹.....	۷-۲-۳-تهیه و شناسایی ۱'،۲'،۳'،۴'،۵'-پنتاfluئورو-۱-فنیل اتانول (۷).....
۶۰.....	۳-۳- اندازه‌گیری چرخش نوری مشتقات ۱-فنیل اتانول با پلاریومتر.....
۶۲.....	۴-۳-بررسی نتایج HPLC مشتقات ۱-فنیل اتانول.....
۶۴.....	بخش دوم.....
۶۴.....	۵-۳-تهیه‌ی مشتقات نفتیل اتانول.....
۶۷.....	۱-۵-۳- بررسی ویژگی‌های طیفی مشتقات ۱-نفتیل اتانول.....
۶۸.....	۶-۳- اندازه‌گیری چرخش نوری ۱و ۲-نفتیل اتانول با پلاریومتر.....
۶۹.....	۷-۳- نتیجه گیری کلی.....
۷۰.....	۸-۳- پیشنهاداتی برای کارهای آینده.....
۷۱.....	فصل چهارم.....
۷۱.....	منابع و مراجع.....
۷۷.....	فصل پنجم.....
۷۸.....	۵-۱-طیف‌ها.....

فهرست شکل‌ها:

- شکل ۱-۱: ساختار گسترده‌ی داروی ازیتیمیب، کاهنده‌ی کلسترول خون..... ۲
- شکل ۲-۱: R و S-فنیل‌افرین نمونه‌ای از داروهای تهیه شده از الکل‌های کایرال..... ۳
- شکل ۳-۱: ساختار گسترده‌ی کمپلکس فلزی روتنیوم و ساماریوم دیدید، جهت سنتز الکل‌های کایرال..... ۵
- شکل ۴-۱: مثالی از ساختار سه بعدی آنزیم تریپسین..... ۱۱
- شکل ۶-۱: نمونه‌ای از آنزیم‌های تثبیت‌شده بر روی ستون..... ۱۸
- شکل ۱-۳: احیای انانتیوگزین کتون‌ها بر اساس قانون پرلوگ..... ۴۷
- شکل ۲-۳: ساختار گسترده استوفنون‌های مورد استفاده برای تهیه‌ی ۱-فنیل‌تانول‌ها..... ۴۸
- شکل ۳-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ناحیه‌ی آلیفاتیک ۱-فنیل‌تانول (طیف ۱)..... ۵۲
- شکل ۴-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ناحیه‌ی طیفی مربوط به تبدیل کربن پروکایرال کربونیل به کایرال الکلی (طیف ۱)..... ۵۳
- شکل ۵-۳: طیف $^{13}\text{C NMR}$ ناحیه‌ی مربوط به کربن متصل به اتم فلوئور در ترکیب ۳'-فلوئور-۱-فنیل‌تانول (طیف ۳)..... ۵۴
- شکل ۶-۳: طیف $^{19}\text{F NMR}$ ناحیه‌ی طیفی مربوط به اتم فلوئور در ترکیب ۲'-فلوئور-۱-فنیل‌تانول (طیف ۲)..... ۵۵
- شکل ۷-۳: طیف HPLC مربوط به ترکیب ۴'-فلوئور-۱-فنیل‌تانول..... ۶۴
- شکل ۸-۳: طیف $^1\text{H NMR}$ ناحیه‌ی آروماتیک مربوط به ترکیب ۱-نفتیل‌تانول..... ۶۸

- شمای ۱-۱: واکنش احیای ۱-فنیل-پروپان-۱-اون بوسیله کمپلکس فلزی روتنیوم (II) (۱a) ۵
- شمای ۲-۱: واکنش احیای ۴-متوکسی-استوفنون بوسیله کمپلکس فلزی روتنیوم (II) (۱a) ۶
- شمای ۳-۱: واکنش تهیهی ۴-کلرو-۱-فنیل اتانول بوسیله کمپلکس فلزی ساماریوم دیدید ۶
- شمای ۴-۱: واکنش تهیهی ۱-فنیل اتانول بوسیله کمپلکس فلزی ساماریوم دیدید ۷
- شمای ۵-۱: واکنش تهیهی مشتق تارتاریک اسید بورونات استر به عنوان معرف احیایی ۷
- شمای ۶-۱: واکنش احیای ایندانون در مجاورت معرف تارتاریک اسید بورونات استر به همراه لیتیم بور هیدرید ۷
- شمای ۷-۱: مکانیسم احیای کتون‌های پروکایرال با گذر از حدواسط آسیلوکسی بورو هیدرید ۸
- شمای ۸-۱: اکسیداسیون آنزیمی ۴-دی‌هیدروکسی فنیل آلانین ۱۲
- شمای ۹-۱: واکنش تهیهی گلوکز-۶-فسفات از گلوکز و تبدیل استیل فسفات به استیک اسید در مجاورت آنزیم ترانسفراز ۱۳
- شمای ۱۰-۱: هیدرولیز مشتق استری یک آمینوآسید بوسیله کیموتریپسین ۱۳
- شمای ۱۱-۱: سنتز آنزیمی (S)-مالیک اسید ۱۴
- شمای ۱۲-۱: ایزومریزاسیون گلوکز-۶-فسفات بوسیله گلوکز-۶-فسفات ایزومراز ۱۴
- شمای ۱۳-۱: تبدیل L-آسپاراتات به L-آسپاراژین بوسیله آنزیم آسپاراتات آمونیا لیگاز ۱۵
- شکل ۵-۱: مکانیسم بازیابی کوفاکتور در نتیجهی یک واکنش زیستی ۱۶
- شمای ۱۴-۱: واکنش احیای مشتق آلکیل متیل-۲-کلروآکریلات در مجاورت آنزیم خالص شدهی انوات ردوکتاز ۱۶
- شمای ۱۵-۱: واکنش احیای فنوکسی استون در مجاورت آنزیم خالص شدهی الکل دهیدروژناز ۱۷
- شمای ۱۶-۱: واکنش احیایی در مجاورت آنزیم خالص شدهی فنیل استالدهید ردوکتاز ۱۷
- شمای ۱۷-۱: واکنش احیای β -کتواستر در مجاورت مخمر نان تثبیت شده بر روی کلسیم آلزینات ۱۹
- شمای ۱۸-۱: واکنش احیای ۱-استونفتون در مجاورت آنزیم تثبیت شدهی ژئوتریکام کاندیدام ۱۹
- شمای ۱۹-۱: واکنش احیای کاروون در مجاورت باکتری پسودوموناس پاتیدا و آسی نتو باکتر لوفی ۲۰
- شمای ۲۰-۱: واکنش احیای HPMAE در مجاورت آنزیم آمینوالکل دهیدروژناز بدست آمده از باکتری رودوکوکوس اریتروپولیس ۲۱
- شمای ۲۱-۱: واکنش احیای مشتق ترشری بوتیل سیکلو هگزانون توسط باکتری سراتیا روبیدا ۲۱
- شمای ۲۲-۱: واکنش احیای β -کتواستر بوسیله مخمر نان ۲۲
- شمای ۲۳-۱: واکنش احیای اتیل بنزویل فرمات بوسیله مخمر نان ۲۳
- شمای ۲۴-۱: واکنش تهیهی β -هیدروکسی استر بوسیله کتواستر ردوکتاز مخمر ۲۳

- شمای ۱-۲۵: واکنش احیای مشتقات بنزوفنون در مجاورت گیاه انگور..... ۲۴
- شمای ۱-۲۶: واکنش احیای کتون حلقوی آلیفاتیک در مجاورت گیاه مانیهوت..... ۲۵
- شمای ۱-۲۷: احیای ترا هیدروپیران-۴-ان بوسیله ریشه-ی گیاه هویج..... ۲۶
- شمای ۱-۲۸: احیای پیریدیل اتانول توسط ریشه-ی گیاه هویج..... ۲۶
- شمای ۱-۲۹: واکنش احیای مشتق کربوکسیلیک استر بوسیله ریشه-ی گیاه هویج..... ۲۷
- شمای ۳-۱: مکانیسم واکنش احیای زیستی کتون‌ها بوسیله زیست کاتالیزگرها..... ۴۷
- شمای ۳-۲: واکنش احیای زیستی مشتقات استوفنون..... ۴۸
- شمای ۳-۳: واکنش تهیه ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۲) در حضور گیاه هویج..... ۵۵
- شمای ۳-۴: واکنش تهیه ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۳) در حضور گیاه هویج..... ۵۶
- شمای ۳-۵: واکنش تهیه ۴'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول (۴) در حضور گیاه هویج..... ۵۷
- شمای ۳-۶: واکنش تهیه ۴',۲'-دیفلوئورو-۱-فنیل اتانول (۵) در حضور گیاه هویج..... ۵۷
- شمای ۳-۷: واکنش تهیه ۶',۲'-دیفلوئورو-۱-فنیل اتانول (۶) در حضور گیاه هویج..... ۵۸
- شمای ۳-۸: واکنش تهیه ۱',۲',۳',۴',۵'-پنتاfluئورو-۱-فنیل اتانول (۷) در حضور گیاه هویج..... ۵۹
- شمای ۳-۹: واکنش احیای زیستی ۱-استونفتون بوسیله زیست کاتالیزگرهای گیاهی..... ۶۴
- شمای ۳-۱۰: واکنش احیای زیستی ۲-استونفتون بوسیله زیست کاتالیزگرهای گیاهی..... ۶۵

فهرست جداول:

- جدول ۱-۳: داده های تجربی واکنش احیایی مشتقات استوفنون ۴۹
- جدول ۲-۳: داده های چرخش نوری مشتقات ۱-فنیل اتانول ۶۱
- جدول ۳-۳: داده های HPLC مشتقات ۱-فنیل اتانول ۶۳
- جدول ۴-۳: احیای ۱-استونفتون با زیست کاتالیزگرهای گیاهی مختلف ۶۶
- جدول ۵-۳: احیای ۲-استونفتون با زیست کاتالیزگرهای گیاهی مختلف ۶۶
- جدول ۶-۳: داده های چرخش نوری نفنیل اتانول ها ۶۹

- شکل (۱-۵) الف: طیف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۱-فنیل اتانول ۷۸
- شکل (۱-۵) ب: طیف $^1\text{H NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۱-فنیل اتانول ۷۸
- شکل (۱-۵) پ: طیف HPLC (Chiracel OD column, flow rate of 0.5 mL/min) ۱-فنیل اتانول ۷۹
- شکل (۲-۵) الف: طیف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۰
- شکل (۲-۵) ب: طیف پهن شده $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۰
- شکل (۲-۵) پ: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۱
- شکل (۲-۵) ت: طیف $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۱
- شکل (۲-۵) ث: طیف HPLC (Chiracel OD column, flow rate of 0.5 mL/min) ۲'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۲
- شکل (۳-۵) الف: طیف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۳
- شکل (۳-۵) ب: طیف پهن شده $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۳
- شکل (۳-۵) پ: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۴
- شکل (۳-۵) ت: طیف پهن شده $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۴
- شکل (۳-۵) پ: طیف $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۵
- شکل (۳-۵) ت: طیف پهن شده $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۵
- شکل (۳-۵) ث: طیف HPLC (Chiracel OD column, flow rate of 0.5 mL/min) ۳'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۶
- شکل (۴-۵) الف: طیف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۴'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۷
- شکل (۴-۵) ب: طیف پهن شده $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۴'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۷
- شکل (۴-۵) پ: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۴'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۸
- شکل (۴-۵) ت: طیف $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) ۴'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۸
- شکل (۴-۵) ث: طیف HPLC (Chiracel OD column, flow rate of 0.5 mL/min) ۴'-فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۸۹
- شکل (۵-۵) الف: طیف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۴',۲'-دی‌فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۰
- شکل (۵-۵) ب: طیف پهن شده $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۴',۲'-دی‌فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۰
- شکل (۵-۵) پ: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۴',۲'-دی‌فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۱
- شکل (۵-۵) ت: طیف پهن شده $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۴',۲'-دی‌فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۱
- شکل (۵-۵) ث: طیف $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) ۴',۲'-دی‌فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۲
- شکل (۵-۵) ج: طیف پهن شده $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) ۴',۲'-دی‌فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۲

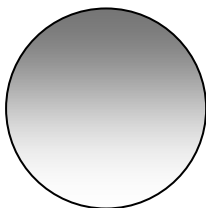
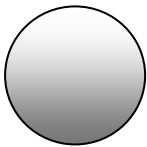
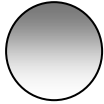
- شکل (۵-۵) ج: طیف HPLC (Chiracel OD column, flow rate of 0.5 mL/min) ۲،۴-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۳
- شکل (۶-۵) الف: طیف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۲،۶-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۴
- شکل (۶-۵) ب: طیف پهن شده $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۲،۶-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۴
- شکل (۶-۵) پ: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۲،۶-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۵
- شکل (۶-۵) ت: طیف پهن شده $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۲،۶-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۵
- شکل (۶-۵) ث: طیف $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) ۲،۶-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۶
- شکل (۶-۵) ج: طیف HPLC (Chiracel OD column, flow rate of 0.5 mL/min) ۲،۶-دی فلوئورو-۱-فنیل اتانول ۹۶
- شکل (۷-۵) ب: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۱،۲،۳،۴،۵-پنتاfluورو-۱-فنیل اتانول ۹۷
- شکل (۷-۵) ب: طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۱،۲،۳،۴،۵-پنتاfluورو-۱-فنیل اتانول ۹۷
- شکل (۷-۵) پ: طیف $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) ۱،۲،۳،۴،۵-پنتاfluورو-۱-فنیل اتانول ۹۸
- شکل (۷-۵) ت: طیف HPLC (Chiracel OD column, flow rate of 0.5 mL/min) ۱،۲،۳،۴،۵-پنتاfluورو-۱-فنیل - اتانول ۹۸
- شکل (۸-۵) الف: طیف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۱-نفتیل اتانول ۹۹
- شکل (۸-۵): طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۱-نفتیل اتانول ۹۹
- شکل (۹-۵): طیف $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ۲-نفتیل اتانول ۱۰۰
- شکل (۹-۵): طیف $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) ۲-نفتیل اتانول ۱۰۰

چکیده

الکل‌های کایرال کاربرد گسترده‌ای در تهیه داروها، طعم‌دهنده‌ها، پیگمان‌ها و همچنین مواد مورد استفاده در صنایع کشاورزی دارند. احیای نامتقارن کتون‌های پروکایرال بوسیله روش‌های زیستی یکی از شیوه‌های مؤثر و ساده برای تهیه این الکل‌هاست. در بین شیوه‌های زیستی استفاده از بافت‌های گیاهی مختلف به عنوان زیست کاتالیزگر بسیار مفید است. بدلیل اهمیت الکل‌های کایرال فلوتورداد در شیمی دارویی، احیای انانتیوگزین گروه کربونیل در فلوتورو استوفنون با استفاده از ریشه‌ی گیاه هویج خرد شده انجام شده است. آریل الکل‌های فلوتور دار در موقعیت اورتو، متا، پارا و پر فلوتورداد با راندمان بیش از ۹۰ درصد و خلوص انانتیومری تا ۱۰۰ درصد بدست آمدند. به علاوه استونفتون‌ها با استفاده از بافت‌های گیاهی مختلف نظیر هویج، کاکتوس، سیب‌زمینی، خیار، گوجه‌فرنگی و پیاز احیا شدند. در بین این گیاهان هویج و کاکتوس بیشترین فعالیت را از خود نشان دادند.

ساختار محصولات با استفاده از طیف‌بین ^1H , ^{13}C و ^{19}F NMR تعیین گردید. پیکربندی محصولات با استفاده از علامت چرخش ویژه مشخص شد. مخلوط انانتیومری محصولات با استفاده از دستگاه HPLC مجهز به ستون کایرال تعیین گردید.

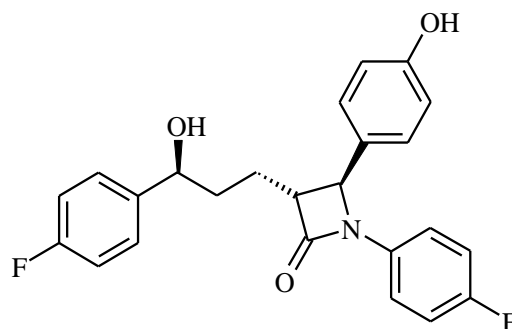
کلید واژه: زیست کاتالیزگر، استوفنون، استونفتون، خلوص انانتیومری



فصل اول

مقدمه و تئوری

الکل‌های کایرال و مشتقات آن‌ها ترکیبات بسیار مهمی به شمار می‌آیند. چرا که این ترکیبات نه تنها کاربردهای فراوانی در زمینه‌ی کشاورزی و تولید طعم‌دهنده‌ها و پیگمان‌ها دارند [۱] بلکه حدواسط‌های بسیار مهم و پرکاربردی در سنتز بسیاری از ترکیبات دارویی می‌باشند. الکل‌های کایرال با استخلاف فلوئور نیز در صنایع داروسازی کاربرد گسترده‌ای دارند. یکی از داروهایی که با استفاده از این ترکیبات تهیه می‌شود، داروی ازیتیمیب^۱ است که برای کاهش کلسترول خون مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲]. ساختار گسترده‌ی این دارو در شکل ۱-۱ نشان داده شده است.

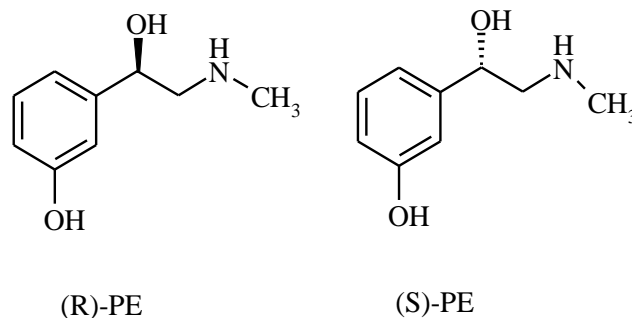


شکل ۱-۱: ساختار گسترده‌ی داروی ازیتیمیب، کاهنده‌ی کلسترول خون

^۱ ezetimibe

الکل‌های کایرال فلوئوردار بخصوص آریل فلوئوریدها همچنین به عنوان ردیاب پوزیترون در سی‌تی اسکن استفاده می‌شود [۳-۶] ضمن اینکه این ترکیبات حدواسط‌های چندمنظوره برای سنتز کریستال‌های مایع آنی‌فروالکترونیک می‌باشند که از آن‌ها برای ساخت صفحه‌ی نمایش‌گر با وضوح بالا در کامپیوتر و تلویزیون استفاده می‌شود [۷,۸].

فنیل‌افرین^۱ (PE) نمونه‌ی دیگری از ترکیبات الکی کایرال با خواص دارویی می‌باشد (شکل ۱-۲). این ترکیب ضد تحریکات عصبی و سمپاتیک بوده و کاربردهای فراوانی در پزشکی دارد مانند مقابله با فشار خون پایین. از فنیل‌افرین همچنین در قطره‌های چشمی برای گشاد کردن مردمک و برای رفع گرفتگی بینی نیز استفاده می‌شود [۹].



شکل ۱-۲: R و S-فنیل‌افرین نمونه‌ای از داروهای تهیه شده از الکل‌های کایرال

۱-۱- روش‌های تهیه‌ی الکل‌های کایرال

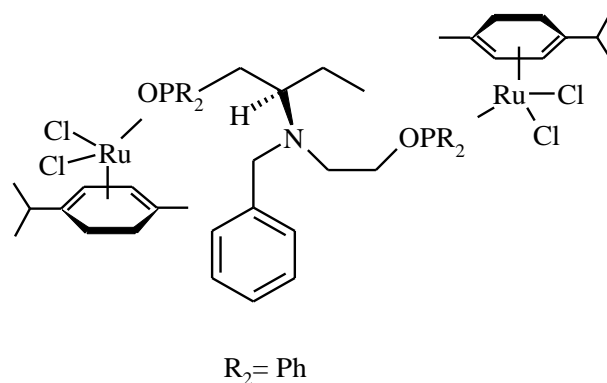
در سال‌های اخیر نیاز به داروهای فعال نوری در صنعت داروسازی افزایش یافته است. بنابراین تقاضا برای الکل‌های کایرال و ترکیبات خالص انانتیومری نیز افزایش یافته است. این الکل‌ها از مواد اولیه‌ی مختلف، تحت واکنش‌های متفاوت سنتز می‌شوند که یکی از این واکنش‌ها کاهش انانتیوگزین کتون‌های پروکایرال به شیوه‌های مختلف می‌باشد. [۱۰-۱۳]. تهیه‌ی الکل‌های کایرال از طریق سنتز نامتقارن کتون‌های پروکایرال مربوطه انجام می‌گیرد. این سنتزهای نامتقارن از طریق کاهنده‌های سنتزی و زیستی قابل

^۱Phenyl ephrin

انجام هستند. از جمله این معرفهای سنتزی می توان به معرفهای احیایی همچون سدیم بورهیدرید، لیتیم-آلومینیوم هیدرید و کمپلکسهای کایرال فلزات مختلفی نظیر رودیم، ایریدیم و روتنیوم اشاره کرد. از آنجاییکه کاربرد معرفهای سنتزی همراه با ایجاد آلودگی محیطی می باشد، امروزه زیست کاتالیزورها بطور گسترده‌ای جهت تهیهی الکل‌های کایرال مورد استفاده و توجه هستند.

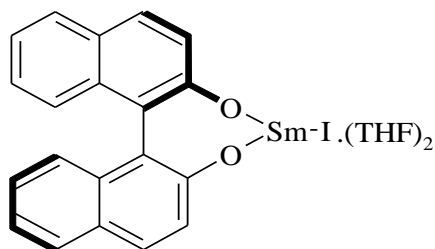
۱-۱-۱- سنتز الکل‌های کایرال با استفاده از معرفهای سنتزی همچون کمپلکس‌های فلزی

در سال‌های اخیر از کمپلکس‌های کایرال روتنیوم (II)، رودیم (I)، ایریدیوم (I) و ساماریوم به عنوان کاتالیزگر و از *iso*-PrOH/KOH یا HCOOH/Et₃N به عنوان منابع هیدریدی برای انتقال هیدروژن به کتون-ها و تهیهی الکل‌های کایرال استفاده می‌شود [۱۴,۱۵]. فلزات بکار رفته در تهیهی کمپلکس‌های کاهنده بسیار گران‌قیمت هستند ضمن اینکه نتایج بدست آمده نشان از خلوص انانتیومری و انتخابگری نسبتاً پایین این معرف‌ها دارد، برای مثال کمپلکس روتنیوم و ساماریوم دیده که در شکل ۱-۳ نشان داده شده است، برای احیای گروه کربونیل کتون‌های نامتقارن مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است. خلوص انانتیومری محصولات بدست آمده عموماً نسبتاً پایین می‌باشد.



μ -(2R)-2-بنزیل-((2-دیسیکلوهاگزانیل فسفانیل)اکسی)اتیل-آمینو بوتیل دیسیکلوهاگزانیل فسفینیتو-بیس [دی-

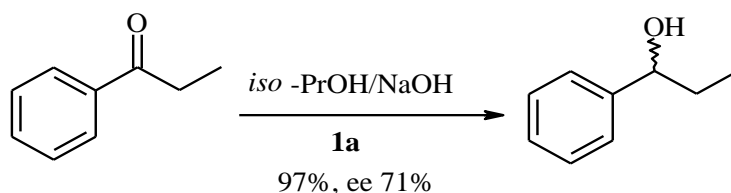
کلرو(η-ایزوپروپیل تولوئن) روتنیوم (II) (1a)



یدو-[(R)-1,1-بی-2,2-نفتوکساید] ساماریوم بیس تتراهیدروفوران (1b)

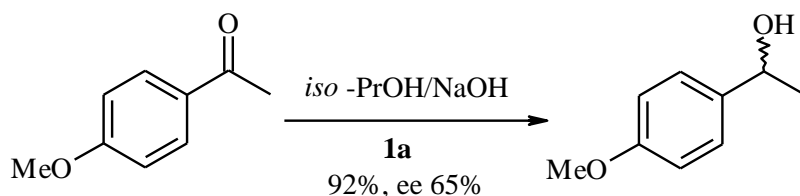
شکل ۱-۳: ساختار گسترده‌ی کمپلکس فلزی روتنیوم و ساماریوم دیدید جهت سنتز الکل‌های کایرال

در شمای ۱-۱ واکنش مربوط به کاهش گروه کربونیل ۱-فنیل-پروپان-۱-اون نشان داده شده است. در طی این واکنش یک یون هیدرید از ایزوپروپانول به گروه کربونیل منتقل می‌شود و در نهایت الکل کایرال مورد نظر بدست می‌آید. ایزوپروپانول در نتیجه‌ی این واکنش احیایی به استون اکسید می‌شود. با وجود بازده بالای واکنش مورد بررسی، خلوص نوری محصول تقریباً پایین است [۱۶].



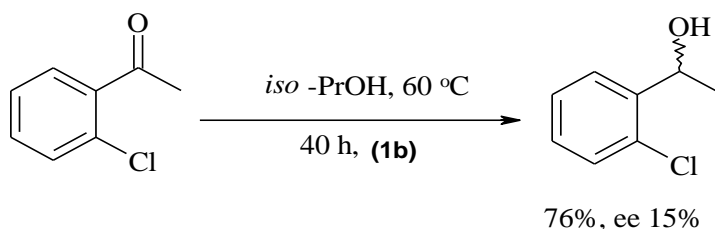
شمای ۱-۱: واکنش احیای ۱-فنیل-پروپان-۱-اون به وسیله کمپلکس فلزی روتنیوم (II) (1a)

واکنش احیای ۴-متوکسی-استوفنون در مجاورت کمپلکس فلزی روتنیوم (II) (1a) در شمای ۱-۲ نشان داده شده است. در اینجا نیز مشابه واکنش ۱-۱ فرآیند احیای گروه کربونیل با بازده بالا ولی با خلوص نوری پایین انجام شده است. این نتایج نشان از انتخابگری پایین معرف فلزی مورد نظر دارد [۱۷].



شمای ۱-۲: واکنش احیای ۴-متوکسی-استوفنون به وسیله کمپلکس فلزی روتنیوم (II) (1a)

همانطوریکه در شمای ۱-۳ نشان داده شده است از کمپلکس فلزی ساماریوم یدید (1b) برای احیای انانتیوگزین ۴-کلرو استوفنون استفاده شد. این واکنش در زمان نسبتاً بالا انجام گرفت. قابل توجه است که محصول بدست آمده بازده و بویژه خلوص نوری مطلوبی را بدست نداده است [۱۸].



شمای ۱-۳: واکنش تهیه ۴-کلرو-۱-فنیل اتانول به وسیله کمپلکس فلزی ساماریوم یدید (1b)

ترکیب کتون دیگری که تحت واکنش احیای نامتقارن به وسیله کمپلکس فلزی ساماریوم یدید قرار گرفت، ۱-نفتون است. این واکنش طی ۷۲ ساعت در مجاورت منبع هیدریدی ایزوپروپانول تحت دمای ۶۰ °C انجام شد. همانطور که مشاهده می شود زمان واکنش بسیار بالا اما بازده و خلوص نوری محصول بسیار پایین است که گزینش پذیری بسیار اندک کاتالیزگر مورد استفاده را نشان می دهد [۱۹].