

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





دانشگاه پیام نور

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته شیمی معدنی

دانشکده علوم

گروه علمی شیمی

اکسایش شبه‌حیاتی مشتقات ایمیدازولین به ایمیدازول‌های مربوطه به وسیله  
سدیم پریدات در حضور کاتالیست‌های همگن منگنزپورفیرین

استاد راهنما:

دکتر هادی کارگر

استاد مشاور:

دکتر مجید مقدم

نگارش:

ایمان نامنی

مهرماه ۱۳۸۹

## چکیده

متالوپورفیرین‌ها مدل‌های سنتزی از سیتوکروم P-450 هستند. متالوپورفیرین‌های سنتزی برای درک بهتر عملکرد آنزیم سیتوکروم P-450 به کار می‌روند اما نظریه فعالیت بالای آن‌ها در واکنش‌های شیمیایی، تلاش برای استفاده آن‌ها در صنعت رو به افزایش است.

ایمیدازول‌ها و ایمیدازولین‌ها دارای خواص و فعالیت بیولوژیکی مهمی نظیر خواص: ضدکلسترول، ضدسوخستگی، ضددیابت و ضد فشارخون می‌باشند. این ترکیبات همچنین به عنوان حدواسط در سنتز برخی از ترکیبات آلی و کاتالیست در بعضی از واکنش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در این تحقیق، کاتالیست‌های همگن، منگنز(III) تترافنیل پورفیرین  $[Mn(TPP)Cl]$  و منگنز(III) اکتابرموتترافنیل پورفیرین  $[Mn(Br_8TPP)Cl]$  تهیه شدند و سپس تأثیر هر کدام از این کاتالیست‌ها به طور جداگانه در واکنش‌های اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به وسیله اکسنده سدیم‌پریدات، در حلال‌های مختلف بررسی شد. همچنین تأثیر مقدار کاتالیست و نوع حلال برای هر کدام از کاتالیست‌های فوق به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت.

## فهرست مطالب

عنوان ..... صفحه

### فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- مقدمه ..... ۱
- ۲-۱- سیتوکروم‌ها ..... ۴
- ۳-۱- چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450 ..... ۷
- ۴-۱- پورفیرین‌ها و متالوپورفیرین‌ها ..... ۱۰
- ۱-۴-۱- پورفیرین‌های طبیعی ..... ۱۲
- ۱-۴-۱-۱- کلروفیل ..... ۱۲
- ۲-۴-۱-۱- ویتامین B<sub>12</sub> ..... ۱۲
- ۲-۴-۱- تأثیر گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون‌کشنده بر روی پورفیرین‌ها ..... ۱۴
- ۵-۱- بررسی خصوصیات طیفی پورفیرین‌ها و متالوپورفیرین‌ها ..... ۱۶
- ۱-۵-۱- طیف IR پورفیرین‌ها و متالوپورفیرین‌ها ..... ۱۶
- ۲-۵-۱- طیف UV-Vis پورفیرین‌ها و متالوپورفیرین‌ها ..... ۱۷
- ۶-۱- اکسایش شبه‌حیاتی با استفاده از سیستم‌های P-450 مصنوعی ..... ۱۸
- ۱-۶-۱- اهمیت مدل‌سازی آنزیم ..... ۱۸
- ۷-۱- بررسی اثر لیگاند محوری روی کارایی سیستم‌های کاتالیستی متالوپورفیرینی ..... ۲۵
- ۸-۱- بررسی اثر حلال بر روی عملکرد کاتالیستی پورفیرین‌های فلزی ..... ۲۷
- ۹-۱- بررسی اثراکسنده‌ها در واکنش‌های کاتالیستی پورفیرین‌های فلزی ..... ۲۸
- ۱۰-۱- کاربرد و اهمیت ایمیدازول‌ها و ایمیدازولین‌ها ..... ۲۹
- ۱۱-۱- مروری بر روش‌های سنتز ایمیدازولین‌ها ..... ۳۱
- ۱-۱۱-۱- واکنش دی‌آمین‌ها با نیتریل‌ها ..... ۳۱
- ۲-۱۱-۱- واکنش دی‌آمین‌ها با استرها ..... ۳۲

- ۳۲-۱۱-۳- واکنش دی آمین ها با کربوکسیلیک اسیدها.....
- ۳۳-۱۲-۱- مروری بر روش های سنتز ایمیدازول ها.....
- ۳۳-۱۲-۱- هیدروژن زدایی اکسایشی هوازی استخلاف های ۲-ایمیدازولین به وسیله کمپلکس روتنیوم  $[\text{RuCl}(\text{bby})(\text{tpy})][\text{PF}_6]$ .....
- ۳۳-۱۲-۲- واکنش اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله ترکیبات مختلفی از منگنز شامل  $\text{Mn(VII)}$ ،  $\text{Mn(IV)}$ ،  $\text{Mn(VI)}$ .....
- ۳۴-۱۲-۳- واکنش هیدروژن زدایی ۲-فنوکسی متیل ایمیدازولین.....
- ۳۵-۱۲-۴- استفاده از  $\text{KMnO}_4$ .....
- ۳۵-۱۲-۵- استفاده از  $\text{DMSO}$  و  $\text{Et}_3\text{N}$  در حضور اکزالیل کلرید.....
- ۳۶-۱۲-۶- استفاده از  $\text{DMSO}$  و شرایط رفلکس.....
- ۳۶-۱۲-۷- استفاده از کاتالیست  $\text{Zn-Al}_2\text{O}_3$ .....

### فصل دوم: بخش تجربی

- ۳۸-۱-۲- مواد و معرف های مورد استفاده.....
- ۳۹-۲-۲- دستگاه های مورد استفاده.....
- ۳۹-۱-۲-۲- طیف سنج رزونانس مغناطیس هسته (NMR).....
- ۳۹-۲-۲-۲- طیف سنج فرابنفش-مرئی (UV-Vis).....
- ۳۹-۲-۲-۳- طیف سنج زیرقرمز (IR).....
- ۳۹-۲-۲-۴- دستگاه نقطه ذوب (Melting Point).....
- ۴۰-۳-۲- جداسازی و شناسایی ترکیبات.....
- ۴۰-۴-۲- تهیه مواد اولیه و کاتالیست ها.....
- ۴۰-۱-۴-۲- سنتز و خالص سازی پورفیرین ها و متالوپورفیرین ها.....
- ۴۰-۱-۴-۲-۱- سنتز و خالص سازی مزو-تترافنیل پورفیرین ( $\text{H}_2\text{TPP}$ ).....
- ۴۱-۲-۴-۲- سنتز و خالص سازی مزو-تترافنیل پورفیریناتوروی  $[\text{Zn}(\text{TPP})]$ .....

- ۲-۴-۱-۳- سنتز و خالص سازی بتا-اکتابرومو ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰-تترافنیل پورفیریناتوروی  
 ۴۱.....[Zn(Br<sub>8</sub>TPP)]
- ۲-۴-۱-۴- سنتز و خالص سازی بتا-اکتابرومو ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰-تترافنیل پورفیریناتو  
 ۴۲.....[Mn(Br<sub>8</sub>TPP)Cl] منگنز(III) کلرید
- ۲-۴-۱-۵- سنتز و خالص سازی مزو-تترافنیل پورفیریناتو منگنز(III) کلرید [Mn(TPP)Cl]..... ۴۴
- ۲-۵-۱- اکسایش ایمیدازولین ها به ایمیدازول های مربوطه به وسیله سدیم پیریدات ..... ۴۶
- ۲-۵-۱- اکسایش ایمیدازولین ها به ایمیدازول های مربوطه به وسیله سدیم پیریدات در حضور  
 ۴۶..... [Mn(TPP)Cl] کاتالیست
- ۲-۵-۱-۱- روش کار عمومی برای اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در  
 ۴۶..... [Mn(TPP)Cl] حضور کاتالیست
- ۲-۵-۱-۲- بررسی مقدار کاتالیست در اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در  
 ۴۶..... [Mn(TPP)Cl] حضور کاتالیست
- ۲-۵-۱-۳- بررسی نوع حلال در اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در حضور  
 ۴۷..... [Mn(TPP)Cl] کاتالیست
- ۲-۵-۱-۴- بررسی اثر نسبت حلال در اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در  
 ۴۷..... [Mn(TPP)Cl] حضور کاتالیست
- ۲-۵-۲- اکسایش ایمیدازولین ها به ایمیدازول های مربوطه به وسیله سدیم پیریدات در حضور  
 ۴۸..... [Mn(Br<sub>8</sub>TPP)Cl] کاتالیست
- ۲-۵-۲-۱- روش کار عمومی برای اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در حضور  
 ۴۸..... [Mn(Br<sub>8</sub>TPP)Cl] کاتالیست
- ۲-۵-۲-۲- بررسی مقدار کاتالیست در اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در  
 ۴۸..... [Mn(Br<sub>8</sub>TPP)Cl] حضور کاتالیست
- ۲-۵-۲-۳- بررسی نوع حلال در اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در حضور  
 ۴۹..... [Mn(Br<sub>8</sub>TPP)Cl] کاتالیست

۲-۵-۲-۴- بررسی اثر نسبت حلال در اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست  $[Mn(Br_8TPP)Cl]$ ..... ۴۹

### فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری

۳-۱- مقدمه..... ۵۰

۳-۲- اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست  $[Mn(TPP)Cl]$ ..... ۵۱

۳-۲-۱- بررسی اثر مقدار کاتالیست در اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در

حضور کاتالیست  $[Mn(TPP)Cl]$ ..... ۵۳

۳-۲-۲- بررسی اثر نوع حلال در اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور

کاتالیست  $[Mn(TPP)Cl]$ ..... ۵۳

۳-۲-۳- بررسی اثر نسبت حلال در اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور

کاتالیست  $[Mn(TPP)Cl]$ ..... ۵۴

۳-۳- اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست  $[Mn(Br_8TPP)Cl]$ ..... ۵۵

۳-۳-۱- بررسی اثر مقدار کاتالیست در اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در

حضور کاتالیست  $[Mn(Br_8TPP)Cl]$ ..... ۵۷

۳-۳-۲- بررسی اثر نوع حلال در اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور

کاتالیست  $[Mn(Br_8TPP)Cl]$ ..... ۵۷

۳-۳-۳- بررسی اثر نسبت حلال در اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور

کاتالیست  $[Mn(Br_8TPP)Cl]$ ..... ۵۸

۳-۴- نتیجه‌گیری..... ۵۹

۳-۵- نقاط ذوب و داده‌های طیفی چند نمونه از ۲-ایمیدازول‌ها..... ۶۰

منابع و مأخذ..... ۶۷



## فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۳-۱- اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl]	۵۲
جدول ۲-۳- بررسی اثر مقدار کاتالیست در اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl]	۵۳
جدول ۳-۳- بررسی اثر نوع حلال در اکسایش ۲-فنیل‌ایمیدازولین به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl]	۵۴
جدول ۳-۴- بررسی اثر نسبت حلال در اکسایش ۲-فنیل‌ایمیدازولین به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست [Mn(TPP)Cl]	۵۵
جدول ۳-۵- اکسایش ۲-ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست [Mn(Br <sub>8</sub> TPP)Cl]	۵۶
جدول ۳-۶- بررسی اثر مقدار کاتالیست در اکسایش ایمیدازولین‌ها به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست [Mn(Br <sub>8</sub> TPP)Cl]	۵۷
جدول ۳-۷- بررسی اثر نوع حلال در اکسایش ۲-فنیل‌ایمیدازولین به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست [Mn(Br <sub>8</sub> TPP)Cl]	۵۸
جدول ۳-۸- بررسی اثر نسبت حلال در اکسایش ۲-فنیل‌ایمیدازولین به وسیله سدیم‌پیریدات در حضور کاتالیست [Mn(Br <sub>8</sub> TPP)Cl]	۵۹

## فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- ساختار پروتوپورفیرین IX و ساختار فروپروتوپورفیرین IX	۳
شکل ۱-۲- ساختار اکسی‌هموگلوبین و اکسی‌هموگلوبین	۴
شکل ۱-۳- انواع واکنش‌های سیتوکروم P-450	۷

- شکل ۱-۴- چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450..... ۹
- شکل ۱-۵- ساختار پورفین ..... ۱۰
- شکل ۱-۶- ساختار ویتامین B<sub>12</sub>..... ۱۳
- شکل ۱-۷- دو روش فلزدارشدن پورفیرین ها ..... ۱۵
- شکل ۱-۸- سری ایروینگ-ویلیامز ..... ۱۶
- شکل ۱-۹- ساختار یک پورفیرین سبدمانند..... ۲۱
- شکل ۱-۱۰-  $\pi$  دهنده گی ایمیدازول به مرکز آهن ..... ۲۷
- شکل ۱-۱۱- چرخه پیشنهادی برای اکسایش ترکیبات آلی به وسیله آب اکسیژنه و در حضور منگنز پورفیرین ..... ۲۷
- شکل ۱-۱۲- واکنش دی آمین ها با نیتریل ها برای سنتز ۲-ایمیدازولین ها ..... ۳۱
- شکل ۱-۱۳- واکنش دی آمین ها با استرها برای سنتز ۲-ایمیدازولین ها ..... ۳۲
- شکل ۱-۱۴- واکنش دی آمین ها با کربوکسیلیک اسیدها برای سنتز ۲-ایمیدازولین ها ..... ۳۳
- شکل ۱-۱۵- واکنش هیدروژن زدایی اکسایشی هوازی استخلاف های ایمیدازولین به وسیله کمپلکس روتنیوم [RuCl(bby)(tpy)][PF<sub>6</sub>] ..... ۳۳
- شکل ۱-۱۶- واکنش اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله ترکیبات مختلفی از منگنز شامل Mn(VII)، Mn(IV)، Mn(VI) ..... ۳۴
- شکل ۱-۱۷- واکنش هیدروژن زدایی ۲-فنوکسی متیل ایمیدازولین ..... ۳۴
- شکل ۱-۱۸- اکسایش ایمیدازولین ها به وسیله پتاسیم پرمنگنات ..... ۳۵
- شکل ۱-۱۹- هیدروژن زدایی ایمیدازولین ها در حضور اکزالیل کلرید و DMSO و Et<sub>3</sub>N ..... ۳۵
- شکل ۱-۲۰- هیدروژن زدایی ۲-آریل ایمیدازولین ها به وسیله DMSO و شرایط رفلکس ..... ۳۶
- شکل ۱-۲۱- هیدروژن زدایی ۲-متیل ایمیدازولین به وسیله کاتالیست Zn-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ..... ۳۷
- شکل ۲-۱- طیف فرابنفش-مرئی Mn(Br<sub>8</sub>TPP)Cl در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۳۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر ..... ۴۲

- شکل ۲-۲- طیف فرابنفش-مرئی  $Mn(Br_8TPP)Cl$  در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۵۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر..... ۴۳
- شکل ۲-۳- طیف مادون قرمز  $Mn(Br_8TPP)Cl$ ..... ۴۳
- شکل ۲-۴- طیف فرابنفش-مرئی ترکیب  $Mn(TPP)Cl$  در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۳۵۰ تا ۷۰۰ نانومتر..... ۴۵
- شکل ۲-۵- طیف مادون قرمز  $Mn(TPP)Cl$ ..... ۴۵
- شکل ۳-۱- طرح کلی واکنش اکسایش ۲-ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در حضور کاتالیست  $Mn(TPP)Cl$ ..... ۵۱
- شکل ۳-۲- طرح کلی واکنش اکسایش ۲-ایمیدازولین ها به وسیله سدیم پیریدات در حضور کاتالیست  $Mn(Br_8TPP)Cl$ ..... ۵۵
- شکل ۴-۱- شکل ۱-۱- طیف  $^1H$  NMR ۲-فنیل ایمیدازول (حلال  $DMSO-d_6$ )..... ۶۲
- شکل ۴-۲- طیف فرابنفش-مرئی  $H_2TPP$  در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۳۵۰ تا ۴۷۵ نانومتر..... ۶۳
- شکل ۴-۳- طیف فرابنفش-مرئی  $H_2TPP$  در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۴۷۵ تا ۷۰۰ نانومتر..... ۶۳
- شکل ۴-۴- طیف مادون قرمز  $H_2TPP$ ..... ۶۴
- شکل ۴-۵- طیف فرابنفش-مرئی  $Zn(TPP)$  در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۳۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر..... ۶۴
- شکل ۴-۶- طیف فرابنفش-مرئی  $Zn(TPP)$  در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۵۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر..... ۶۵
- شکل ۴-۷- طیف فرابنفش-مرئی  $Zn(Br_8TPP)$  در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۳۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر..... ۶۵
- شکل ۴-۸- طیف فرابنفش-مرئی  $Zn(Br_8TPP)$  در حلال دی کلرومتان در ناحیه ۵۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر..... ۶۶

## فصل اول

### مقدمه و تئوری

#### ۱-۱- مقدمه

یکی از زمینه‌های مهم تحقیقاتی در دو دهه گذشته تلاش برای مدل‌سازی از آنزیم‌های هموپروتئین بوده است. پروتئین‌های هم<sup>۱</sup>، پورفیرین‌هایی از آهن هستند که در طبیعت وجود دارند و نقش زیادی را در سیستم‌های حیاتی به عهده دارند. این مولکول یکی از متداول‌ترین زیست‌مولکول‌های معدنی<sup>۲</sup> است. عمده پروتئین‌های هم عبارتند از: هموگلوبین<sup>۳</sup>، میوگلوبین<sup>۴</sup>، سیتوکروم<sup>۵</sup> و آنزیم‌هایی مثل کاتالاز<sup>۶</sup> و پراکسیداز<sup>۷</sup>.

---

<sup>۱</sup> Heme

<sup>۲</sup> Bioinorganic molecule

<sup>۳</sup> Hemoglobin

<sup>۴</sup> Myoglobin

<sup>۵</sup> Cytochrome

<sup>۶</sup> Catalase

<sup>۷</sup> Peroxidase

پروتئین‌های هم، نقش مهمی شامل ذخیره سازی و انتقال اکسیژن (میوگلوبین و هموگلوبین)، انتقال الکترون (سیتوکروم‌های b و c)، فعال سازی<sup>۱</sup> اکسیژن و مصرف آن (سیتوکروم P-450 و سیتوکروم اکسیداز) ایفا می‌کنند [۱].

در این پروتئین‌ها یک جایگاه فعال وجود دارد که نقش کاتالستی را ایفا می‌کند. هم یک کمپلکس پورفیرینی از آهن است (اغلب پروتوپورفیرین<sup>۲</sup> IX) که در آن آهن به فرم فرو (Fe II) می‌باشد و به آن فرو پروتوپورفیرین IX یا فروهم می‌گویند. گروه پروستتیک<sup>۳</sup> هموگلوبین فروپروتوپورفیرین IX است که موقعیت پنجم آن به وسیله ایمیدازول<sup>۴</sup> هیستیدین<sup>۵</sup> متصل شده به پروتئین گلوبین اشغال می‌شود و موقعیت ششم آن نیز به وسیله اکسیژن مولکولی اشغال می‌گردد. فرم ۵ کوئوردینه آن داکسی‌هموگلوبین<sup>۶</sup> است. که در این حالت آهن II پراسپین بوده و شعاع آن بالاتر از حلقه پورفیرینی است و به طرف هیستیدین کشیده می‌شود. بنابراین خارج از حلقه پورفیرینی قرار می‌گیرد. ولی در فرم شش کوئوردینه آن که اکسی‌هموگلوبین<sup>۷</sup> نام دارد آهن II کم‌اسپین می‌باشد و شعاع آن کوچک‌تر می‌شود. بنابراین داخل حفره پورفیرینی قرار می‌گیرد.

---

<sup>1</sup> Activation

<sup>2</sup> Portoporphyrin

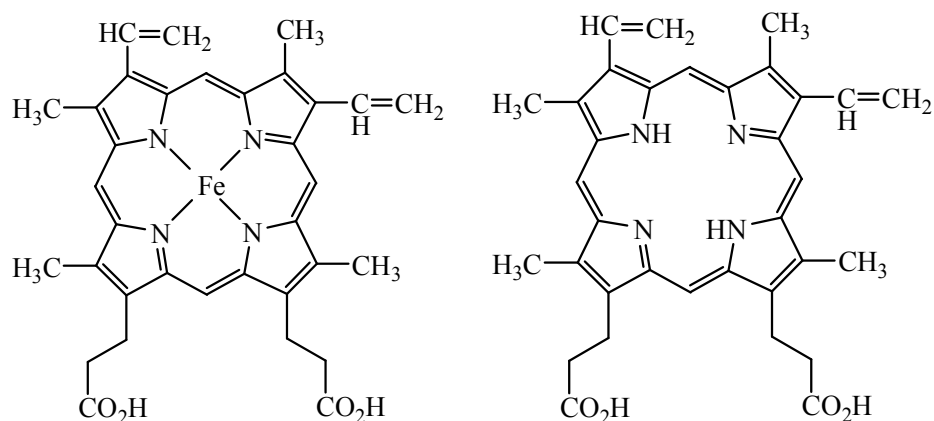
<sup>3</sup> Prostetic

<sup>4</sup> Imidazole

<sup>5</sup> Histidine

<sup>6</sup> Deoxyhemoglobin

<sup>7</sup> Oxyhemoglobin



شکل ۱-۱- ساختار پروتوپورفیرین IX و ساختار فروپروتوپورفیرین IX

در زمینه اکسایش‌هایی که به وسیله کمپلکس‌های فلزات واسطه کatalیز می‌شوند متالوپورفیرین‌های سنتزی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار هستند. زیرا مشابه گروه‌های پروستتیک آنزیم‌های حاوی هم عمل می‌کنند. و به طور انتخابی واکنش‌های اکسایش را با فلز آهن و لیگاند ماکروسیکل<sup>۱</sup> پورفیرین کatalیست می‌کنند [۲, ۳].

از جمله اکسایش‌های بیولوژیکی<sup>۲</sup> که به وسیله آنزیم‌های هم می‌توانند انجام شوند می‌توان به اکسیژناسیون<sup>۳</sup> ترکیبات آلی به وسیله سیتوکروم P-450، اکسایش ترکیبات آلی به وسیله پراکسیدازها<sup>۴</sup> [۴]، هالوژنه کردن اکسایشی به وسیله کلروپراکسیدازها [۵] و تسهیم نامتناسب<sup>۵</sup> هیدروژن پراکسید<sup>۶</sup> به وسیله کatalازها [۶] اشاره کرد.

<sup>1</sup> Macrocycle

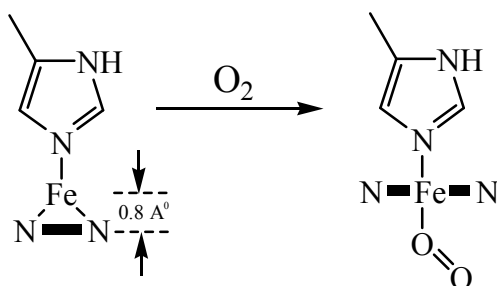
<sup>2</sup> Biological oxidation

<sup>3</sup> Oxygenation

<sup>4</sup> Peroxydase

<sup>5</sup> Disproportionation

<sup>6</sup> Hydrogen peroxide



شکل ۱-۲- ساختار اکسی هموگلوبین و داکسی هموگلوبین

## ۲-۱- سیتوکرومها

آنزیم‌های سیتوکروم یک سری از آنزیم‌های هموپروتئینی<sup>۱</sup> با وزن مولکولی ۵۰۰۰۰ تا ۱۸۰۰۰۰ واحد جرمی<sup>۲</sup> بوده و محل فعالیت آن‌ها یک کمپلکس پورفیرین آهن است. عملکرد این آنزیم‌ها بسته به نوع پورفیرین متفاوت بوده و عموماً شامل انتقال الکترون یا اکسایش می‌باشند. مثلاً برای سوخت و ساز<sup>۳</sup> ترکیبات آلی در بدن موجودات زنده جهت تولید انرژی، مسئول انتقال الکترون به اکسیژن است [۷، ۸]. عمل اکسایش ترکیبات آلی در میتوکندری<sup>۴</sup> رخ می‌دهد و در انتهای مسیر انتقال الکترون آنزیم‌های دی‌اکسیژناز قرار دارد که هر دو اتم اکسیژن را برای اکسایش به کار می‌برند. دسته دیگری از آنزیم‌های سیتوکروم تنها یک اتم اکسیژن را به سوبسترا<sup>۵</sup> منتقل می‌کنند. این آنزیم‌ها به عنوان آنزیم‌های منواکسیژناز شناخته می‌شوند که سیتوکروم P-450 از دسته این آنزیم‌هاست، عبارت P-450 به علت وجود یک نوار جذبی قوی در ناحیه ۴۵۰ nm طیف (UV-Vis) می‌باشد و این آنزیم‌ها طیف گسترده‌ای از واکنش‌ها را در محیط زنده کاتالیز می‌کنند [۹]. سیتوکروم P-450 دارای یک حفره آنزیمی است که به راحتی می‌تواند انواع سوبستراهای مختلف را شناسایی کرده و با انتخابگری بالایی، عمل اکسایش را انجام دهد.

<sup>۱</sup> Homoprotein enzyme

<sup>۲</sup> Mass unit

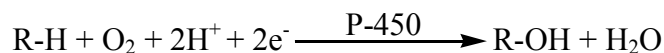
<sup>۳</sup> Metabolism

<sup>۴</sup> Mitochondrion

<sup>۵</sup> Substrate

این آنزیم از منابع مختلفی نظیر کلیه<sup>۱</sup>، شش<sup>۲</sup>، کبد<sup>۳</sup> در پستانداران، حشرات، گیاهان و بعضی از موجودات ذره بینی استخراج شده است [۷].

واکنش‌های اکسایش در سیستم‌های بیولوژیکی به وسیله انواع گوناگونی از آنزیم‌ها نظیر دهیدروژناز، دی‌اکسیژناز، پراکسیداز و مونواکسیژناز کاتالیز می‌شود [۱۰]. سیتوکروم P-450 آنزیمی مونواکسیژناز است که ورود یک اتم اکسیژن را از دی‌اکسیژن به انواع سوبستراهای آلی کاتالیز می‌کند. این آنزیم هیدروکسیله شدن سوبسترا را از طریق شکست غیریکنواخت احیایی پیوند O-O کاتالیز می‌کند و واکنش اکسایش به صورت زیر اتفاق می‌افتد:



آنزیم‌های مونواکسیژناز P-450 در بسیاری از مراحل بیوسنتز<sup>۴</sup> یا بیوتخریب<sup>۵</sup> موادی چون استروئیدها و اسیدهای چرب<sup>۶</sup> نقش دارند. این مواد نقش کلیدی در متابولیسم‌های اکسیژن‌دار شدن ترکیباتی مثل داروها و سایر محصولات زیست‌محیطی دارند. پروتئین‌های P-450 از طرف محققین رشته‌های مختلف مانند شیمی، بیوشیمی<sup>۷</sup>، داروسازی<sup>۸</sup>، سم‌شناسی<sup>۹</sup> و غیره مورد مطالعه بوده است. در سایه این تحقیقات و همچنین یافتن ساختار بلوری<sup>۱۰</sup> باکتری سدوموناس پیوتیدا<sup>۱۱</sup> این پروتئین‌ها، اطلاعات زیادی در مورد ساختار و طرز عمل این آنزیم‌ها به دست آمده است [۱۱].

سیتوکروم P-450 در گیاهان، جانوران و باکتری‌ها وجود دارد و در مسیرهای متابولیکی متعددی شرکت می‌کند. اگرچه چندین سیتوکروم P-450 با وزن‌های مولکولی مختلف وجود دارد اما جایگاه فعال در همه آن‌ها یکسان است و وجود اختلاف در تکیه‌گاه اصلی پروتئینی این گروه از

<sup>1</sup> Kidney

<sup>2</sup> Lung

<sup>3</sup> Liver

<sup>4</sup> Biosynthesis

<sup>5</sup> Biodegradation

<sup>6</sup> Fatty acid

<sup>7</sup> Biochemistry

<sup>8</sup> Pharmacology

<sup>9</sup> Toxicology

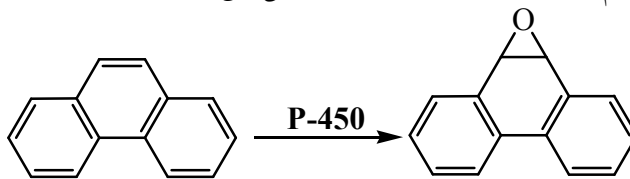
<sup>10</sup> Crystal structure

<sup>11</sup> Pseudomonas putida



مونواکسیژنازها باعث تنوع عملکرد آنها می‌شود. عقیده بر این است که در انسان شکل‌های مختلفی از سیتوکروم P-450 میکروزومی هیدروکسیله‌شدن داروها، پیش‌سازهای استروئیدی، آفت‌کش‌ها و سایر مواد خارجی را کاتالیز می‌کند. سیتوکروم P-450 بخشی از سیستم سم‌زدایی بدن محسوب می‌شود که با هیدروکسیله‌کردن 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 بدن در برابر حملات شیمیایی محافظت می‌کنند و این عمل را از طریق اکسایش ترکیبات سمی به مواد هیدروفیل<sup>۱</sup> انجام می‌دهند.

علی‌رغم این ویژگی، سیتوکروم P-450 با تأثیر بر برخی سوبستراها باعث ایجاد حدواسط<sup>۲</sup>های بسیار فعال می‌شود که این حدواسط‌ها در مرحله بعد می‌توانند سایر اجزای سلولی را بشکنند [۱۲]. سرطان‌زایی هیدروکربن‌های آروماتیک به این مسئله نسبت داده می‌شود. یعنی این ترکیبات در سیستم حیاتی به وسیله سیتوکروم P-450 به آرن‌اکسیدها<sup>۳</sup> تبدیل می‌گردند [۱۳].



مرکز فعال سیتوکروم‌ها یک گروه هم است که شامل یک حلقه پورفیرین کیلیت شده به یک اتم آهن می‌باشد. حالت اکسایش آهن ممکن است ۲+ یا ۳+ باشد [۱۴]. این پورفیرین‌ها دارای یک لیگاند محوری می‌باشند که روی سطح کمپلکس به اتم آهن متصل است [۱۵، ۱۶]. ویلیامز<sup>۴</sup> تفاوت حاملین اکسیژن (هموگلوبین و میوگلوبین) و فعال‌کنندگان اکسیژن (سیتوکروم P-450) را مربوط به گروه پروستتیک آنها می‌داند [۴]. در سیتوکروم P-450 لیگاند محوری گوگرد سیستئین (RS) و در هموگلوبین، ایمیدازول هیستیدین است. حدواسط در واکنش‌های اکسایش متالوکسن آهن است که

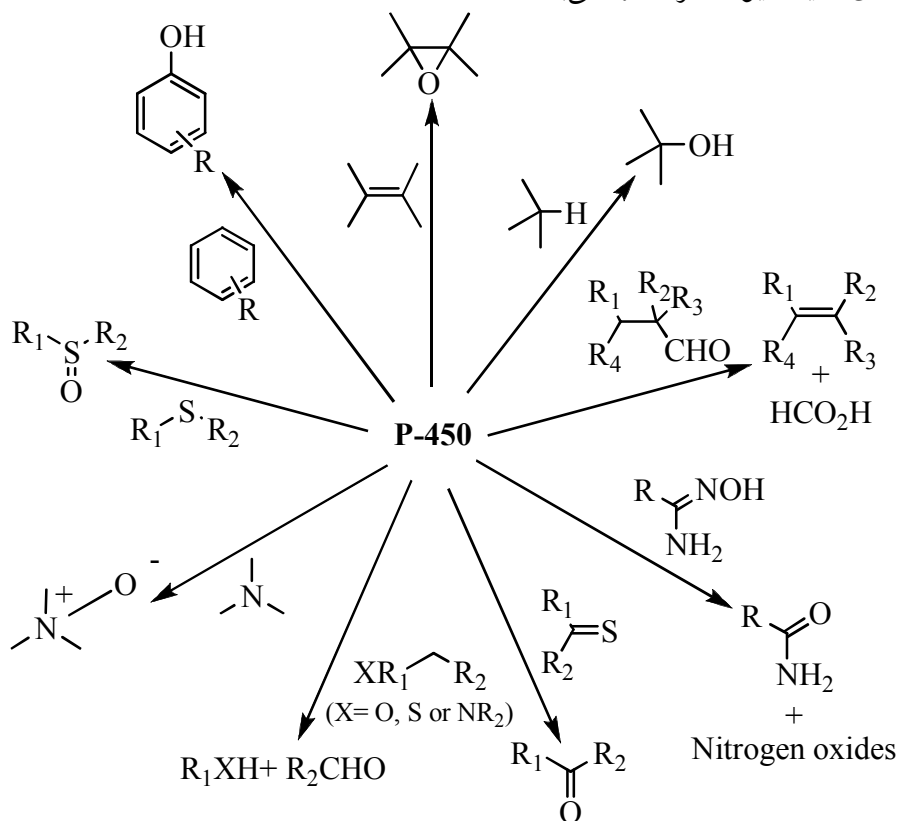
<sup>1</sup> Hydrophile

<sup>2</sup> Intermediate

<sup>3</sup> Aren oxides

<sup>4</sup> Williams

اکسیژن را به سوبسترا منتقل می‌کند. انواع واکنش‌هایی که به وسیله سیتوکروم P-450 کاتالیز می‌شوند در شکل ۳-۱ نمایش داده شده‌اند. این واکنش‌ها شامل هیدروکسیله شدن هیدروکربن‌های اشباع، اپوکسایش باندهای دوگانه، تشکیل N-اکسیدها و سولفوکسیدها، هیدروکسیله شدن ترکیبات آلیفاتیک، هیدروکسیله شدن حلقه‌های آروماتیک، اپوکسایش الفین‌ها، اکسایش آمین‌ها، اکسایش سولفیدها و دی‌آلکیلاسیون هترواتمها می‌باشند [۱۳، ۱۶].



شکل ۳-۱- انواع واکنش‌های سیتوکروم P-450

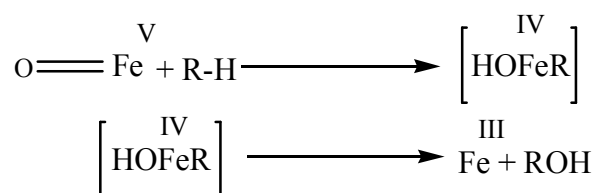
### ۳-۱- چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450

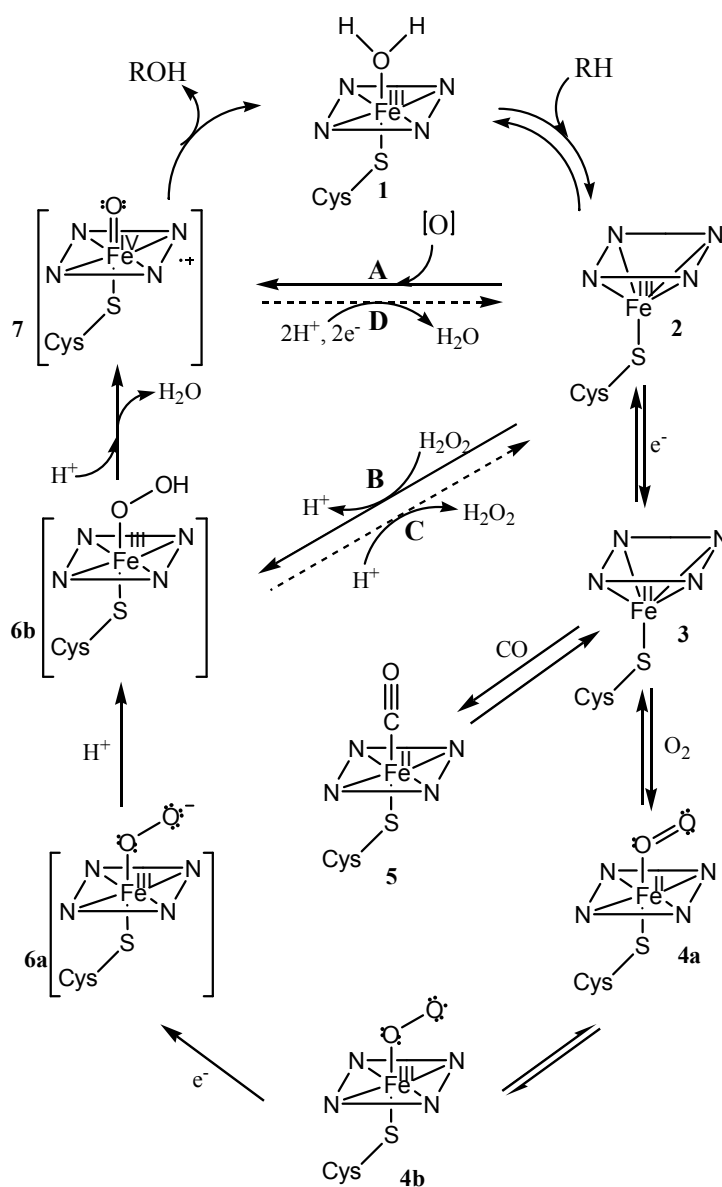
در حالت پایه دو فرم از سیتوکروم P-450 در حال تعادلند. یک کمپلکس شش کوئوردینه از آهن (III) کم‌اسپین که دارای دو لیگاند محوری است که اولی تیولات سیستئین و دومی گروه هیدروکسیل سرین می‌باشد و یک کمپلکس پنج کوئوردینه از آهن (III) پراسپین که تنها لیگاند محوری آن تیولات سیستئین است. با اتصال سوبسترا روی جایگاه فعال و تغییر آرایش تعادل به سمت تشکیل

کمپلکس پنج کوئوردینه پراسپین (۲) پیش می‌رود. یک احیای تک الکترونی به وسیله الکترونی که از NADPH و از طریق یک زنجیر انتقال الکترون می‌آید، فری‌سیتوکروم (۲) را به فروسیتوکروم (۳) تبدیل می‌کند. این مرحله به وسیله پروتونه‌شدن گوگرد (RS) خنثی می‌شود. فروسیتوکروم حاصل می‌تواند با لیگاندهای زیادی نظیر کربن مونوکسید، ایزوسیانید، بازهای نیتروژن‌دار، فسفین‌ها و دی‌اکسیژن پیوند برقرار کند. با فرض کمپلکس شدن با دی‌اکسیژن، چرخه کاتالیستی به این ترتیب است:

کمپلکس شدن با دی‌اکسیژن ( $O_2$ ) انجام شده ( $\xi a$ ) و سوپراکسوفری سیتوکروم ( $\xi b$ ) که همانند سوپراکسو هموگلوبین است تشکیل می‌شود. یک احیای تک الکترونی روی سوپراکسوفری سیتوکروم ( $\xi b$ ) انجام گرفته و حدواسط متالوکسن (پورفیریل سیتوکروم) (۷) تشکیل می‌شود. انتقال اکسیژن از متالوکسن به پیوند C-H با سیستم  $\pi$  انجام می‌شود. و در مرحله آخر محصول از آنزیم جدا شده و لیگاند ششم مجدداً متصل می‌گردد و چرخه تکرار می‌شود. اضافه شدن اتم اکسیژن می‌تواند از هیدروپراکسیدها، پراسیدها، یدوسیل‌بنزن، آمین‌اکسیدها، هیدروژن‌پراکسید، سدیم هیپوکلریت و سدیم پریدات به آهن صورت پذیرد. بنابراین متالوکسن مستقیماً با اکسیژن‌دهنده‌ها به دست می‌آید و چرخه کاتالیستی بزرگ به یک چرخه کوچک تبدیل می‌شود (شکل ۱-۴) [۱۷].

مکانیسم زیر برای هیدروکسیله شدن الکان‌ها به وسیله سیتوکروم P-450 پیشنهاد گردیده است.

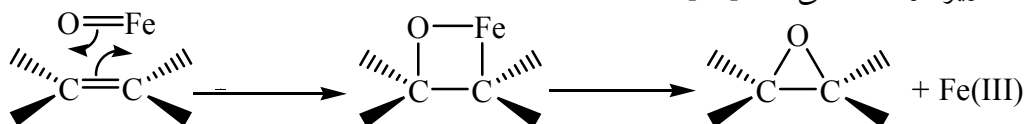




شکل ۱-۴- چرخه کاتالیستی سیتوکروم P-450

برای اپوکسایش کاتالیستی الکن‌ها به وسیله سیتوکروم P-450 مکانیسمی توسط شارپلس<sup>۱</sup> و همکارانش ارائه گردید، که بیانگر تشکیل یک حلقه از طریق افزایش [۲+۲] است که یک اپوکسایش

فضاویژه را نشان می‌دهد [۱۸].



<sup>1</sup> Sharpless