



دانشگاه ساری
پایه

شیمی سنتز ترکیبات طبیعی

(کارشناسی ارشد شیمی)

دکتر فاطمه رجبی

امروزه کتاب‌خوانی و علم‌آموزی، نه تنها یک وظیفه‌ی ملی، که یک واجب دینی است.

مقام معظم رهبری

در عصر حاضر یکی از شاخصه‌های ارزیابی رشد، توسعه و پیشرفت فرهنگی هر کشوری میزان تولید کتاب، مطالعه و کتاب‌خوانی مردم آن مرز و بوم است. ایران اسلامی نیز از دیرباز تاکنون با داشتن تمدنی چندهزارساله و مراکز متعدد علمی، فرهنگی، کتابخانه‌های معتبر، علما و دانشمندان بزرگ با آثار ارزشمند تاریخی، سرآمد دولت‌ها و ملت‌های دیگر بوده و در عرصه‌ی فرهنگ و تمدن جهانی به‌سان خورشیدی تابناک همچنان می‌درخشد و با فرزندان نیک‌نهاد خویش هنرنمایی می‌کند. چه کسی است که در دنیا با دانشمندان فرزانه و نام‌آور ایرانی همچون ابوعلی سینا، ابوریحان بیرونی، فارابی، خوارزمی و ... همچنین شاعران برجسته‌ای نظیر فردوسی، سعدی، مولوی، حافظ و ... آشنا نباشد و در مقابل عظمت آنها سر تعظیم فرود نیاورد. تمامی این افتخارات ارزشمند، برگرفته از میزان عشق و علاقه فراوان ملت ما به فراگیری علم و دانش از طریق خواندن و مطالعه منابع و کتاب‌های گوناگون است. به شکرانه‌ی الهی، تاریخ و گذشته ما، همیشه درخشان و پر بار است. ولی اکنون در این زمینه در چه جایگاهی قرار داریم؟ آمار و ارقام ارائه‌شده از سوی مجامع و سازمان‌های فرهنگی در مورد سرانه‌ی مطالعه‌ی هر ایرانی، برایمان چندان امیدوارکننده نمی‌باشد و رهبر معظم انقلاب اسلامی نیز از این وضعیت بارها اظهار گله و ناخشنودی نموده‌اند.

کتاب، دروازه‌ای به سوی گستره‌ی دانش و معرفت است و کتاب خوب، یکی از بهترین ابزارهای کمال بشری است. همه‌ی دستاوردهای بشر در سراسر عمر جهان، تا آنجا که قابل کتابت بوده است، در میان دست‌نوشته‌هایی است که انسان‌ها پدید آورده و می‌آورند. در این مجموعه‌ی بی‌نظیر، تعالیم الهی، درس‌های پیامبران به بشر، و همچنین علوم مختلفی است که سعادت بشر بدون آگاهی از آنها امکان‌پذیر نیست. کسی که با دنیای زیبا و زندگی‌بخش کتاب ارتباط ندارد بی‌شک از مهم‌ترین دستاورد انسانی و نیز از بیشترین معارف الهی و بشری محروم است. با این دیدگاه، به‌روشنی می‌توان ارزش و مفهوم رمزی عمیق در این حقیقت تاریخی را دریافت که اولین خطاب خداوند متعال به پیامبر گرامی اسلام (ص) این است که «بخوان!» و در اولین

سوره‌ای که بر آن فرستاده‌ی عظیم‌الشان خداوند، فرود آمده، نام «قلم» به تجلیل یاد شده‌است: «اقْرَأْ وَ رَبُّكَ الْأَكْرَمُ. الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ» در اهمیت عنصر کتاب برای تکامل جامعه‌ی انسانی، همین بس که تمامی ادیان آسمانی و رجال بزرگ تاریخ بشری، از طریق کتاب جاودانه مانده‌اند.

دانشگاه پیام‌نور با گستره‌ی جغرافیایی ایران‌شمول خود با هدف آموزش برای همه، همه‌جا و همه‌وقت، به‌عنوان دانشگاهی کتاب‌محور در نظام آموزش عالی کشورمان، افتخار دارد جایگاه اندیشه‌سازی و خردورزی بخش عظیمی از جوانان جویای علم این مرز و بوم باشد. تلاش فراوانی در ایام طولانی فعالیت این دانشگاه انجام پذیرفته تا با بهره‌گیری از تجربه‌های گرانقدر استادان و صاحب‌نظران برجسته کشورمان، کتاب‌ها و منابع آموزشی درسی شاخص و خودآموز تولید شود. در آینده هم، این مهم با هدف ارتقای سطح علمی، روزآمدی و توجه بیشتر به نیازهای مخاطبان دانشگاه پیام‌نور با جدیت ادامه خواهد داشت. به‌طور قطع استفاده از نظرات استادان، صاحب‌نظران و دانشجویان محترم، ما را در انجام این وظیفه‌ی مهم و خطیر یاری‌رسان خواهد بود. پیشاپیش از تمامی عزیزانی که با نقد، تصحیح و پیشنهادهای خود ما را در انجام این وظیفه‌ی خطیر یاری می‌رسانند، سپاسگزاری می‌نماییم. لازم است از تمامی اندیشمندانی که تاکنون دانشگاه پیام‌نور را منزلگاه اندیشه‌سازی خود دانسته و ما را در تولید کتاب و محتوای آموزشی درسی یاری نموده‌اند، صمیمانه قدردانی گردد. موفقیت و بهروزی تمامی دانشجویان و دانش‌پژوهان عزیز آرزوی همیشگی ما است.

دانشگاه پیام‌نور

فهرست مطالب

پیشگفتار سیزده

فصل اول. کربوهیدرات‌ها ۱

هدف کلی ۱

هدف‌های یادگیری ۱

مقدمه ۲

۱-۱ روش‌های سنتز کربوهیدرات‌ها ۴

۱-۱-۱ فعال‌سازی از طریق واکنش جایگزینی با اکسیژن آنومری ۵

۱-۱-۲ فعال‌سازی از طریق حفظ اکسیژن‌های جایگزینی اکسیژن آنومری ۱۰

۱-۱-۳ روش فعال‌سازی دومرحله‌ای ۱۶

۱-۱-۴ روش گلیکال ۱۶

۱-۱-۵ روش N-پتتیل‌گلیکوزید ۱۷

۱-۱-۶ روش گلیکوزیل فسفیت ۲۰

۲-۱ سنتز الیگوساکاریدها در فاز جامد ۲۲

۳-۱ سنتز C-گلیکوزیدها ۲۴

۱-۳-۱ افزایش کربانیون به مرکز الکترون‌دوست آنومری ۲۵

۲-۳-۱ افزایش الکترون‌دوست به کربانیون آنومری ۲۶

۳-۳-۱ تشکیل C-گلیکوزید از طریق رادیکال ۲۸

۴-۱ سنتز آریل گلیکوزیدها (گلیکوزیل‌آرن‌ها) ۲۸

۱-۴-۱ روش فریدل-کرافتس ۲۹

۲-۴-۱ سنتز C-آریل گلیکوزیدها از طریق نوآرایی O-آریل، گلیکوزیدها ۳۰

۵-۱ سنتز نامتقارن منوساکاریدها با استفاده از آغازگر متقارن ۳۲

۳۲	۱-۵-۱ سنتز هگزوزها
۳۳	۱-۵-۲ سنتز ۲- داکسی هگزوزها
۳۳	۱-۵-۳ سنتز ۲، ۶- دی- داکسی هگزوزها
۳۴	۱-۶-۱ سنتز کلی ترکیبات طبیعی با استفاده از کربوهیدرات‌ها
۳۵	۱-۶-۱ سنتز (-)- شیکیمیک اسید
۳۷	۱-۶-۲ سنتز (+)- ماسکارین
۳۷	۱-۶-۳ سنتز ترومبوکسان B _۲
۳۹	خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل اول
۴۰	خودآزمایی تشریحی فصل اول
۴۳	فصل دوم. نوکلئوتیدها
۴۳	هدف کلی
۴۳	هدف‌های یادگیری
۴۴	مقدمه
۴۶	۱-۲ سنتز نوکلئوزیدها
۴۶	۱-۲-۱ گلیکوزیل دارکردن باز آلی
۴۸	۱-۲-۲ روش نمک چهارتایی آمونیم
۴۹	۱-۲-۳ روش باز سیلیل
۵۴	۱-۲-۴ سنتز نوکلئوزیدها به وسیله ترانس گلیکوزیل دارشدن
۵۷	۱-۲-۵ سنتز نوکلئوزیدها با استفاده از قندهای دارای استخلاف نیتروژن در کربن شماره یک
۶۰	۱-۲-۶ سنتز C - نوکلئوزیدها
۶۸	۱-۲-۷ سنتز برخی از نوکلئوزیدهای نامعمول
۶۹	۱-۲-۸ بعضی از واکنش‌های مفید در سنتز نوکلئوزیدها
۷۳	۲-۲ سنتز نوکلئوتیدها
۷۴	۲-۲-۱ روش منوفسفات نوکلئوزیدها
۷۶	۲-۲-۲ سنتز الیگونوکلئوتیدها
۸۴	۲-۲-۳ استراتژی‌های دیگر در سنتز الیگونوکلئوتید
۸۵	۲-۲-۴ تشکیل الیگونوکلئوتیدهای بزرگ‌تر و ژن‌ها
۸۵	۲-۲-۵ رشته اسیدهای نوکلئیک
۹۱	خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل دوم
۹۲	خودآزمایی تشریحی فصل دوم
۹۵	فصل سوم. اسیدهای آمینه و پروتئین‌ها
۹۵	هدف کلی
۹۵	هدف‌های یادگیری
۹۵	مقدمه
۱۰۰	۱-۳ روش‌های کلی سنتز اسیدهای آمینه

۱۰۰	۳-۱-۱ آلکیل دارشدن مشتقات گلايسين و تركيبات مربوط
۱۰۴	۳-۱-۲ واكنش های جانشینی
۱۱۱	۳-۱-۳ سنتز آمینواسیدها با واكنش های نوآرایی
۱۱۳	۳-۲ تشکیل پیوند پپتیدی
۱۱۷	۳-۲-۱ گروه های فعال شده اسیدی
۱۳۵	۳-۲-۲ سنتز فاز جامد پپتیدها
۱۳۸	خودآزمایی چهارگزینه ای فصل سوم
۱۳۹	خودآزمایی تشریحی فصل سوم
۱۴۱	فصل چهارم. فلاونوئیدها
۱۴۱	هدف کلی
۱۴۱	هدف های یادگیری
۱۴۲	مقدمه
۱۴۳	۴-۱ سنتز استوفنون ها
۱۴۳	۴-۲ چالکون و مشتقات دی هیدروچالکون
۱۴۴	۴-۳ فلاوانون ها
۱۴۵	۴-۳-۱ متیل فلاوانون ها
۱۴۶	۴-۴ فلاون ها
۱۴۶	۴-۴-۱ هیدروژن زدایی چالکون ها و فلاونون ها
۱۴۸	۴-۴-۲ نوآرایی بیکر- و نکاترمن
۱۴۸	۴-۴-۳ تراکم آلن- رابینسون
۱۴۹	۴-۵ هیدروکسی فلاون ها (فلاونول ها) و ۳- متوکسی فلاون ها
۱۵۰	۴-۵-۱ روش AFO
۱۵۰	۴-۵-۲ سنتز آلن- رابینسون
۱۵۱	۴-۶ دی هیدرو فلاونول ها (۳- هیدروکسی فلاونون ها)
۱۵۲	۴-۷ سنتز فلاونوئیدها از طریق تبدیل شیمیایی آن ها
۱۵۲	۴-۷-۱ ایزومریزاسیون
۱۵۲	۴-۷-۲ اکسایش هسته ای
۱۵۳	۴-۷-۳ ارتو آلکیل دارشدن و حذف آلکیل دارشدن انتخابی
۱۵۵	۴-۷-۴ C- آلکیل دارشدن
۱۵۶	۴-۸ سنتز بی فلاونیدها
۱۶۰	۴-۹ گلیکوزید فلاونوئیدها
۱۶۰	۴-۹-۱ استویر موقندها
۱۶۰	۴-۹-۲ O- منوزیدها و O- بیوزیدها
۱۶۷	۴-۹-۳ فلاونوئید گلیکوزیدهای دو استخلافی
۱۶۹	۴-۱۰ C گلیکوزیل فلاونوئیدها

۱۷۰	۴-۱۱ آرون ها
۱۷۱	۴-۱۲ ایزوفلانوئیدها
۱۷۱	۴-۱۲-۱ ایزوفلاون ها
۱۷۵	۴-۱۲-۲ ایزوفلاوانون ها
۱۷۷	۴-۱۲-۳ ایزوفلاوان ها
۱۷۸	۴-۱۲-۴ پتروکارپان ها
۱۷۹	۴-۱۲-۵ کامستون ها
۱۸۰	۴-۱۲-۶ روتنوئیدها
۱۸۲	۴-۱۲-۳۷ آرپل ۴- هیدروکسی کومارین ها
۱۸۲	۴-۱۲-۸ نتوفلانوئیدها
۱۸۴	۴-۱۲-۹ هموایزوفلاوانون ها
۱۸۴	۴-۱۳ سنتز فلاونوئیدها به روش های جدید
۱۸۵	۴-۱۳-۱ روش فون کنستانکی
۱۸۶	۴-۱۳-۲ روش بیکر- ونکاترمن
۱۸۶	۴-۱۳-۳ سنتز فاون ها به روش گانگولی
۱۸۶	۴-۱۳-۴ سنتز چالکون ها از طریق واکنش اتصال سوزوکی
۱۸۸	خودآزمایی چهارگزینه ای فصل چهارم
۱۸۹	خودآزمایی تشریحی فصل چهارم
۱۹۱	فصل پنجم. استروئیدها
۱۹۱	هدف کلی
۱۹۱	هدف های یادگیری
۱۹۲	مقدمه
۱۹۲	۵-۱ سنتز استروئیدها
۱۹۴	۵-۱-۱ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $AB \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$
۱۹۶	۵-۱-۲ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $AB+D \rightarrow ABD \rightarrow ABCD$
۲۰۵	۵-۱-۳ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $AB+D \rightarrow ABCD$
۲۰۶	۵-۱-۴ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $A+C \rightarrow AC \rightarrow ABC \rightarrow ABCD$
۲۱۰	۵-۱-۵ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $A+CD \rightarrow ACD \rightarrow ABCD$
۲۱۷	۵-۱-۶ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $A+D \rightarrow AD \rightarrow ABCD$
۲۳۳	۵-۱-۷ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $ABCD \rightarrow ABC \rightarrow BC$
۲۳۳	۵-۱-۸ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $BC \rightarrow BCD \rightarrow ABCD$
۲۴۱	۵-۱-۹ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $B+D \rightarrow BD \rightarrow BCD \rightarrow ABCD$
۲۴۳	۵-۱-۱۰ مسیر سنتزی استروئیدها براساس $CD \rightarrow BCD \rightarrow ABCD$
۲۵۰	خودآزمایی چهارگزینه ای فصل پنجم
۲۵۲	خودآزمایی تشریحی فصل پنجم

فصل ششم. اسیدهای چرب	۲۵۵
هدف کلی	۲۵۵
هدف‌های یادگیری	۲۵۵
مقدمه	۲۵۶
۱-۶ سنتز اسیدهای چرب دارای شاخه متیل	۲۵۶
۲-۶ سنتز اسیدهای چرب غیراشباع	۲۵۷
۳-۶ سنتز هیدروکسی C _{۱۸} , C _{۲۰} اسید چرب	۲۶۰
۴-۶ سنتز اکسو، اپوکسی و اکسایدچرب‌ها	۲۶۲
۵-۶ سنتز اسیدچرب حلقوی	۲۶۳
۶-۶ سنتز مشتقات اسیدهای چرب حاوی نیتروژن	۲۶۸
۷-۶ اسیدهای چرب حاوی سولفور، سلنیم و تلوریم	۲۶۹
۸-۶ سنتز ترکیبات چرب غیراشباع از طریق واکنش فریدل-کرافتس	۲۷۰
۹-۶ آسیل‌دارشدن با آسیل کلریدهای اشباع	۲۷۱
۱۰-۶ آسیل‌دارشدن با آسیل کلریدهای غیراشباع	۲۷۳
۱۱-۶ آسیل‌دارشدن توسط آسیل کلریدهای آروماتیک و هتروآروماتیک	۲۷۴
۱۲-۶ آسیل‌دارشدن توسط انیدریدهای حلقوی	۲۷۵
۱۳-۶ آسیل‌دارشدن درون مولکولی	۲۷۵
۱۴-۶ سنتز ترکیبات چرب عامل‌دار از طریق واکنش‌های رادیکالی	۲۷۵
۱۴-۶-۱ افزایش رادیکالی آلکیل ۲- هالوآلکانوات‌ها به ترکیبات چرب غیراشباع	۲۷۶
۱۵-۶ افزایش ۲- هالوآلکان‌نیتریل‌ها به ترکیبات چرب غیراشباع	۲۷۹
۱۶-۶ افزایش ترکیبات چرب ۲- هالو به آلکن‌ها	۲۷۹
۱۷-۶ ترکیبات چرب حاوی گروه سولفور	۲۸۱
۱۸-۶ سنتز کلی اسیدهای چرب متداول موجود در ارگانسم‌های زنده	۲۸۲
۱۸-۶-۱ فرمون جنسی حشرات	۲۸۲
۱۸-۶-۲ سنتز اسانس گل یاسمن	۲۸۳
۱۸-۶-۳ سنتز ریترولون‌ها	۲۸۵
۱۸-۶-۴ مشک	۲۸۶
۱۸-۶-۵ سنتز پیرنوفورین	۲۸۷
۱۹-۶ پروستاگلاندین‌ها	۲۸۸
۱۹-۶-۱ سنتز پروستاگلاندین‌ها	۲۸۹
۱۹-۶-۲ سنتز PEG _۳ و PGF _۳	۲۹۱
۲۰-۶ هیدروکربن‌های مشتقات تیوفنی استیلنی‌ها	۲۹۳
۲۰-۶-۱ پلی‌استیلن‌های دارای حلقه‌های اسپيرو	۲۹۳
۲۱-۶ لیپیدها	۲۹۵
۲۱-۶-۱ سنتز آسیل‌گلیسرول‌ها و فسفولیپیدها	۲۹۵
۲۱-۶-۲ سنتز فسفولیپیدها	۳۰۲

۳۰۵	خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل ششم
۳۰۷	خودآزمایی تشریحی فصل ششم
۳۰۹	فصل هفتم. ترپنوئیدها
۳۰۹	هدف کلی
۳۰۹	هدف‌های یادگیری
۳۱۰	مقدمه
۳۱۰	۱-۷ منوترپن‌های غیرحلقوی
۳۱۰	۱-۱-۷ هیدروکربن‌ها
۳۱۴	۲-۷ منوترپن‌های حلقوی
۳۱۶	۱-۲-۷ منوترپن‌های تک‌حلقه‌ای
۳۱۹	۳-۷ الکل‌ها
۳۱۹	۱-۳-۷ آلفا-ترپینول
۳۲۱	۲-۳-۷ منتول
۳۲۲	۴-۷ آلونئیدها
۳۲۴	۵-۷ کتون
۳۲۷	۶-۷ اکسیدها
۳۲۷	۱-۶-۷ سینول
۳۲۸	۲-۶-۷ آسکارید
۳۲۸	۷-۷ منوترپنوئیدهای دو حلقه‌ای
۳۲۹	۱-۷-۷ گروه توجان
۳۳۰	۲-۷-۷ توجیل‌الکل
۳۳۱	۲-۷-۷ گروه کاران
۳۳۲	۳-۷-۷ گروه پینان
۳۳۵	۴-۷-۷ کامفان
۳۳۹	۸-۷ سزکوئی‌ترین‌های غیرحلقوی
۳۳۹	۱-۸-۷ بتا-فارنسن
۳۴۰	۲-۸-۷ سزکوئی‌ترپنوئیدهای تک‌حلقه‌ای
۳۴۰	۳-۸-۷ سزکوئی‌ترپنوئیدهای دو حلقوی
۳۴۳	۹-۷ دی‌ترین‌ها
۳۴۳	۱-۹-۷ دی‌ترین‌های غیرحلقوی
۳۴۴	۲-۹-۷ دی‌ترین‌های تک‌حلقه‌ای
۳۴۸	۱۰-۷ تری‌ترین‌ها
۳۴۸	۱-۱۰-۷ تری‌ترین خطی
۳۴۸	۲-۱۰-۷ تری‌ترین سه‌حلقه‌ای
۳۵۰	۳-۱۰-۷ تری‌ترین‌های چهارحلقه‌ای

۳۵۱	۷-۱۱ تتراترپنوئیدها
۳۵۱	۷-۱۱-۱ هیدروکربن ها
۳۵۲	۷-۱۲ پلی ترپن ها
۳۵۳	خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل هفتم
۳۵۴	خودآزمایی تشریحی فصل هفتم
۳۵۷	فصل هشتم. آلکالوئیدها
۳۵۷	هدف کلی
۳۵۷	هدف‌های یادگیری
۳۵۷	مقدمه
۳۵۸	۸-۱ سنتز آلکالوئیدهای آماریلیداسیا و ترستریال
۳۵۸	۸-۱-۱ سنتز ترکیبات طبیعی کولچیسین، ایمروبرین، گرندیروبرین، سالیمین و یروسالمین
۳۶۱	۸-۱-۲ آلکالوئیدهای آماریلیداسیا
۳۷۱	۸-۱-۳ آلکالوئیدهای اریترینا
۳۷۲	۸-۱-۴ آسیدواسپرمیدین
۳۷۳	۸-۲ آلکالوئیدهای لیکوپودیم
۳۷۳	۸-۲-۱ آلکالوئیدهای نوع فاوستیمین
۳۸۰	۸-۲-۲ سنتز آلکالوئیدهای فلگمارین
۳۸۴	۸-۲-۳ آلکالوئیدهای سرنوئینی
۳۸۷	۸-۳ سنتز آلکالوئیدهای حاوی ایندول و پرنیل ایندول
۳۹۰	۸-۳-۱ N- ترسیو پرنیلاسیون و N- پرنیلاسیون
۳۹۲	۸-۳-۲ پرنیلاسیون و ترسیو پرنیلاسیون در C-۲
۳۹۸	۸-۳-۳ پرنیلاسیون و ترسیو- پرنیلاسیون در C-۳
۳۹۹	۸-۴ سنتز آلکالوئیدهای مرفین و مشتقات آن
۴۰۱	۸-۴-۱ سنتز مرفین به روش گیتس
۴۰۲	۸-۴-۲ مشتقات مهم مرفین از نظر پزشکی
۴۰۴	۸-۵ سنتز آلکالوئیدهای حاوی پیرول و کربازول
۴۰۴	۸-۵-۱ سنتز آلکالوئیدهای پیرول
۴۰۶	۸-۵-۲ سنتز آلکالوئیدهای کربازول
۴۰۹	خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل هشتم
۴۱۰	خودآزمایی تشریحی فصل هشتم
۴۱۳	پاسخ خودآزمایی‌های چهارگزینه‌ای
۴۱۵	مراجع

پیشگفتار

شیمی سنتز ترکیبات طبیعی، یکی از دروس بنیادی است که در مقطع تحصیلات تکمیلی رشته‌های علوم زیستی، شیمی، فیتوشیمی، بیوشیمی، داروسازی، علوم دارویی و گیاهی تدریس می‌شود. سنتز شیمیایی ترکیبات طبیعی برای استفاده در زمینه‌های علمی و صنعتی برای توسعه و پیشرفت علم دارای اهمیت ویژه‌ای است. سنتز ترکیبات طبیعی منوط به درک عمیق و شناخت واکنش‌های شیمی آلی است و نقش اصلی را در توسعه رشته شیمی آلی در به چالش کشیدن مسیرهای مختلف سنتزی ایفا کرده است. یکی از مهم‌ترین اصول دانش شیمی آلی علم سنتز است که مولکول‌های ساده را با طراحی و ساخت مسیر سنتزی، به ترکیبات پیچیده و درشت مولکول تبدیل می‌کند. بنابراین، اگر سعی شود که این درس به دانشجو خوب تفهیم شود و دانشجو نیز سعی لازم در فراگیری این درس را از خود نشان دهد، بهره‌دهی در یادگیری مفاهیم سنتزی افزایش خواهد یافت.

به‌طور کلی، سنتز شیمیایی ترکیبات طبیعی از دیرباز در صنایع دارویی، پزشکی، غذایی رنگ، رزین، اسانس و ترکیبات معطر مورد توجه بوده است. بسیاری از ترکیبات طبیعی مانند آلکالوئیدها، استروئیدها و ترپنوئیدهای موجود در سیستم‌های زنده، دارای خواص مهم دارویی مانند، ضد میکروبی، ضدسرطان، آنتی‌بیوتیک، آنتی‌اکسیدان، حشره‌کش و علف‌کش هستند. بر این اساس امروزه، برای کشف و شناسایی داروهای جدید و آنتی‌بیوتیک‌ها روش‌های سنتزی متنوعی با تکنولوژی‌های جدید توسط محققین، مورد پژوهش دقیق قرار گرفته است.

ترکیبات طبیعی معمولاً در مقادیر بسیار اندک از طریق استخراج این ترکیبات از منابع طبیعی به‌دست می‌آیند، بنابراین، بسیار دشوار خواهد بود، اگر تنها روش تهیه

آن‌ها مستلزم استخراج از منابع طبیعی باشد. مهم‌ترین انگیزه برای تالیف این کتاب علاقه فراوان به دانستن این موضوع بود که چگونه می‌توان ترکیبات طبیعی پیچیده را به‌روش شیمیایی سنتز کرد؟ کتاب حاضر حاصل پنج سال تلاش است که به‌طور منسجم و نوین، سنتز شیمیایی ترکیبات طبیعی را مورد بررسی قرار داده و می‌تواند نیازهای دانشجویان را در زمینه سنتز شیمیایی مرتفع کند. کتاب حاضر، گام کوچکی در تحقق خواسته فوق است، که امید است مورد توجه دانشجویان عزیز قرار گیرد و ارائه دهنده طریقی باشد که بتوانند به‌کمک آن آموخته‌های خود را خارج از ذهن خویش تجسم بخشند و سهمی در علوم و اکتشافات عصر خود ایفا کنند.

به‌طور خلاصه، این کتاب در هشت فصل تنظیم شده است، که هر فصل با یک مقدمه آغاز می‌شود و سپس با بیانی ساده به هدف اصلی، که روش‌های سنتز کلی و مرحله‌ای ترکیبات طبیعی آن فصل است، می‌پردازد. امید است، با مطالعه دقیق این کتاب بر دانش خود در سنتز شیمیایی ترکیبات طبیعی بیافزایید. در خاتمه لازم می‌دانم که با قدردانی از کسانی که مرا در تالیف این کتاب یاری کردند، دین خود را نسبت به آن‌ها ادا کنم.

در انتها، با عنوان این مطلب که هیچ کاری خالی از ایراد نیست، از تمام اساتید و دانشجویان گرامی، تقاضا می‌شود، انتقادات و اصلاحات خود را درباره این کتاب به ایمیل زیر ارسال کنند تا در آینده مورد توجه و بازنگری قرار گیرد.

آدرس ایمیل: f_rajabi@pnu.ac.ir

دکتر فاطمه رجبی

زمستان ۹۵

فصل اول

کربوهیدرات‌ها

هدف کلی

پس از مطالعه این فصل، دانشجو باید با فرمول عمومی کربوهیدرات‌ها، نحوه سنتز شیمیایی قندها، مانند دی‌ساکاریدها، پلی‌ساکاریدها و الیگوساکاریدها آشنا شود. با ایزومریزاسیون آنومری در قندها، گلیکوزیل‌دار کردن اکسیژن و کربن آشنایی کامل یافته و بتواند در هر مورد توضیح دهد.

هدف‌های یادگیری

- پس از مطالعه این فصل، دانشجو باید توانایی‌های زیر را کسب کرده باشد:
1. انواع روش‌های شیمیایی سنتز کربوهیدرات‌ها را براساس فعال‌سازی مرکز آنومری، معرفی کند.
 2. واکنش‌های مرتبط با سنتز فیشر- هلفریش را توضیح دهد.
 3. واکنش‌های مرتبط با سنتز کنیگس- نور را توضیح دهد.
 4. روش سنتز فلورید گلیکوزید را توضیح دهد.
 5. روش سنتز تیوگلیکوزید را توضیح دهد.
 6. روش آلکیل‌دار شدن آنومری را توضیح دهد.
 7. روش فعال‌سازی دومرحله‌ای سنتز گلیکوساکاریدها را توضیح دهد.
 8. روش سنتز گلیکال را توضیح دهد.
 9. سنتز کلی ترکیبات طبیعی با استفاده از کربوهیدرات‌ها را توضیح دهد.

مقدمه

کربوهیدرات‌ها از مولکول‌های مهم حیاتی هستند؛ که به شکل ذخایر انرژی، سوخت، واسطه‌های متابولیکی و همچنین در دیواره سلولی باکتری‌ها، گیاهان و اسکلت خارجی سخت‌پوستان یافت می‌شوند. همچنین، کربوهیدرات‌ها به عنوان واحدهای سازنده چربی‌ها، ساختار ریبونوکلیئیک اسید (RNA) و داکسی‌ریبواسیدهای نوکلئیک (DNA) عمل می‌کنند. سلولز، نشاسته و قند معمولی، کربوهیدرات هستند.

ساده‌ترین کربوهیدرات‌ها، قندها یا ساکاریدها هستند. قندها ترکیبات پلی‌هیدروکسی کربونیل هستند، از این رو می‌توانند همی‌استال‌های حلقوی پایداری ایجاد کنند. بدین ترتیب ساختارهای متنوع شیمیایی از این ترکیبات پدید می‌آید. کربوهیدرات‌ها را به دو دسته کلی ساده و پیچیده تقسیم‌بندی می‌کنند. کربوهیدرات‌های ساده به منوساکارید، دی‌ساکارید، تری‌ساکارید، الیگوساکارید و پلی‌ساکاریدها دسته‌بندی می‌شوند. در بحث‌های شیمیایی و زیست‌شیمیایی، کربوهیدرات‌ها بیشتر به ساکاریدها شناخته شده‌اند. از اتصال دو منوساکارید، یک دی‌تر یا دی‌ساکارید تشکیل می‌شود و به پیوند بین دو منوساکارید، پیوند گلیکوزیدی می‌گویند. کربوهیدرات‌های پیچیده از اتصال کربوهیدرات‌های ساده همراه با حذف آب به دست می‌آیند.

کربوهیدرات‌ها، نام عمومی قندهای منومری (منوساکاریدها)، دیمری (دی‌ساکاریدها)، تریمری (تری‌ساکاریدها)، الیگومری (الیگوساکاریدها) و پلیمری (پلی‌ساکاریدها) به دست آمده از قند (ساکاروم، لاتین قند) می‌باشند. یک منوساکارید یا قند ساده، یک آلدئید یا کتون با حداقل دو گروه هیدروکسیل است.

کربوهیدرات‌ها از نظر ساختاری پیچیده‌ترین و متنوع‌ترین مولکول‌ها در طبیعت هستند. نومرهای کربوهیدرات می‌توانند به یکدیگر اتصال یابد و اتصالات و شاخه‌های چندتایی از اتصالات گلیکوزیدی ایجاد کنند. در نتیجه تعداد ساختارهای الیگوساکاریدها، به عنوان مثال، در هگزاساکارید به $10^{15} \times 1/5$ ایزومر زنجیری و شاخه‌ای می‌رسد؛ علاوه بر این کربوهیدرات‌ها مرتباً توسط عوامل مختلف طبیعی تغییر شیمیایی پیدا کرده و تعداد ایزومرهای آنها افزایش پیدا می‌کنند.

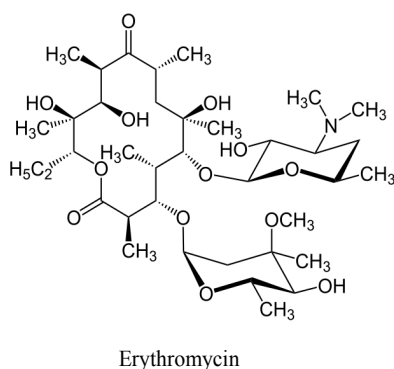
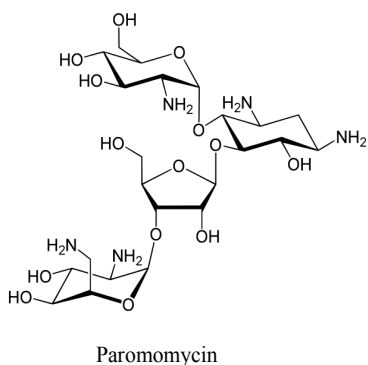
پیچیدگی و تنوع ساختاری کربوهیدرات‌ها آنها را به عنوان سیگنال‌های بیولوژیکی ایده‌آل می‌سازد؛ زیرا آنها می‌توانند کوتاه‌ترین مسیر را برای ذخیره‌سازی

اطلاعات بیولوژیکی به کار برند. در طبیعت، کربوهیدرات‌ها نقش مهمی را در فرایندهای بیولوژیک و یا پاتولوژی ایفا می‌کنند. به علت پیچیدگی و تنوع ساختاری آن‌ها، سنتز این ترکیبات بسیار مشکل‌تر از سنتز پلیمرهای زیستی دیگر مانند، اسیدهای نوکلئیک و پپتیدها است. از آنجاکه کربوهیدرات‌ها دارای گروه‌های با واکنش‌پذیری مشابه هستند، برای سنتز ژن‌ها، باید موقعیت ویژه واحد قندی به صورت محل‌گزین روی یک گروه هیدروکسی واکنش دهد. لذا، باید همه گروه‌های هیدروکسی به استثنای گروه هیدروکسی شرکت‌کننده در واکنش شیمیایی، محافظت شوند تا واکنش به طور محل‌گزین انجام شود. علاوه بر این هنگامی که کربوهیدرات یا واحد قندی دارای چندین نوع گروه هیدروکسی باشد، باید از گروه‌های محافظت‌کننده متفاوت و متناسب با موقعیت گروه هیدروکسی روی شاخه‌ها استفاده شود. از نظر شیمی فضایی، دو نوع اتصال متفاوت بین دو واحد قندی یا منوساکارید وجود دارد که باعث ایجاد دو آنومر متفاوت α و β می‌شود که در سنتز دیگر پلیمرهای زیستی مانند، پروتئین‌ها و اسیدهای چرب چنین پدیده‌ای وجود ندارد. مهم‌ترین مشکل سنتز کربوهیدرات‌ها فضا ویژه بودن اتصال گلیکوزیدی است. به عبارت دیگر به دلیل اینکه بسیاری از کربوهیدرات‌ها به عنوان گلیکوپپتیدها و گلیکولیپیدها در طبیعت وجود دارند اغلب، الیگوساکاریدهای سنتزی سرانجام به پپتید و یا لیپید متصل می‌شوند.

با توجه به جذاب بودن شیمی کربوهیدرات‌ها پیشرفت‌های بسیاری در زمینه سنتز کربوهیدرات در دهه‌های اخیر، حاصل شده است. به عنوان مثال، واکنش‌های محل‌گزین و گروه‌های محافظت‌کننده برای متمایز کردن گروه‌های هیدروکسی مختلف توسعه یافته‌اند. همچنین، روش‌های زیادی برای واکنش گلیکوزیددار کردن و اتصال فضاویژه گلیکوزید ارائه شده است و همچنان در حال مطالعه و بررسی است.

مطالعه کربوهیدرات‌ها، یکی از مهم‌ترین زمینه‌های مطالعاتی در زمینه شیمی، بیوشیمی و بیولوژی است. این مطالعات از مسئله پیچیده فرایند فتوسنتز تا کاربرد آن‌ها به عنوان ماده اولیه با شیمی فضایی مشخص، برای سنتز ترکیبات آلی گسترش یافته است. کربوهیدرات‌ها، آلدئیدهای پلی‌هیدروکسی، کتون‌های پلی‌هیدروکسی و یا ترکیب‌هایی هستند که می‌توانند، به این دو نوع ترکیب هیدرولیز شوند. خواص

بیولوژیکی ترکیبات حاوی کربوهیدرات امروزه در حال بررسی و پیشرفت چشمگیری است. از کاربردهای این دسته از ترکیبات طبیعی می‌توان از آنتی‌بیوتیک‌های گلوکامین و ماکرولید، آنتی‌بیوتیک‌های ضدسرطان انیدین و آنتراکسیلین، تشخیص‌دهنده‌های سلولی و پاسخ‌دهنده‌های ایمنی سلولی را نام برد. به‌عنوان مثال اریترومايسين متعلق به خانواده ماکرولیدها، داروی ضد میکروبی و شبیه پنی‌سیلین است و در افرادی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند، به‌عنوان جایگزین استفاده می‌شود. پارومومیسین متعلق به خانواده گلیکامین‌ها بوده و به‌عنوان آنتی‌بیوتیک مصرف می‌شود (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱

در این فصل، روش‌های سنتزی متداول را برای تشکیل پیوندهای گلیکوزیدی، سنتز کلی الیگوساکاریدها معرفی می‌شوند.

۱-۱ روش‌های سنتز کربوهیدرات‌ها

روش‌های تشکیل پیوند گلیکوزید، معمولاً شامل فعال‌سازی مرکز آنومری (مرحله فعال‌سازی) است. سپس گونه فعال شده به‌عنوان‌دهنده با پذیرنده گلیکوزیل (مرحله گلیکوزیلاسیون)، تولید پیوند گلیکوزیدی را تشکیل می‌دهد (ارنست و دیگران، ۲۰۰۰). به‌طور کلی، دو روش عمده برای فعال‌سازی به‌کار می‌رود:

۱. فعال‌سازی از طریق واکنش جایگزینی با اکسیژن آنومری
۲. فعال‌سازی از طریق حفظ اکسیژن‌های جایگزینی اکسیژن آنومری

۱-۱-۱ فعال‌سازی از طریق واکنش جایگزینی با اکسیژن آنومری

الف) روش فیشر- هلفریش^۱. این روش، ساده‌ترین روش گلیکوزیل‌دارکردن بوده و شامل واکنش تعویض اکسیژن آنومری در حلقه همی‌استال توسط کاتالیزور اسیدی و تشکیل استال است. این روش، کاربرد وسیعی در سنتز آلکیل گلیکوزیدهای ساده با پذیرنده گلیکوزیل دارد. در این روش خودتراکمی واکنشگرهای قندی با گروه‌های عاملی (مانند هیدروکسیل) محافظت نشده وجود دارد. همچنین، احتمال برگشت‌پذیر بودن واکنش نیز وجود دارد و در نتیجه در سنتز الیگوساکاریدهای پیچیده کاربردی ندارد، چون در این موارد نیاز به واکنش‌های برگشت‌ناپذیر است (مسیر A، شکل ۱-۲).

ب) روش کنیگس- نور^۲. در این روش، به‌جای استفاده از اکسیژن آنومری از گونه‌های فعال‌تر از گروه هیدروکسی آنومری، که قدرت دهندگی گلیکوزیل بیشتری دارند، مانند برمید یا کلرید در مرحله فعال‌سازی استفاده می‌شود.

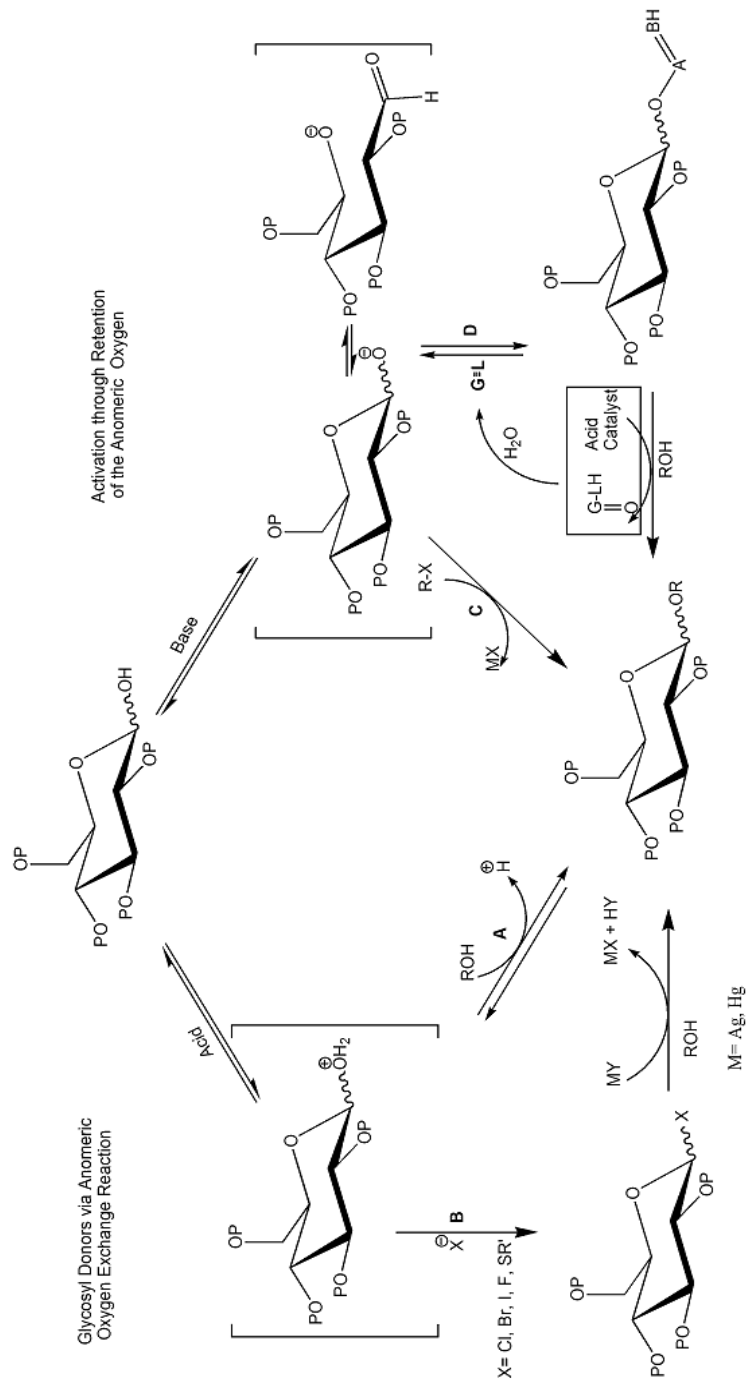
روش کلاسیک کنیگس- نور با استفاده از گلیکوزیل‌هالیدها (مانند برمید و کلرید)، در حضور نمک فلزات سنگین (جیوه یا نقره)، انجام می‌شود. بنابراین ابتدا، یک هالواتر تولید می‌شود و سپس در مرحله گلیکوزیددارکردن، توسط یک فعال‌کننده هالوژن‌دوست که معمولاً نمک فلزات سنگین است، فعال‌سازی صورت می‌گیرد. در نتیجه یک انتقال گلیکوزیل به پذیرنده، به‌صورت برگشت‌ناپذیر انجام می‌شود. بنابراین، در این روش پایه، به بسیاری از تکنیک‌های با ارزش در سنتز الیگوساکاریدها و اتصالات گلیکوزیدی، به‌عنوان پیش‌برنده نیاز است. با توجه به اینکه نمک فلزات سنگین اغلب سمی هستند و حذف آن‌ها از محیط‌زیست با مشکل روبه‌رو است، از این رو تهیه مقادیر زیاده‌تر از الیگوساکاریدها به روش فوق دارای محدودیت بوده و روش‌های جایگزین در حال توسعه است.

مکانیسم کلی واکنش، شامل تبدیل یک α - هالید به β - هالید فعال در محل^۳ گلیکوزیددارکردن با وارونگی پیکربندی و تشکیل α - گلیکوزید است که در شکل (۱-۳)، مشاهده می‌شود.

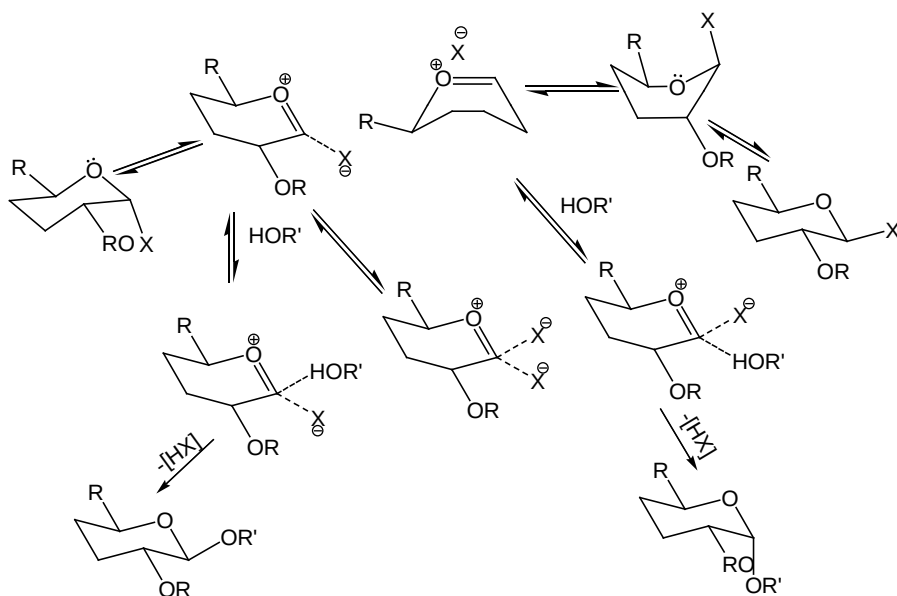
1. Fischer- Helferich

2. Koenigs- Knorr

3. In situ

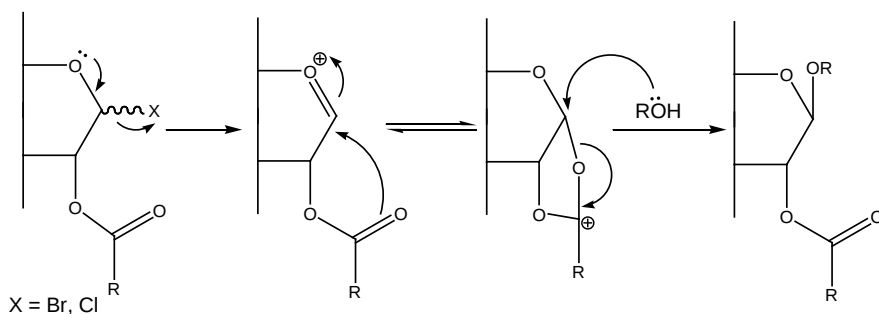


شکل ۱-۲



شکل ۳-۱

در سنتز β - گلیکوزیدها عموماً، از مشتق ۲-O- آسیل به‌عنوان مشارکت گروه همسایه، استفاده می‌شود (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۱

یک روش جایگزین که بسیار شبیه به روش کینگس- نور است، شامل استفاده از یون فلورید، به‌عنوان گروه ترک‌کننده در قنددهنده می‌باشد. روش دیگر، استفاده از گروه تیو به جای اکسیژن آنومری است. گروه سولفور (تیو) در تیوگلیکوزیدها به‌عنوان گروه محافظت‌کننده مرکز آنومری عمل می‌کند.