



بابه شیمیایی سنتریتیدها

گردآوری و تدوین:

دکتر محمد حسن هوشدار تهرانی

دانشیار دانشکده داروسازی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سرشناسه : هوشدار تهرانی، محمدحسن، گردآورنده
عنوان و نام پدیدآور : پایه شیمیایی سنتز پتیدها/گردآوری و تدوین محمدحسن هوشدار تهرانی
مشخصات نشر : تهران، سرزمین باران، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری : ۲۸۰ ص.
شابک : 978-600-5667-13-4

وضعیت فهرست نویسی : فیا
یادداشت : کتاب حاضر با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
شهید بهشتی منتشر شده است.

یادداشت : کتابنامه: ص. ۲۶۱.

موضوع : پتیدها - سنتز

موضوع : آب‌های آمینه

شماره روده : دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

رده بندی کنگره : ۱۳۰۹۲/۵۹۲/۵۵۵۲ QP

رده بندی دیون : ۴۵۶/۱۱۱/۵۷۴

شماره کتابشناختی : ۴۲۰۱۰۰



پایه شیمیایی سنتز پتیدها

نویسنده : دکتر محمدحسن هوشدار تهرانی

ناشر : انتشارات سرزمین باران ۱۶-۱۳-۳۳۹۹۸۰

نوبت چاپ : اول

تاریخ انتشار : تابستان ۱۳۹۵

شمارگان : ۱۰۰۰ جلد

قیمت : ۱۶۰۰۰ تومان

شابک : 978-600-5667-13-4

فهرست مطالب

پیش گفتار.....	۱
مقدمه.....	۳
فصل ۱- شیمی سنتز پپتیدها.....	۴
۱-۱ مقدمه.....	۴
۲-۱ خاصیت یونی آمینو اسیدها.....	۵
۳-۱ گروه‌های عاملی، اثر پیت‌ها در pH خنثی.....	۸
۴-۱ اثر زنجیر در سایر آمینو اسیدها.....	۱۰
۵-۱ دیدگاه کلی در محافظت و تسهیل پیوند آمیدی.....	۱۲
۶-۱ تشکیل استخلاف‌های N-آسیل آمین و اورتان.....	۱۴
۷-۱ ایجاد پیوند آمیدی و واکنش جانبی تشکیل سد بازولن.....	۱۵
۸-۱ جفت شدن N-آسیل آمینو اسیدها و ایجاد پپتیدهای استرومری.....	۱۷
۹-۱ جفت شدن N-الکوکسی کربونیل آمینو اسیدها بدون واسطه.....	۱۸
دیاسترومرها، پایداری ناقرینگی اکسازولون‌ها.....	۱۹
۱۰-۱ کربو دی ایمیدها.....	۲۰
۱۱-۱ واکنش‌های N-الکوکسی کربونیل آمینو اسیدها با واسطه کربو دی ایمیدها.....	۲۲
۱۲-۱ تهیه انیدرید همسان با استفاده از یک کربودی ایمید محلول.....	۲۴
۱۳-۱ راهکار برای سنتز پپتیدهای با انانتیومری خالص.....	۲۵
۱۴-۱ نمادهای بکار رفته برای آمینو اسیدها و پپتیدها.....	۲۶

- فصل ۲- تشکیل پیوند پتیدی ۲۸
- ۱-۲- مقدمه ۲۸
- ۲-۲- تشکیل پیوند پتیدی از واکنش N -الکوکسی کربونیل آمینو اسیدها
با واسطه کربو دی ایمید ۲۹
- ۳-۲- تشکیل پیوند پتیدی از انیدرید ناهمسان N -الکوکسی کربونیل
آمینو اسیدها ۳۴
- ۴-۲- شرکت گروه α مسایه در آمینولیز استرهای فعال شده ۴۰
- ۵-۲- تشکیل پپتیدها از مشتق آزید N -الکوکسی کربونیل آمینو اسیدها ۴۴
- ۶-۲- واکنشگرهای جهت‌کنندگی که مرکب از یک ماده افزودنی متصل به یک
اتم باردار است که دارای استرهای دی‌الکیل آمینو به همراه یک
یون متقابل غیر هسته دوست می‌باشد ۴۶
- استفاده از واکنشگر BOP (بنزوتریازول-۱-یل-اکسی-تریس (دی متیل
آمینو) فسفونیم هگزا فلوروو فسفات) در تهیه پپتیدها ۴۸
- واکنشگرهای
HBTU (O -بنزوتریازول-۱-یل- N,N,N',N' -تترا متیل اورونیم
هگزا فلوروو فسفات) ۵۰
- TBTU (O -بنزوتریازول-۱-یل- N,N,N',N' -تترا متیل اورونیم
هگزا فلوروو فسفات) ۵۰
- تترا فلوروو بورات ۵۰
- واکنشگر PyBOP (بنزوتریازول-۱-یل-اکسی تری پیرولیدینو فسفونیم
هگزا فلوروو فسفات) ۵۲
- ۷-۲- مواد واسطه و سرنوشت آنها در واکنش‌های با استفاده از املاح
بنزوتریازول اکسی فسفونیم و کربنیم ۵۳

- ۸-۲- نقش HOBt به عنوان ماده افزودنی در واکنش‌های جفت شدن
- N- الکوکسی کربونیل آمینو اسیدها با استفاده از واکنشگرهای املاح
- فسفونیم و اورونیم ۵۵
- ۹-۲- بعضی از آمین‌های نوع سوم که به عنوان باز در سنتز پتیدها به کار می‌روند ۵۶
- ۱۰-۲- نکاتی در سنتز پتیدها در جلوگیری کردن از اپی مری شدن ناشی از تشکیل اکسازولون ۵۸
- ۱۱-۲- نقش HO 3t : عنوان کاهنده تشکیل اپی مر در واکنش‌های با واسطه کربودی اسید ۶۰
- فصل ۳- گروه‌های محافظ آمینو در روش‌های محافظت برداری ۶۲
- ۱-۳- مقدمه ۶۲
- ۲-۳- محافظت برداری از طریق احیا : هیدروژناسیون ۶۴
- ۳-۳- محافظت برداری از طریق احیاء : واکنش های واسطه فلز ۶۶
- ۴-۳- محافظت برداری از طریق اسیدولیز: محافظت اسیدهای بر پایه بنزیل ۶۸
- ۵-۳- محافظت برداری توسط اسیدولیز : برای گروه‌های محافظ بر پایه ترشیو بوتیل ۷۰
- ۶-۳- الکیله کنندگی به خاطر تشکیل یون کربنیم در طول عمل اسیدولیز ۷۲
- ۷-۳- محافظت برداری توسط هیدرولیز اسیدی ۷۴
- ۸-۳- محافظت برداری توسط هیدرولیز بازی ۷۵
- ۹-۳- محافظت برداری از راه حذف بتا ۷۶
- ۱۰-۳- محافظت برداری از راه حذف بتا : گروه‌های محافظ بر پایه فلورنیل متیل ۷۸

۱۱-۳- محافظت برداری توسط هیدرازین یا الکیل تیول ها از راه جانشینی

- ۸۱ هسته دوستی
- ۱۲-۳- محافظت برداری توسط انتقال آلیل با کاتالیزوری پالادیم
- ۸۴ محافظت کننده ها
- ۱۳-۳- محافظت گروه های آمینو: آسیله کردن و تشکیل دی مر
- ۱۴-۳- محافظت گروه های آمینو: آسیله کردن بدون تشکیل دی مر
- ۱۵-۳- محافظت گروه های آمینو: ترسیو بوتوکسی کربونیل کردن
- ۱۶-۳- محافظت گروه های کربوکسیل: استری کردن
- ۱۷-۳- محافظت گروه های کربوکسیل، هیدروکسیل و سولفیدریل با ترشیو
- ۹۳ بوتیل کردن و الکیل کردن
- ۱۸-۳- حساسیت یا پایداری اما محافظت نسبت به اسیدولیز
- ۱۹-۳- انواع هم آمیزه های گروه های محافظ
- ۱۰۰ فصل ۴- ناقرینگی در سنتز پتیدها
- ۱۰۰ ۱-۴- مکانیسم های تغییر استرئوشیمی: انولیزه شدن، کاتالیزوری اسید
- ۱۰۱ ۲-۴- مکانیسم های تغییر استرئوشیمی: انولیزه شدن با کاتالیزوری باز
- ۱۰۳ ۳-۴- انانتیومریزه شدن و جلوگیری از بروز آن در زمان جفت شدن
- ۱۰۳ IV- الوکوسی کربونیل L- هیستیدین
- ۱۰۵ ۴-۴- مکانیسم های تغییر استرئوشیمی: انولی شدن اکسازولون های حاصل از پتیدهای فعال شده، با کاتالیزوری باز
- ۱۰۷ ۵-۴- اثبات نا همگونی ایزومری در پتید های سنتز شده
- ۱۰۹ ۶-۴- شناسایی و تعیین مقدار پتیدهای اپی مری با HPLC
- ۱۰۹ ۷-۴- عوامل خارجی که بر میزان تغییرات ایزومری فضائی در طول واکنش

- جفت شدن تأثیر می‌گذارند ۱۱۱
- ۴-۸- تشکیل اکسازولون در زمان جفت شدن N -الکوکسی کربونیل آمینو ۱۱۲
- اسیدها در حضور آمین نوع سوم ۱۱۲
- ۴-۹- انانتیومریزه شدن در واکنش‌های N -الکوکسی کربونیل آمینو اسیدها ۱۱۳
- به کمک ۴- دی متیل آمینو پیریدین ۱۱۳
- ۴-۱۰- انانتیومریزه شدن در طول زمان واکنش‌های N -الکوکسی کربونیل ۱۱۴
- آمینو اسیدها با آمینو اسیدها ۱۱۴
- ۴-۱۱- منابع مناسبه نامناسب‌های دیاسترومری در سنتز پتیدها ۱۱۵
- ۴-۱۲- راه‌های کاهش ایجاد اپی‌مر در موقع جفت نمودن تکه‌های پپتیدی ۱۱۷
- ۴-۱۳- روش‌های تعیین میزان انانتیومریزه شدن ۱۱۸
- ۴-۱۴- تعیین انانتیومرها با بررسی دسترهای حاصل از واکنش با یک ۱۲۰
- واکنشگر ناقص ۱۲۰
- فصل ۵- سنتز پتیدها بر روی بستر جامد ۱۲۳
- ۵-۱- مقدمه ۱۲۳
- ۵-۲- وسیله و ابزار سنتز فاز جامد ۱۲۶
- ۵-۳- یک دستور کار عمومی برای سنتز در فاز جامد ۱۲۸
- ۵-۴- ویژگی‌ها و ملزومات سنتز فاز جامد ۱۳۱
- ۵-۵- رزین‌های پلی استیرن در سنتز فاز جامد ۱۳۳
- ۵-۶- پلی مر ممزوج پلی اتیلن گلیکول-پلی استیرن ۱۳۶
- ۵-۷- لغت شناسی و تنوع انتخاب برای اتصال اولین آمینو اسید به رزین ۱۳۸
- ۵-۸- انواع پتیدها و رشته‌های اتصال به رزین ۱۴۱
- ۵-۹- هم‌آمیزه‌های گروه‌های محافظ برای سنتز فاز جامد ۱۴۵

- ۱۰-۵- ویژگی های سنتز با استفاده از شیمی BOC/BZL ۱۴۵
- ۱۱-۵- ویژگی های سنتز در سیستم FMOC/TBU ۱۴۶
- ۱۲-۵- رزین مریفیلد برای سنتز پتیدها با استفاده از شیمی BOC/BZL ۱۴۸
- ۱۳-۵- رزین با رشته فنیل استامیدومتیل برای سنتز پتیدها با استفاده از شیمی BOC/BZL ۱۵۰
- ۱۴-۵- رزین بنزیدریل آمین برای سنتز پتیدهای آمیدی با استفاده از شیمی BOC/BZL ۱۵۱
- ۱۵-۵- انواع رزین ها برای سنتز پتیدها با استفاده از شیمی FMOC/TBU ۱۵۳
- ۱۶-۵- رزین ها و رشته ها برای سنتز پتید آمیدها با استفاده از شیمی FMOC/TBU ۱۵۵
- ۱۷-۵- رزین ها و رشته های اتصال برای سنتز پتید های اسیدی و آمیدی محافظت شده ۱۵۷
- ۱۸-۵- اتصال استری FMOC- آمینو اسیدها به گروه هیدروکسی متیل پایه های رزینی ۱۶۰
- ۱۹-۵- رزین ۲- کلرو تری تیل کلرید برای سنتز پتیدها با استفاده از شیمی FMOC/TBU ۱۶۲
- فصل ۶- محافظت گروه های عاملی ۱۶۴
- ۱-۶- مقدمه ۱۶۴
- ۲-۶- محافظت گروه ۴- آمینوی لیزین ۱۶۵
- ۳-۶- محافظت گروه های هیدروکسیل سرین و ترئونین ۱۶۷
- ۴-۶- آسیله شدن هیدروکسیل زنجیر جانبی با القاء اسیدی ۱۶۸
- ۵-۶- گروه هیدروکسیل تیروزین ۱۷۰

- ۶-۶- گروه متیل سولفانیل متیونین ۱۷۳
- ۶-۷- گروه ایندول تریپتوفان ۱۷۴
- ۶-۸- گروه ایمیدازول هیستیدین ۱۷۶
- ۶-۹- گروه گوانیدینوی آرژنین ۱۷۸
- ۶-۱۰- گروه‌های کربوکسیل آسپارتیک و گلوتامیک اسید ۱۸۲
- ۶-۱۱- تشکیل ایمید از آمینو اسیدهای دو کربوکسیلیک اسید دار
استخرف شده ۱۸۵
- ۶-۱۲- گروه کربوکسامید آمینو اسیدهای آسپاراژین و گلوتامین ۱۸۸
- ۶-۱۳- آبدگیری از گروه کربوکسامید در تبدیل به گروه سیانو در طول زمان
فعال شدن ۱۹۰
- ۶-۱۴- تشکیل پیروگلوتامیل از آمینو اسیدهای گلوتامیک و گلوتامین ۱۹۲
- ۶-۱۵- گروه سولفیدریل سیستئین و سنتز پتیدهای دارای سیستئین ۱۹۴
- ۶-۱۶- تشکیل پی‌پرازین -۲، ۵- دی آن از استرهای پتیدها ۱۹۸
- ۶-۱۷- مکانیسم‌های اسیدولیز و نقش هسته دوست ۲۰۱
- ۶-۱۸- کاستن واکنش‌های جانبی در طول زمان اسیدولیز ۲۰۵
- ۶-۱۹- آمینو اسیدهای سه عامل دار با دو گروه محافظ مختلف ۲۰۷
- ۶-۲۰- نکاتی در مورد کربو دی ایمیدها و کاربرد آنها ۲۱۰
- ۶-۲۱- افزایش یون مس برای حذف پدیده‌ای مریزه شدن در واکنش‌های با
واسطه کربو دی ایمید ۲۱۳
- ۷- فصل ۷- سنتز همگرای پتیدها در فاز جامد ۲۱۶
- ۷-۱- مقدمه ۲۱۶
- ۷-۲- سنتز فاز جامد تکه‌های پتیدی محافظت شده ۲۱۶

۳-۷- اسیدولیز تکه‌های پتیدی محافظت شده از پایه رزینی.....	۲۱۷
۴-۷- جفت نمودن تکه‌های پتیدی محافظت شده در فاز جامد.....	۲۲۰
۵-۷- راهکار سنتز.....	۲۲۱
۶-۷- واکنش‌های جانبی.....	۲۲۴
۷-۷- کنترل واکنش‌های جفت شدن.....	۲۲۴
۸-۷- سنتز بوت‌تین‌های طبیعی از طریق اتصال پپتیدهای محافظت نشده.....	۲۲۵
فصل ۸ پپتیدها، حلقوی.....	۲۲۹
۱-۸- مقدمه.....	۲۲۹
۲-۸- راه‌های تهیه پپتیدهای حلقوی.....	۲۳۰
۳-۸- سنتز پپتیدهای حلقوی.....	۲۳۲
۴-۸- تغییرات شیمیایی پپتیدها، حلقوی.....	۲۳۳
۵-۸- تغییرات آرایش رشته پتیدی.....	۲۳۴
۶-۸- تغییرات در پیوند پتیدی.....	۲۳۶
۷-۸- تغییرات شاخه جانبی آمینو اسیدها.....	۲۳۷
۸-۸- عناصر ساختمانی که در نزدیک کردن دو انتها به هم کمک می‌کنند.....	۲۳۸
۹-۸- عناصر ساختار داخلی.....	۲۳۹
۱۰-۸- عناصر ساختار فضائی خارجی.....	۲۴۲
۱۱-۸- حلقوی شدن با واسطه گوگرد.....	۲۴۳
۱۲-۸- راهکارهای انقباض حلقه ای.....	۲۴۵
۱۳-۸- حلقوی شدن از طریق پیوند آزید-آلکین.....	۲۴۶
فصل ۹- خالص سازی پپتیدها توسط کروماتوگرافی فاز معکوس.....	۲۴۸
۱-۹- مقدمه.....	۲۴۸

- ۲-۹- خواص پتیدها ۲۴۹
- ۳-۹- خواص کروماتوگرافی ۲۵۰
- ۴-۹- pH بافر مائی فاز متحرک ۲۵۰
- ۵-۹- حلال آلی ۲۵۲
- ۶-۹- فاز ثابت ۲۵۴
- ۶-۹-۱- کروماتوفد ۲۵۴
- ۶-۹-۲- اندازه ذرات ۲۵۵
- ۷-۹- کروماتوگراف، مایع با فشار بسیار بالا ۲۵۶
- ۸-۹- بسترهای پلی مرز، صاعی ۲۵۶
- ۹-۹- فاز ثابت مونولیتیک ۲۵۷
- ۹-۱۰- طول ستون ۲۵۸
- ۹-۱۱- اثر شیب ۲۵۹

پیش گفتار

در کتاب حاضر سعی شده است که در ابتدا با آشنایی با خواص شیمیایی آمینو اسیدها به عنوان واحدهای سازندهی پپتیدها، اطلاعات اولیه‌ای به خواننده داده شود، با فرض این که شخص با مفاهیم پایه‌ای شیمی قبلاً برخورداری بوده است. فرایند سنتز پپتیدها با توجه به روش‌های مختلف و به کارگیری واکنشگرهای لازم و انتخاب عوامل محافظ برای گروه‌های عاملی آمینو اسیدهای مورد نیاز و سپس چگونگی شرایط برای برداشت و حذف این عوامل محافظ بخش‌های دیگر کتاب را تشکیل می‌دهد.

سنتز پپتیدها می‌تواند بر پایه جامد یا در محیط مایع انجام گردد. از آنجائی که سنتز پپتیدها در فاز جامد از نظر سهولت انجام کار و کاهش واکنش‌های جانبی و ناخالصی‌ها در مقایسه با سنتز آنها در محیط مایع عمده‌ماً ترجیح دارد، دیدگاه کتاب حاضر متمرکز بر سنتز پپتیدها در فاز جامد است و این را با وجود دو راهکار عمده در سنتز پپتیدها، یعنی Boc/Bzl و Fmoc/tBu، تکمیل بیشتر در استفاده از راهکار Fmoc/tBu به عنوان روش بهتر و جدیدتر و با کارائی بالاتر قرار گرفته است.

تهیه پپتیدهای حلقوی و پلی پپتیدها به خاطر جایگاه ویژه آنها در صنایع مختلف آزمایشگاهی و صنعتی نیز در این کتاب مورد نظر واقع شده است.

سنتز پپتیدها، بهر حال، مثل سایر روش‌های سنتز ترکیبات شیمیائی به مراحل خالص سازی نیاز دارد. با توجه به این امر بخش انتهائی کتاب به روند خالص سازی پپتیدها با استفاده از روش‌های مرسوم کروماتوگرافی اختصاص یافته است.

ورود نه چندان قدیم محققین شیمی در عرصه سنتز پپتیدها می‌طلبد که برای

اصطلاحات رایج انگلیسی در این علم، جانشین مناسبی به زبان فارسی به منظور پاس داشتن زبان مادری کوشش شود. در این کتاب سعی شده است که معادل‌های فارسی برای لغات انگلیسی مرسوم در کتب مربوط به سنتز پتیدها آورده شود. در این رابطه هم در صفحه‌ای جداگانه و هم در متن این امر مهم در نظر گرفته شده است.

در مامی مراحل تدوین این کتاب سعی شده است که مطالب به میزان لازم، گویا، روان و در یک روال منطقی آورده شود، اما انتظار نمی‌رود که این کار بی نقص بوده و به طور کامل انجام گرفته باشد. در این راستا نویسنده از انتقادات، پیشنهادات و راهنمایی‌های ارزنده همسران نظر و اساتید و محققین و دانشجویان گرانقدر استقبال می‌کند.

www.ketabonline.ir

مقدمه

پتیدها به عنوان ترکیبات زیست محیطی سازگار با طبیعت موجود زنده، نقش مهمی در فرایندهای بیوشیمیایی و فعالیت های بیولوژیک در برقراری ثبات و سلامت اعضا و جوارح بدن دارند. از این رو مصرف پتیدهای طبیعی، صنایعی و مشتقات آنها به اشکال مختلف در صنایع دارویی، غذایی و بهداشتی مورد توجه قرار گرفته و روز به روز در حال توسعه است. پتیدها به صورت داروهای فعال زیستی، حامل های دارویی، فرآورده های تشخیصی و درمانی طراحی و تهیه شده و می شوند و پیوسته اهمیت روز افزونی نزد شیمیست ها و داروسازها و صاحبان صنعت برای کشف افق های جدید در مصرف آنها کسب کرده و می کنند. در این راستا، علم سنتز پتیدها و پایه شیمیایی چگونگی ساخت آنها در طراحی و نهادهای مولکول های جدید و توجه و پرهیز از واکنش های جانبی در حین فرآیند سنتز را از نکات مناسبی برای محققین از دید بهره برداری و تولید پتیدها در واحد آزمایشگاهی و صنعتی است. با توجه به این نیاز علمی، کتاب حاضر به عنوان منبعی در دسترس که بتواند مایم پایه ای و لازم را برای علاقه مندان، مشتاقان و فعالان در این زمینه علمی فراهم آورد در دست تهیه قرار گرفت. این کتاب می تواند برای دانشجویان شیمی، داروسازی، نان و بیوتکنولوژی، صنایع غذایی و علوم زیستی و محققین مربوطه مورد استفاده قرار گیرد.