

## تهیه ترکیبات آلی قرار گرفته بر بسپارها برای تهیه آمین‌ها، آمینواسیدها و پپتید

معروف زارعی<sup>۱\*</sup>، علی اصغر جراح پور<sup>۲</sup> و عبدالحمید فدوی<sup>۳</sup>

۱- دانشیار شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس، ایران

۲- استاد شیمی آلی، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳- استادیار شیمی-پلیمر، گروه شیمی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

دریافت: دی ۹۸ بازنگری: خرداد ۹۹ پذیرش: تیر ۹۹

**چکیده:** تری‌ملیتیک انیدرید به رزین مریفیلد متصل و با بیس (تری‌متیل‌سایلیل) آمین واکنش داده شد. سپس، رزین با تبدیل گروه انیدریدی به فتالیمید در تهیه آمین‌های نوع اول استفاده شد. همچنین، از واکنش رزین دارای فتالیمید در تهیه آمینو کربوکسیلیک اسیدهای متفاوت استفاده شد. تهیه تری‌پپتید مشتق شده از گلیسین نیز به راحتی با این روش انجام شد. تمام واکنش‌ها به سادگی انجام شد و خالص‌سازی فراورده‌ها با شستشوی ساده رزین و بدون نیاز به ستون سوانگاری و با بازده فراورده‌ها ۵۹ تا ۸۱ درصد انجام شد. قابل توجه است که رزین باقی‌مانده از واکنش‌ها با تبدیل به رزین دارای تری‌ملیتیک انیدرید، دوباره در فرایند تهیه قابل استفاده است. برای پیگیری پیشرفت واکنش و اثبات تشکیل فراورده‌ها از طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه با توجه به گروه‌های عاملی فراورده‌ها استفاده شد. خالص‌سازی با شستشو و صاف کردن ساده، اجتناب از روش‌های جداسازی گران‌قیمت و زمان‌بر و انجام واکنش‌ها به صورت پی‌درپی از مزیت‌های این روش است.

**واژه‌های کلیدی:** رزین مریفیلد، آمین، آمینو اسید، تهیه فاز-جامد، پپتید

### مقدمه

برای شکست، روش کار اینگ-مانسک [۴ و ۵] است که N-آلکیل ایمید با هیدرازین در شرایط ملایم تری واکنش می‌دهد. افزون بر فراورده مطلوب آمید نوع اول، فتال هیدرازید حلقوی نیز به دست می‌آید. جداسازی فتال هیدرازید و خالص‌سازی فراورده گاهی دشوار است. بنابراین، بررسی زیادی توسط شیمی‌دانان برای روش‌های بهتر این واکنش مثل کاهش با به‌کارگیری سدیم بوروهیدرید/ ایزوپروپانول برای برداشتن گروه محافظت‌کننده فتالوئیل گزارش شده است [۶]. اهمیت روش گابریل در تهیه

تهیه گابریل در اواخر ۱۸۸۰ توسط شیمیدان آلمانی زیگموند گابریل گزارش شد [۱]. این روش یک روش کلاسیک برای تهیه آمین‌های نوع اول است که ابتدا از طریق آلکیل‌شدن پتاسیم فتالیمید و پس از آن با شکست گروه محافظت‌کننده فتالوئیل با یک آب‌کافت اسیدی یا بازی، آمید نوع اول به دست می‌آید [۲]. شکست همراه با آب‌کافت به طور معمول واکنش کندی است و نیازمند شرایط بسیار سختی است [۳]. یک روش کار بسیار بهتر

تهیه بسپارهای با ساختار اصلی فتالیمیدی و یا پیوند به بسترهای جامد دیگر استفاده کرد. تهیه کو-پلی آمید-استر-ایمیدهای دارای پلی اتیلن گلیکول [۳۳]، پلی ایمید-آمیدهای با ساختار نانو [۳۴]، پلی آمید-ایمیدهای کایرال بر پایه آمینو اسیدها [۳۵]، پلی آمید-ایمیدهای آروماتیک [۳۶ تا ۳۹] با به کارگیری تری ملیتیک انیدرید گزارش شده است. کلرومتیلن دی متیل آمونیم کلرید (۱) (واکنشگر ویلزمایر) واکنشگر بسیار فعالی در واکنشهای جفت شدن و فرمیل دار کردن است [۴۰]. واکنشگر ویلزمایر مزیت‌های فراوانی مانند برهم کنش با گروه‌های عاملی متعدد، خالص سازی راحت فراورده‌ها در نتیجه حلالیت فراورده‌های جانبی در آب و همچنین، بازده و خلوص بالای فراورده‌ها دارد. به دلیل مزیت‌های گفته شده از این واکنشگر در تهیه ترکیبات زیادی استفاده شده است [۴۱ تا ۴۳].

در این مقاله، روش جدیدی برای تهیه ترکیبات آلی قرار گرفته بر بسپارها و کاربرد آن در تهیه آمین‌های نوع اول، آمینو اسیدها و تری پپتید با کمک رزین مریفیلد گزارش می‌شود.

### بخش تجربی

#### مواد و دستگاه‌ها

همه ترکیبات شیمیایی به کار گرفته شده از شرکت‌های مرک، فلوکا و آکروس خریداری شدند. نقطه ذوب ترکیبات تهیه شده با دستگاه الکتروترمال ۹۲۰۰ اندازه گیری شد. طیف‌های فرسرخ تبدیل فوریه نمونه‌ها با دستگاه شیمادزو FT-IR 8300 گرفته شد. پیشرفت واکنش با روش سوانگاری لایه نازک بر صفحات سیلیکا شرکت فلوکا بررسی شد.

روش تهیه کلرومتیلن دی متیل آمونیم کلرید (۱) (واکنشگر ویلزمایر)

۰/۱ میلی مول اگزالیل کلرید در دمای صفر درجه سانتی گراد یا ۰/۱ میلی مول تیونیل کلرید در دمای ۴۰ °C، قطره قطره به محلول ۰/۱ میلی مول دی متیل فرمامید در ۷ میلی لیتر دی

آمین‌ها به دست آمدن انتخابی آمین نوع اول است [۷]. با توجه به اهمیت زیاد آمین‌ها و پپتیدها کتاب‌ها و مقالات مروری متعددی در مورد تهیه و کاربردهای آن‌ها گزارش شده است [۸ و ۹]. استفاده از بستر جامد در واکنش‌های شیمی آلی به صورت روزافزون در حال افزایش است که سهولت در کار، کاهش آلودگی و خالص سازی ساده بدون نیاز به سوانگاری<sup>۱</sup> و تجهیزات خاص از مزایای استفاده از بستر جامد است [۱۰]. مریفیلد در سال ۱۹۶۳ برای نخستین بار مفهوم و انجام تهیه پپتیدها در فاز جامد را گزارش کرد [۱۱]. پس از آن، روش تهیه ترکیبات آلی در فاز جامد دانشمندان را قادر ساخت تا در مدت زمان کوتاهی در تهیه تعداد زیادی از ترکیبات آلی به ویژه ساختارهای الگو در صنعت داروسازی از این روش کمک بگیرند [۱۲]. کتاب‌ها و مقالات مروری زیادی در مورد کاربردهای بسپارها به عنوان بسترهای نامحلول (تهیه ترکیبات آلی قرار گرفته بر بسپارها) نگاشته شده است [۱۳ تا ۲۲]. این روش مزیت‌های برجسته‌ای دارد که چهار عامل اصلی موجب مناسب بودن این روش می‌شود: (۱) سادگی انجام واکنش‌ها در سه مرحله ساده (افزایش واکنشگرها، صاف کردن و شستن رزین)، (۲) حذف مرحله خالص سازی که به ویژه در واکنش‌های چندمرحله‌ای بسیار مهم تر است (فقط با شستن رزین)، (۳) امکان استفاده از غلظت بالای واکنشگرها و واکنش دهنده‌ها برای رسیدن به پایان واکنش و تهیه به روش فاز جامد و (۴) انجام واکنش‌های چندمرحله‌ای به صورت پی در پی و در نهایت شستن رزین [۱۶ و ۱۷]. کلرومتیل پلی استایرن (رزین مریفیلد) [۲۳] در تهیه ترکیبات آلی به طور گسترده‌ای به کار گرفته شده است [۱۳ و ۲۴]. این رزین به صورت تجاری در دسترس است اگرچه روش‌های زیادی برای تهیه آن گزارش شده است [۲۵ تا ۲۷]. تری ملیتیک اسید و تری ملیتیک انیدرید به عنوان لیگاند و همچنین، پیش ماده در تهیه بسپارها استفاده زیادی دارند [۲۸ تا ۳۲]. با توجه به گروه‌های عاملی کربوکسیلیک اسید و انیدرید در تری ملیتیک اسید و تری ملیتیک انیدرید می‌توان در

کلرومتان خشک افزوده شد. پس از ۵ دقیقه واکنشگر ویلزمایر به شکل رسوب جامد سفیدرنگ به دست آمد.

#### دستورکار کلی برای تهیه آمین‌ها با روش فاز-جامد

روش تهیه تری‌ملیتیک اسید انیدرید قرار گرفته بر رزین (۲) پیش‌تر گزارش شده است [۳۵]. شروع واکنش با رزین مریفیلد (۱/۰ گرم، ۱/۲ میلی مول) بود و در مراحل بعدی بازده هر مرحله را صد در صد فرض کرده و محاسبات بر پایه آن انجام شد. به تعلیقه رزین به دست آمده از مرحله پیش درمتانول (۲۰ میلی لیتر) هگزامتیل‌دی‌سیلازان (۸/۰ میلی مول) افزوده و به مدت ۱۸ ساعت در دمای اتاق هم‌زده شد. سپس، مخلوط واکنش صاف و رسوب به دست آمده با آب (۳۰ میلی لیتر)، اتانول (۳۰ میلی لیتر) و دی‌کلرومتان (۳۰ میلی لیتر) شسته شد تا رزین دارای فتالیمید (۳) به دست آید. رزین به دست آمده در ۲۰ میلی لیتر دی‌اکسان به صورت تعلیقه در آمد و در روش نخست به ترتیب به آن پتاسیم کربنات (۵/۰ میلی مول) و آلکیل هالید مربوط (۵/۰ میلی مول) افزوده شد. در روش دوم، محلول به دست آمده از پتاسیم کربنات (۵/۰ میلی مول)، الکل مربوط (۵/۰ میلی مول) و واکنشگر ویلزمایر (۵/۰ میلی مول) در ۱۵ میلی لیتر دی‌اکسان، به رزین (۳) به دست آمده از مرحله پیش در ۱۵ میلی لیتر دی‌اکسان افزوده شد. مخلوط به دست آمده به مدت ۸ ساعت در دمای  $80^{\circ}\text{C}$  هم‌زده شد. پس از سرد و صاف شدن، رزین به دست آمده با آب (۳۰ میلی لیتر)، اتانول (۳۰ میلی لیتر) و دی‌کلرومتان (۳۰ میلی لیتر) شسته شد تا رزین دارای فتالیمید استخلاف دار (۴) به دست آید. سپس، به تعلیقه به دست آمده از رزین دارای فتالیمید استخلاف دار (۴) در کلروفرم (۲۰ میلی لیتر)، هیدرازین آبدار (۴/۰ میلی مول) افزوده و به مدت ۱۴ ساعت تقطیر برگشتی شد. پس از سرد سرد و صاف شدن، رزین (۶) با دی‌اتیل اتر (۲×) ۱۵ میلی لیتر) شسته شد. فاز آلی با آب نمک اشباع (۲۰ میلی لیتر) شسته و با سدیم سولفات بدون آب خشک شد. پس از تبخیر حلال آلی آمین مربوط (۵) به دست آمد.

#### روش عمومی تهیه آمینو/اسیدها با رزین مریفیلد

به تعلیقه در حال هم‌زدن رزین دارای فتالیمید (۳) به دست آمده از واکنش پیش در دی‌اکسان (۲۰ میلی لیتر)، پتاسیم کربنات (۱۰/۰ میلی مول) و هالوکرپوکسیلیک اسید مربوط (۴/۰ میلی مول) افزوده شد. مخلوط به مدت ۱۲ ساعت در دمای  $80^{\circ}\text{C}$  هم‌زده شد. پس از سرد و صاف شدن، رزین به دست آمده در محلول کلریدریک اسید ۱ نرمال (۲۰ میلی لیتر) به مدت یک ساعت هم‌زده و صاف شد تا رزین مربوط (۷) به دست آمد. رزین به دست آمده در اتانول (۲۰ میلی لیتر) به صورت تعلیقه در آمد و هیدرازین آبدار (۵/۰ میلی مول) به آن افزوده شد و به مدت ۱۴ ساعت تقطیر برگشتی شد. پس از سرد و صاف شدن، رزین به دست آمده با اتانول (۲×) ۱۵ میلی لیتر) شسته شد. پس از تبخیر حلال در فشار کاهش یافته، باقی مانده با آب (۲۵ میلی لیتر) رقیق و با استیک اسید، pH ۴ رسانده شد. مخلوط واکنش به مدت یک ساعت تا دمای  $70^{\circ}\text{C}$  گرمادهی شد. پس از سرد شدن، فاز آبی به دست آمده با اتیل استات (۳×) ۲۰ میلی لیتر) استخراج شد. فاز آلی با آب نمک اشباع (۲۰ میلی لیتر) شسته شد و سپس، با سدیم سولفات بدون آب خشک شد. پس از تبخیر حلال آلی، آمینو اسید مربوط (۸) به دست آمد.

#### روش تهیه تری‌پپتید از گلیسین با رزین مریفیلد

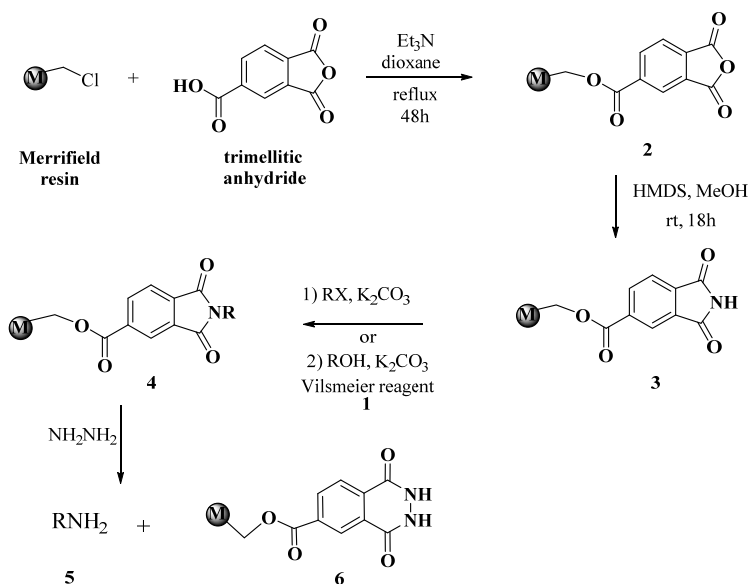
واکنش رزین (۲) با گلیسین و تشکیل رزین (۷a) پیش‌تر گزارش شده است [۴۳]. رزین (۷a) در دی‌اکسان (۲۰ میلی لیتر) به صورت تعلیقه هم‌زده شد. سپس، پتاسیم کربنات (۱۲/۰ میلی مول) و واکنشگر ویلزمایر (۵/۰ میلی مول) افزوده شد. پس از ۳۰ دقیقه هم‌زدن مخلوط واکنش، گلیسین (۵/۰ میلی مول) افزوده و به مدت ۱۰ ساعت با همزن مغناطیسی هم‌زده شد. رزین به دست آمده (۹) صاف و به ترتیب با محلول کلریدریک اسید ۱ نرمال (۳۰ میلی لیتر)، آب (۳۰ میلی لیتر)، اتانول (۳۰ میلی لیتر) و دی‌کلرومتان (۳۰ میلی لیتر) شسته شد. رزین (۹) در دی‌اکسان (۲۰ میلی لیتر) به حالت تعلیقه در آمد و به آن پتاسیم کربنات (۱۲/۰ میلی مول) و واکنشگر ویلزمایر (۵/۰ میلی مول) افزوده شد. پس از ۳۰ دقیقه

واکنش رزین دارای فتالیک انیدرید (۲) با بیس (تری متیل سایللیل) آمین، مشتق فتالیمید مربوط (۳) به دست آمد. سپس، با دو روش متفاوت و در حضور باز پتاسیم کربنات، گروه‌های آلکیل بر نیتروژن فتالیمید پیوند داده شده به بسپار، افزوده تا فرآورده‌های (۴) به دست آید. در روش نخست، از آلکیل هالیدها استفاده شد و در روش دوم با الکل‌ها در حضور واکنشگر ویلزمایر فرآورده مورد نظر به دست آمد. در نهایت، با حفاظت‌زدایی گروه فتالیمید با هیدرازین، فرآورده‌های نهایی آمین‌های نوع اول (۵) به دست آمدند. بازده فرآورده‌ها ۵۹ تا ۸۱ درصد بود و به‌سادگی با چند بار شستشو از فرآورده جانبی، رزین دارای فتالیل هیدرازید (۶) جداسازی و خالص‌سازی شدند (شکل ۱ و جدول ۱). البته هنگامی‌که از تری‌فنیل‌متیل کلرید به‌عنوان واکنشگر استفاده شد، فرآورده تری‌فنیل‌متیل آمین به دست نیامد که به نظر می‌رسد ممانعت فضایی زیاد آلکیل هالید مانع واکنش با رزین دارای فتالیمید (۳) شده است.

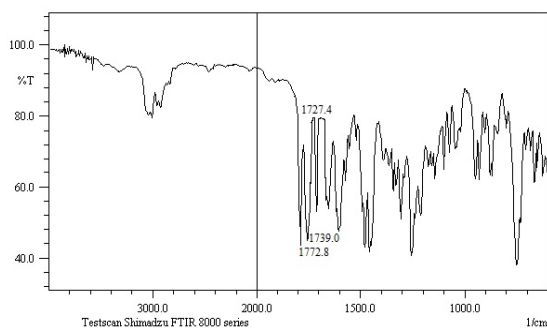
هم‌زدن مخلوط واکنش، گلیسین (۵/۰ میلی مول) افزوده و به مدت ۱۰ ساعت با همزن مغناطیسی هم‌زده شد. رزین به دست آمده (۱۰) صاف و با محلول کلریدریک اسید ۱ نرمال (۳۰ میلی‌لیتر)، آب (۳۰ میلی‌لیتر)، اتانول (۳۰ میلی‌لیتر) و دی‌کلرومتان (۳۰ میلی‌لیتر) شسته شد. برای حفاظت‌زدایی، تعلیق رزین (۱۰) در اتانول (۲۰ میلی‌لیتر) و هیدرازین آبدار (۵/۰ میلی مول) به مدت ۱۴ ساعت تقطیر برگشتی شد. بقیه مراحل شامل صاف‌کردن، شستن، تبخیر حلال، تنظیم pH، گرمادهی و استخراج فازهای آبی و آلی همانند روش ارایه شده در بخش پیشین انجام شد تا تری پتید مربوط (۱۱) به دست آمد.

### نتیجه‌ها و بحث

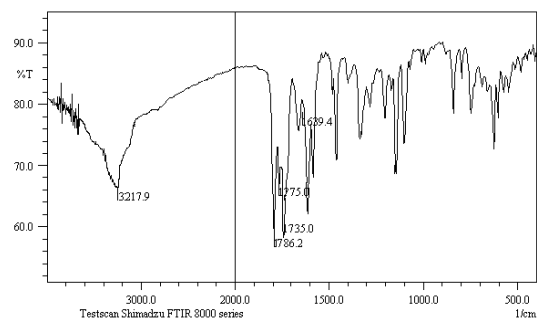
در مقاله گزارش شده پیشین، تری‌ملیتیک اسید انیدرید با رزین مریفیلد پیوند داده شد تا تری‌ملیتیک اسید انیدرید قرار گرفته بر رزین (۲) به دست آید و رزین (۲) برای تهیه بتا-لاکتام‌ها با کمک واکنش استاودینگر بر فاز جامد به‌کار گرفته شد [۴۳]. از



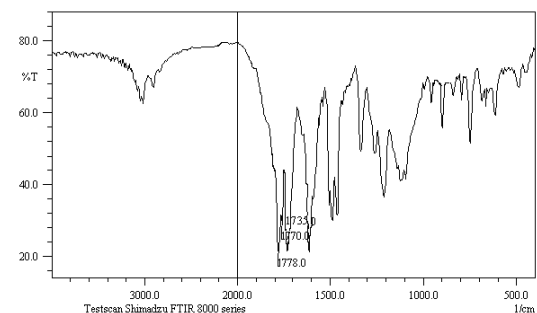
شکل ۱ تهیه آمین‌های نوع اول با کمک رزین مریفیلد



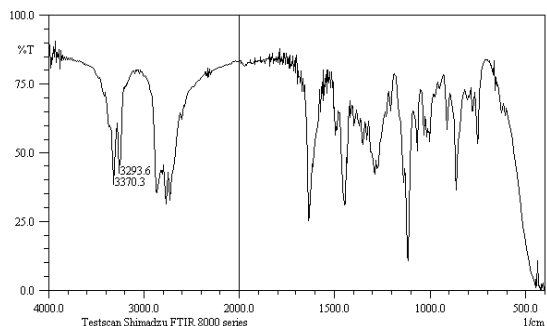
شکل ۲ طیف FTIR رزین ۲



شکل ۳ طیف FTIR رزین ۳



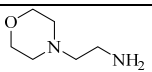
شکل ۴ طیف FTIR ترکیب N-بنزیل رزین ۴



شکل ۵ طیف FTIR بنزیل آمین

پیشرفت واکنش و تشکیل فراورده‌ها با طیف‌سنجی فرورسرخ تبدیل فوریه بررسی شد. طیف FTIR رزین (۲)، گروه کربونیل استری را در  $1727 \text{ cm}^{-1}$  و گروه کربونیل انیدرید را در  $3218 \text{ cm}^{-1}$  در  $1739$  و  $1773$  نشان داد. ظهور نوار NH در  $3218 \text{ cm}^{-1}$  در طیف FTIR رزین (۳)، نشان‌دهنده تشکیل رزین دارای فتالیمید مدنظر است. پس از آلکیل‌کردن رزین (۳) و تشکیل رزین (۴)، نوار NH در طیف FTIR حذف شد که بیانگر تشکیل رزین موردنظر است. پس از حفاظت‌زدایی رزین (۴)، آمین‌های ۵ به‌دست آمدند که با کمک داده‌های طیفی و نوارهای مشخصه گروه  $\text{NH}_2$ ، ساختار فراورده‌ها شناسایی و اثبات شد.

جدول ۱ تهیه آمین‌های نوع اول با کمک رزین مریفیلد

ردیف	آکیل هالید یا الکل	فراورده	روش کار	بازده* (%)
۱	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	۱	۷۵
۲	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	۱	۸۶
۳	$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$	$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	۱	۸۱
۴	$\text{Ph}_3\text{CCl}$	-	۱	-
۵	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	۱	۶۹
۶			۲	۷۳
۷	cyclohexanol	cyclohexylamine	۲	۵۹
۸	$\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	$\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	۲	۶۷
۹	$\text{Ph}_2\text{CHOH}$	$\text{Ph}_2\text{CHNH}_2$	۲	۸۰

\* بازده نهایی بر پایه مقدار بارگذاری اولیه رزین مریفیلد محاسبه شده است.

روش کار ۱: پتاسیم کربنات (۵/۰ میلی‌مول) و آلکیل هالید مربوط (۵/۰ میلی‌مول)

روش کار ۲: پتاسیم کربنات (۵/۰ میلی‌مول)، الکل مربوط (۵/۰ میلی‌مول) و واکنشگر ویلنمایر (۵/۰ میلی‌مول)

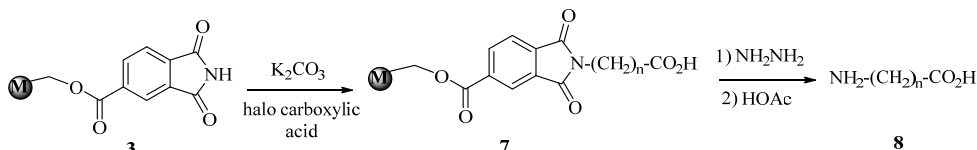
به کارگیری واکنشگر دی‌سیکلوهگزیل کربودی‌ایمید به جای واکنشگر ویلزمایر باعث کاهش بازده نهایی فرآورده شد. عیب دیگر استفاده از دی‌سیکلوهگزیل کربودی‌ایمید فرآورده جانبی دی‌سیکلوهگزیل اوره است. در حالی که، فرآورده جانبی واکنشگر ویلزمایر، دی‌متیل فرمامید و نمک هیدرو کلرید مربوط است که در آب به خوبی محلول هستند. با توجه به عملکرد خوب ویلزمایر در فعالسازی گروه هیدروکسیل، واکنش با معرف ویلزمایر در شرایط ملایم‌تری انجام می‌شود. همچنین، در مقایسه با روش کلاسیک (ردیف ۳)، بازده روش جدید بهتر است. افزون بر آن خالص‌سازی با روش بستر بسیار بسیار ساده‌تر و بهتر انجام شد. با توجه به اهمیت زیاد آمینوکربوکسیلیک اسیدها، از رزین دارای فتالیمید (۳) در تهیه آمینو کربوکسیلیک اسیدهای متفاوت نیز استفاده شد (شکل ۶ و جدول ۳). واکنش رزین دارای فتالیمید (۳) با هالوکربوکسیلیک اسیدهای متفاوت و سپس، از واکنش حفاظت‌زدایی با مقدار اضافی هیدرازین، آمینوکربوکسیلیک اسید مربوط (۸) با بازده ۵۹ تا ۷۲ درصد به‌دست آمد.

در تهیه بنزیل آمین روش بالا با روش کلاسیک بدون بستر بسیار و همچنین، روش دوم با کمک واکنشگر دی‌سیکلوهگزیل کربودی‌ایمید مقایسه شد (جدول ۲). با توجه به نتایج جدول، بازده روش اول و دوم ذکر شده در این مقاله برابر یا بیشتر از روش کلاسیک [۴۴] است.

جدول ۲ مقایسه روش‌های تهیه آمین‌های نوع اول با کمک رزین

مریفلد

ردیف	آکیل هالید یا الکل	فرآورده	روش کار	واکنشگر	بازده (%)
۱	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	۲	ویلزمایر	۸۲
۲	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	۲	دی‌سیکلوهگزیل کربودی‌ایمید	۷۳
۳	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	۱	-	۸۶
۴	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	روش کلاسیک با پتاسیم فتالیمید	-	۸۲



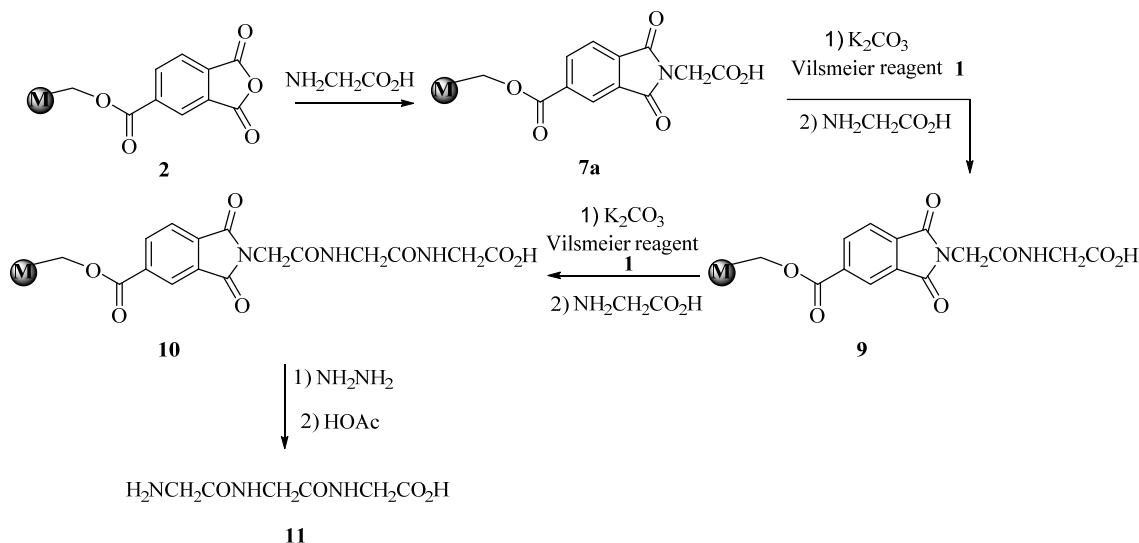
شکل ۶ تهیه آمینوکربوکسیلیک اسیدها با روش فاز-جامد

جدول ۳ بازده تهیه آمینوکربوکسیلیک اسیدها با روش فاز-جامد\*

ردیف	آکیل هالید	فرآورده	بازده (%)
۱	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	۶۳
۲	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	۶۷
۳	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	۵۹
۴	Cl-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO <sub>2</sub> H	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO <sub>2</sub> H	۷۲

\* پتاسیم کربنات (۱۰/۰ میلی‌مول) و هالوکربوکسیلیک اسید مربوط (۴/۰ میلی‌مول) و هیدرازین آبدار (۵/۰ میلی‌مول)

گلیسین رزین (7a) به دست آمد. سپس، گروه کربوکسیلیک اسید این رزین در واکنش با واکنشگر ویلزمایر در حضور باز، فعال سازی شد و با گروه آمین مولکول گلیسین دیگر واکنش داده و به رزین (9) تبدیل شد. در نتیجه واکنش فعال سازی رزین (9) با واکنشگر ویلزمایر و سپس، واکنش با مولکول گلیسین دیگر، رزین (10) به دست آمد که با عمل حفاظت زدایی با مقدار اضافی هیدرازین، تری پپتید مشتق شده از گلیسین (11) به دست آمد (شکل 7). بررسی پیشرفت واکنش و تشکیل فرآورده‌ها با طیف‌سنجی FTIR انجام شد.

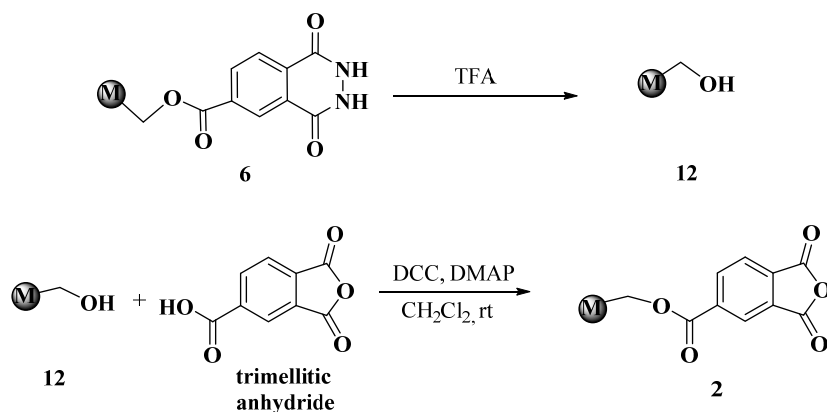


شکل 7 تهیه تری پپتید گلیسین

واکنش با تری ملیتیک اسید انیدرید و دی سیکلو هگزیل کربودی ایمید در حضور 4-دی متیل آمینو پیریدین به رزین دارای فتالیک انیدرید (2) تبدیل شد که می‌تواند دوباره در واکنش‌های بالا به کار گرفته شود (شکل 8).

طیف FTIR رزین‌های 7، حذف نوار NH و ظهور پیک CO و OH گروه کربوکسیلیک اسید را به ترتیب در  $1725 \text{ cm}^{-1}$  و  $2983$  تا  $3314 \text{ cm}^{-1}$  نشان داد. همچنین، از این روش می‌توان برای تهیه پپتید در فاز جامد با کمک رزین فتالیمید (3) استفاده کرد. به‌ویژه اینکه در واکنش‌های پی‌درپی می‌توان به راحتی با شستشوی ساده ناخالصی‌ها را از رزین دارای فرآورده حذف کرد و در نهایت، با جداسازی فرآورده از رزین، پپتید نهایی را بدون به‌کارگیری ستون سوانگاری و با بازده مناسب به دست آورد. به‌عنوان مدل تری پپتید مشتق شده از گلیسین به راحتی با این روش تهیه شد. ابتدا از واکنش رزین دارای فتالیک انیدرید (2) با

نکته قابل توجه این است که فرآورده جانبی در واکنش‌های یاد شده رزین دارای فتالیل هیدرازید (6) و یا مشتقاتی از آن است که در واکنش آب‌کافت با تری فلورو استیک اسید به رزین دارای گروه هیدروکسیل (12) تبدیل می‌شود. این رزین در



شکل ۸ تهیه رزین دارای تری ملیتیک انیدرید از رزین بازیافتی

انیدرید تبدیل و دوباره در واکنش‌های تهیه ترکیبات یادشده به کارگرفته شد. روش جدید در مقایسه با روش کلاسیک و همچنین، روش استفاده از واکنشگر دی‌سیکلوهاگزیل کربودی‌ایمید کارآیی بهتری نشان داد.

### سپاسگزاری

از معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه هرمزگان و دانشگاه شیراز برای حمایت از این پژوهش صمیمانه قدردانی می‌شود.

### نتیجه‌گیری

در این پژوهش، روش‌های کارآمد برای تهیه آمین‌های نوع اول، آمینو کربوکسیلیک اسیدها و پیتید با کمک رزین مریفلد در فاز جامد با بازده فراورده‌های ۵۹ تا ۸۱ درصد ارائه شده است. خالص‌سازی با شستن و صاف کردن ساده، اجتناب از روش‌های جداسازی گران‌قیمت و زمان‌بر و انجام واکنش‌ها به صورت پی‌درپی از مزیت‌های این روش است. فراورده جانبی که رزین هیدروکسی متیل بود با واکنش دوباره به رزین دارای فتالیک

### مراجع

- [1] Gabriel, S.; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 2224–2236, 1887.
- [2] Gibson, M.S.; Bradshaw, R.W.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 919-930, 1968.
- [3] Li, J.J.; Corey, E.J.; Name Reactions for Functional Group Transformations, John Wiley & Sons, Inc. 438-450, 2007.
- [4] Ing, H.R.; Manske, R.H.F.; J. Chem. Soc. 129, 2348–2351, 1926.
- [5] Wasfy, A.F.; Aly, A.A.; Behalo, M.S.; Mohamed, N.S.; J. Heterocycl. Chem. 57, 12–25, 2020.
- [6] Wang Z.; “Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents”, John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- [7] Laue, T.; Plagens, A.; “Named Organic Reactions”, Second Edition, John Wiley & Sons, 2005.
- [8] Patai, S.; Patai Series: “The Amino Group”, John Wiley & Sons Ltd., New York, 1968.
- [9] Zalewski, R.I.; “Patai Series: Acid–base properties of carboxylic acids, esters and amides, The Amino Group”, John Wiley & Sons Ltd., New York, 1992.
- [10] Toda, F.; Acc. Chem. Res. 28, 480–486, 1995.
- [11] Merrifield, R.B.; J. Am. Chem. Soc. 85, 2149-2154, 1963.
- [12] Trias, J.; Curr. Opin. Microbiol. 4, 520-525, 2001.
- [13] Dorwald, F.Z.; “Organic synthesis on Solid Phase”, Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim,



- 2002.
- [14] Wilson, S.R.; Czarnik, A.W.; "Combinatorial Chemistry, Synthesis and Application", Wiley, New York, 1997.
- [15] Rafai Far, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 42, 2340-2348, 2003.
- [16] Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M.; *Chem. Rev.* 100, 2091-2157, 2000.
- [17] Farajollah, R.; Alavi Nikje, M.M.; Dorkoosh, F.A.; Vakili, M.; *Journal of Applied Research in Chemistry* 8 (4), 5-12, 2015.
- [18] Krchnak, V.; Holladay, M.W.; *Chem. Rev.* 102, 61-91, 2002.
- [19] Lu, J.; Toy, P.H.; *Chem. Rev.* 109, 815-838, 2009.
- [20] Tamami, B.; Goudarzian, M.; *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, 15, 63-71, 1996.
- [21] Salimi, H.; Rahimi, A.; Pourjavadi, A.; *Monatsh. Chem.* 138, 363-379, 2007.
- [22] Booth, S.; Hermkens, P.H.H.; Ottenheijm, H.C.J.; Rees D.; *Tetrahedron* 52, 4527-4554, 1996.
- [23] Merrifield, R.B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24, 799-892, 1985.
- [24] Yang, Q.; Zhang, Y.; Zeng, W.; Duan, Z.-C.; Sang, X.; Wang, D.; *Green Chem.* 21, 5683-5690, 2019.
- [25] Itsuno, S.; Uchikoshi, K.; Ito, K.; *J. Am. Chem. Soc.* 112, 8187-8188, 1990.
- [26] Gerigk, U.; Gerlach, M.; Neumann, W.E.; Vieler, R.; Weintritt, V.; *Synthesis* 1990, 448-452, 1990.
- [27] Sheng, Q.; Stover, H.D.H.; *Macromolecules* 30, 6712-6714, 1997.
- [28] Mahata, P.; Sen, D.; Natarajan, S.; *Chem. Commun.* 11, 1278-1280, 2008.
- [29] Pramanick, D.; Pramanick, R.; Betal, G.; *J. Appl. Polym.* 91, 343-346, 2004.
- [30] Ma, S.; Qian, J.; Zhuang, Q.; Li, X.; Kou, W.; Peng, S.; *J. Macromol. Sci. A Pure Appl. Chem.* 55, 414-421, 2018.
- [31] Mohamed, N.A.; Al-Harby, N.F.; Almarshed, M.S.; *Int. J. Biol. Macromol.* 132, 416-428, 2019.
- [32] Campaigne, E.; Archer, W.L.; *J. Am. Chem. Soc.* 75, 989-991, 1953.
- [33] Nikpour, F.; Kazemi, S.; Sheikh, D.; *Heterocycles* 68, 1559-1564, 2006.
- [34] Kolahdoozan, M.; Raziieh Mirsafae, R.; *Designed Monom. Polym.* 15, 289-301, 2012.
- [35] Mallakpour, S.; Dehghani, M.; *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Metal. Chem.* 44, 235-241, 2014.
- [36] Faghihi, K.; Shabanian, M.; *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 25, 97-102, 2011.
- [37] Banihashemi, A.; Tamami, B.; Abdolmaleki, A.; *J. Iran. Chem. Soc.* 1, 141-151, 2004.
- [38] Banihashemi, A.; Behniafar, H.; *Polym. Int.* 52, 136-1144, 2003.
- [39] Aronov, A.M.; Gelb, M.H.; *Tetrahedron Lett.* 39, 4947-4950, 1998.
- [40] Zarei, M.; *Tetrahedron* 73, 1867-1872, 2017.
- [41] Zarei, M.; *Chemistry Select* 3, 11273-11276, 2018.
- [42] Mohamadzadeh, M.; Zarei, M.; Vessal, M.; *Bioorg. Chem.* 95, 103515, 2020.
- [43] Jarrahpour, A.; Fadavi, A.; Zarei, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 84, 320-327, 2011.
- [44] Kim, J.M.; Bogdan, M.A.; Mariano, P.S., *J. Am. Chem. Soc.* 115, 10591-10595, 1993.

## Synthesis of polymer-supported organic compounds for the preparation of amines, amino acids and peptides

Maarof Zarei<sup>1</sup>, Aliasghar Jarrahpour<sup>2</sup>, Abdolhamid Fadavi<sup>3</sup>

1. Associate Prof. of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Hormozgan, Bandar Abbas, Iran.

2. Professor of Organic Chemistry, Department of Chemistry, College of Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran.

3. Assistant Prof. of Chemistry-Polymer, Department of Chemistry, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran.

**Abstract:** Trimellitic anhydride was attached to Merrifield resin and used in the synthesis of primary amines by reaction with HMDS and conversion of anhydride moiety to phthalimide group. The resin containing phthalimide group was also used in the preparation of amino carboxylic acids. Preparation of tripeptide derived from glycine was conveniently performed by this method, too. All reactions were easily progressed and purification of products was performed using simple washing of resin without using column chromatography. The yield of products is good to excellent yield. Significantly, residual resin from reactions can be used again in the mentioned syntheses with its conversion to resin containing trimellitic anhydride. Based on the functional groups, infrared spectroscopy was used to monitoring progress of a reaction and product formation. Purification using simple washing and filtering, avoidance of expensive and time-consuming separation techniques and sequential reactions are some advantages of present method.

**Keywords:** Merrifield resin, Amine, Amino acid, Solid-phase synthesis, Peptide