

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



پایان نامه کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی

سنتز مشتقات ۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل کومارین استخلاف  
شده با سولفون آمید و پیرانو کومارین‌ها در محیط بازی

استاد راهنما (۱):

پروفسور بهادر کرمی

استاد راهنما (۲):

دکتر مهناز فراحی

پژوهشگر:

حمیده محمدی تنورآغاچ

شهریورماه ۱۳۹۳

پایان‌نامه‌ی حاضر، حاصل پژوهش‌های نگارنده در دوره‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی شیمی گرایش آلی است که در شهریور ماه سال ۱۳۹۳ در دانشکده‌ی علوم پایه دانشگاه یاسوج به راهنمایی جناب آقای دکتر بهادر کرمی و سرکار خانم دکتر مهناز فراحی از آن دفاع شده است و کلیه‌ی حقوق مادی و معنوی آن متعلق به دانشگاه یاسوج است.



سنتز مشتقات ۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل کومارین استخلاف شده با  
سولفون آمید و پیرانو کومارین ها در محیط بازی

به وسیله ی:

حمیده محمدی تنورآغاچ

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه به عنوان بخشی از فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ  
درجه کارشناسی ارشد

در رشته ی:

شیمی آلی

در تاریخ ۹۳/۶/۳۰ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

امضا  
امضا  
امضا  
امضا  
امضا

۱-استاد راهنما(۱): پروفیسور بهادر کرمی با مرتبه علمی استاد

۲-استادراهنما(۲): دکتر مهناز فراچی با مرتبه علمی استادیار

۳-استاد داور داخل گروه: دکتر مسعود نصر اصفهانی با مرتبه علمی استادیار

۴-استاد داور داخل گروه: دکتر داوود الهامی فر با مرتبه علمی استادیار

۵- نماینده تحصیلات تکمیلی دانشگاه: دکتر احمد مهتدی با مرتبه علمی استادیار

شهریورماه ۱۳۹۳

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام  
است

به استوارترین تکیه گاهم،دستان پرمهر پدرم...

به سبزترین نگاه زندگیم،چشمان پر عشق مادرم...

که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بکوشم قطره ای از دریای بی کران  
مهربانیتان را سپاس نتوانم بگویم.

امروز هستی ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشتم رضای شما

ره آوردی گران سنگ تر از این ارزان نداشتم تا به خاک پایتان نثار کنم، باشد که حاصل تلاشم  
نسیم گونه، غبار خستگیتان را بزداید.

با بوسه بر دستان پرمهرتان...

## سپاسگزاری

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند. و سلام و دورد بر محمد و خاندان پاک او، طاهران معصوم، هم آنان که وجودمان وامدار وجودشان است. بدون شک جایگاه و منزلت معلم، اجل از آن است که در مقام قدردانی از زحمات بی شائبه ی او، با زبان قاصر و دست ناتوان، چیزی بنگاریم. اما از آنجایی که تجلیل از معلم، سپاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تامین می کند و سلامت امانت هایی را که به دستش سپرده اند، تضمین؛ بر حسب وظیفه و از باب " من لم یشکر المنعم من المخلوقین لم یشکر الله عزّ و جلّ " :

از اساتید فرزانه و دلسوز؛ جناب آقای پروفسور بهادر کرمی و سرکارخانم دکتر مهناز فراحی این دو معلم بزرگوaram... که همواره بر کوتاهی و درشتی من، قلم عفو کشیده و کریمانه از کنار غفلت هایم گذشته اند و در تمام مراحل پژوهش و نیز نگارش این پایان نامه یار و یآوری بی چشم داشت برای من بوده اند...

و از استادان ارجمند؛ جناب آقای دکتر مسعود نصر اصفهانی و نیز جناب آقای دکت داوود الهامی فر که زحمت داوری این رساله را متقبل شدن؛ کمال تشکر و قدردانی را دارم.

و سپاس بیکران بر همدلی و همراهی و همگامی همسر مهربانم که با قلبی آکنده از عشق و معرفت، محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش برایم فراهم آورده است  
باشد که این خردترین، بخشی از زحمات آنان را سپاس گوید.

نام خانوادگی: محمدی

نام: حمیده

تنور آجاج

رشته و گرایش: شیمی

مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد

آلی

تاریخ دفاع: ۹۳/۶/۳۰

استاد راهنما: پروفسور بهادر کرمی و دکتر مهناز فراحی

## سنتز مشتقات ۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل کومارین استخلاف شده با سولفون آمید و پیرانو کومارین ها در محیط بازی

### چکیده

در بخش اول این کار تحقیقاتی سنتز مشتقات  $N$ -[۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل]-آریل-متیل-۴-متیل بنزن سولفون آمید در شرایط رفلکس متانول و در حضور باز سدیم هیدروکسید مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که محصولات با بازده خوبی به دست می آیند.

در بخش دوم این تحقیق، مشتقات ۳-آمینو-۶-هیدروکسی-۷-متیل-۹-اکسو-۱-آریل-۹،۱۰-دی هیدرو-۱H-بنزو[ $f$ ]کرومن-۲-کربوکسیلیک اسید اتیل استر در شرایط رفلکس متانول و در حضور باز سدیم کربنات تهیه شدند. در هر دو قسمت پایان نامه، ابتدا شرایط بهینه واکنش نظیر دما و مقدار باز و حلال مورد بررسی قرار گرفت، سپس با استفاده از شرایط بهینه ترکیبات موردنظر تهیه گردید. ساختار محصولات به کمک نقاط ذوب و داده های طیفی تایید گردید.

**واژگان کلیدی:** ۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل کومارین، پیرانو کومارین، سولفون آمید

## فهرست مطالب

عنوان.....صفحه

### فصل اول: مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

۱-۱- ترکیبات هتروسیکل	۱
۲-۱- کومارین‌ها	۲
۱-۲-۱- طبقه بندی کومارین‌ها	۲
۲-۲-۱- کاربرد کومارین‌ها	۳
۱-۲-۲-۱- خاصیت‌های دارویی کومارین‌ها	۴
الف- خاصیت ضد باکتری	۴
ب- خاصیت ضد انعقاد خون	۴
ج- خاصیت ضد سرطانی	۵
د- خاصیت ضد فشار خون	۵
ذ- خاصیت ضد تشنج	۵
ر- خاصیت ضد فساد	۵
۲-۲-۲-۱- کاربردهای نوری و الکترونیکی کومارین‌ها	۶
۳-۲-۱- روش‌های سنتز کومارین‌ها	۷
۱-۳-۲-۱- سنتز کومارین‌ها از روش ناووناگل	۷
۲-۳-۲-۱- سنتز کومارین‌ها از روش ویتیگ	۹
۳-۳-۲-۱- سنتز کومارین‌ها از طریق واکنش پچمن	۱۰
۴-۳-۲-۱- سنتز کومارین‌ها از روش رفورماتسکی	۱۰
۵-۳-۲-۱- سنتز کومارین‌ها از روش پرکین	۱۱
۶-۳-۲-۱- سایر روش‌های سنتز کومارین‌ها	۱۱
۴-۲-۱- واکنش‌های ترکیبات کومارینی	۱۳
۵-۲-۱- کومارین‌های اکسیژن دار شده در موقعیت ۵ و ۷	۱۷
۳-۱- سولفون آمیدها	۱۸
۴- <i>N</i> -سولفونیل آلدیمین	۲۱
۵-۱- پیرانو کومارین‌ها	۲۲
۱-۵-۱- سنتز مشتقات پیرانو کومارین	۲۴
۶-۱- هدف	۳۰

### فصل دوم: تجربی

۱-۲- بخش عمومی	۳۲
۲-۲- روش تهیه ۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲ <i>H</i> -کرومن-۲-اون	۳۲
۳-۲- روش عمومی تهیه ۴-متیل- <i>N</i> -آریل متیلیدن[بنزن سولفون آمید	۳۳



۳۳	۱-۳-۲- سنتز ۴-متیل-N- [فنیل متیلیدین] بنزن سولفون آمید
۳۴	۲-۴-۲- روش عمومی تهیه N- [۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل]-آریل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید
۳۴	۲-۴-۲- سنتز N- [۲-کلرو-فنیل]- (۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)- متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید
۳۵	۲-۴-۲- خصوصیات طیفی و فیزیکی مشتقات N- [۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل]- آریل- متیل-۴-متیل- بنزن سولفون آمید
۳۶	۲-۵-۲- روش عمومی تهیه ۳- آمینو-۶- هیدروکسی-۷-متیل-۹-اکسو-۱-آریل-۱۰-۹-دی هیدرو-۱H- بنزو [f] کرومن- ۲- کربوکسیلیک اسید اتیل استر
۳۶	۲-۵-۲- سنتز ۳-آمینو-۶-هیدروکسی-۷-متیل-۹-اکسو-۱-فنیل-۹،۱۰-دی هیدرو-۱H-بنزو [f] کرومن-۲-کربوکسیلیک اسید اتیل استر
۳۷	۲-۵-۲- خصوصیات طیفی و فیزیکی مشتقات ۳-آمینو-۶-هیدروکسی-۷-متیل-۹-اکسو-۱-آریل-۱۰-۹-دی هیدرو- ۱H- بنزو [f] کرومن-۲- کربوکسیلیک اسید اتیل استر
	<b>فصل سوم: نتایج و بحث</b>
۳۸	۱-۳- مقدمه
۳۸	۲-۳- سنتز ۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل کومارین
۳۹	۳-۳- سنتز ۴-متیل-N- [آریل متیلیدین] بنزن سولفون آمید
۳۹	۳-۴-۳- سنتز مشتقات N- [۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل-آریل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید
۴۰	۳-۴-۳- بهینه سازی مقدار باز
۴۱	۳-۴-۳- بهینه سازی حلال
۴۲	۳-۵-۳- بررسی سنتز مشتقات N- [۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل-آریل-متیل-۴-متیل- بنزن سولفون آمید در حضور باز سدیم هیدروکسید
۴۳	۳-۶-۳- بررسی نتایج طیفی مشتقات N- [۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل-آریل-متیل-۴-متیل- بنزن سولفون آمید
۴۴	۳-۷-۳- بررسی مکانیسم پیشنهادی واکنش های انجام شده در حضور سدیم هیدروکسید
۴۵	۳-۸-۳- سنتز مشتقات ۸-آمینو-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۱۰-آریل-۹،۱۰-دی هیدرو-۲H، ۸H
۴۶	۳-۸-۳- پیرانو [f،۲،۳] کرومن-۹-کربوکسیلیک اسید اتیل استر
۴۷	۳-۸-۳- بهینه سازی مقدار باز
۴۷	۳-۸-۳- بهینه سازی حلال
۴۸	۳-۹-۳- بررسی سنتز مشتقات ۸-آمینو-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۱۰-آریل-۹،۱۰-دی هیدرو-۲H، ۸H- پیرانو [f،۲،۳] کرومن-۹-کربوکسیلیک اسید اتیل استر
۴۹	۳-۱۰-۳- بررسی نتایج طیفی مشتقات ۸-آمینو-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۱۰-فنیل-۹،۱۰-دی هیدرو-۲H، ۸H- پیرانو [f،۲،۳] کرومن-۹-کربوکسیلیک اسید اتیل استر
۵۰	۳-۱۰-۳- سنتز ۸-آمینو-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۱۰-فنیل-۹،۱۰-دی هیدرو-۲H، ۸H- پیرانو [f،۲،۳] کرومن- ۹-کربوکسیلیک اسید اتیل استر
۵۱	۳-۱۱-۳- بررسی مکانیسم پیشنهادی برای واکنش های انجام شده در حضور سدیم کربنات
۵۲	۳-۱۲-۳- نتیجه گیری
۵۳	فهرست مراجع

## فهرست جدول‌ها

عنوان.....صفحه

- جدول ۱-۳- نتایج سنتز  $N$ -[۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل-فنیل-متیل]-۴-متیل-بنزن سولفون‌آمید در حضور مقادیر مختلف سدیم هیدروکسید در شرایط رفلاکس ----- ۴۱
- جدول ۱-۳- نتایج سنتز  $N$ -[۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل-فنیل-متیل]-۴-متیل-بنزن سولفون‌آمید در حضور مقادیر مختلف سدیم هیدروکسید در شرایط رفلاکس ----- ۴۱
- جدول ۳-۳- سنتز مشتقات  $N$ -[۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل-فنیل-متیل]-۴-متیل-بنزن سولفون‌آمید در حضور ۰/۴ میلی‌مول باز سدیم هیدروکسید در شرایط رفلاکس متانول ----- ۴۳
- جدول ۴-۳- نتایج سنتز ۸-آمینو-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۱۰-آریل-۹،۱۰-دی هیدرو-۲H، ۸H- پیرانو [۲،۳،۴]f-کرومن-۹-کربوکسیلیک اسید اتیل استر در حضور مقادیر مختلف سدیم کربنات در شرایط رفلاکس متانول -- ۴۷
- جدول ۵-۳- نتایج سنتز ۸-آمینو-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۱۰-آریل-۹،۱۰-دی هیدرو-۲H، ۸H- پیرانو [۲،۳،۴]f-کرومن-۹-کربوکسیلیک اسید اتیل استر در حضور ۰/۱ میلی‌مول باز سدیم کربنات در حلال‌های مختلف --- ۴۸
- جدول ۶-۳- سنتز مشتقات  $N$ -[۵،۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل-فنیل-متیل]-۴-متیل-بنزن سولفون‌آمید در حضور ۰/۴ میلی‌مول باز سدیم هیدروکسید در شرایط رفلاکس متانول ----- ۴۹

## فهرست پیوست

عنوان.....	صفحه
شکل ۱- طیف مادون قرمز ترکیب $N$ - [۲-کلرو-فنیل)-(۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)-	۵۹
متیل- [۴-متیل- بنزن سولفون آمید	
شکل ۲- طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب $N$ - [۲-کلرو-فنیل)-(۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)-	۶۰
متیل- [۴-متیل- بنزن سولفون آمید	
شکل ۳- طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب $N$ - [۲-کلرو-فنیل)-(۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)-	۶۱
متیل- [۴-متیل- بنزن سولفون آمید	
شکل ۴- طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب $N$ - [۲-کلرو-فنیل)-(۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)-	۶۲
متیل- [۴-متیل- بنزن سولفون آمید	
شکل ۵- طیف مادون قرمز ترکیب $N$ - [۴-کلرو-فنیل)-(۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)-	۶۳
متیل- [۴-متیل- بنزن سولفون آمید	
شکل ۶- طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب $N$ - [۴-کلرو-فنیل)-(۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)-	۶۴
متیل- [۴-متیل- بنزن سولفون آمید	
شکل ۷- طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب $N$ - [۴-کلرو-فنیل)-(۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)-	۶۵
متیل- [۴-متیل- بنزن سولفون آمید	
شکل ۸- طیف Mass ترکیب $N$ - [۴-کلرو-فنیل)-(۷،۵-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو-۲H-کرومن-۸-یل)-	۶۶
متیل- [۴-متیل- بنزن سولفون آمید	
شکل ۹- طیف مادون قرمز ترکیب ۸-آمینو-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۱۰-فنیل-۱۰H-پیرانو [۲،۳-f]-کرومن-	۶۷
۲-اون	
شکل ۱۰- طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب ۸-آمینو-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۱۰-فنیل-۱۰H-پیرانو [۲،۳-f]-کرومن-	۶۸
۲-اون	
شکل ۱۱- طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب ۸-آمینو-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۱۰-فنیل-۱۰H-پیرانو [۲،۳-f]-کرومن-	۶۹
۲-اون	
شکل ۱۲- طیف گسترده $^1\text{HNMR}$ ترکیب ۸-آمینو-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۱۰-فنیل-۱۰H-پیرانو [۲،۳-f]-کرومن-	۷۰
۲-اون	
شکل ۱۳- طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب ۸-آمینو-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۱۰-فنیل-۱۰H-پیرانو [۲،۳-f]-کرومن-	۷۱
۲-اون	
شکل ۱۴- طیف Mass ترکیب ۸-آمینو-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۱۰-فنیل-۱۰H-پیرانو [۲،۳-f]-کرومن-	۷۲
۲-اون	
شکل ۱۵- طیف مادون قرمز ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۲-کلرو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل-۱۰H-پیرانو [۲،۳-f]-کرومن-	۷۳
۲-اون	

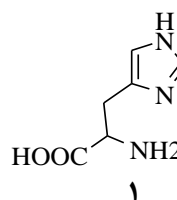
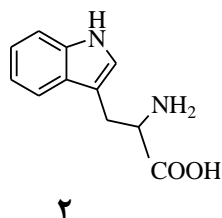
- شکل ۱۶- طیف  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۲-کلرو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۷۴-----
- شکل ۱۷- طیف گسترده  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۲-کلرو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۷۵-----
- شکل ۱۸- طیف گسترده  $^1\text{HNMR}$  ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۲-کلرو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۷۶-----
- شکل ۱۹- طیف  $^{13}\text{CNMR}$  ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۲-کلرو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۷۷-----
- شکل ۲۰- طیف Mass ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۲-کلرو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۷۸-----
- شکل ۲۱- طیف مادون قرمز ترکیب  $N$ -[۳-نیترو-فنیل]-۵,۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو- $H$ -۲-کرومن-۸-یل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید  
۷۹-----
- شکل ۲۲- طیف مادون قرمز ترکیب  $N$ -[۳-برومو-فنیل]-۵,۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو- $H$ -۲-کرومن-۸-یل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید  
۸۰-----
- شکل ۲۳- طیف مادون قرمز ترکیب  $N$ -[۴-برومو-فنیل]-۵,۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو- $H$ -۲-کرومن-۸-یل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید  
۸۱-----
- شکل ۲۴- طیف مادون قرمز ترکیب  $N$ -[۴-نیترو-فنیل]-۵,۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو- $H$ -۲-کرومن-۸-یل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید  
۸۲-----
- شکل ۲۵- طیف مادون قرمز ترکیب  $N$ -[۴-متیل-فنیل]-۵,۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو- $H$ -۲-کرومن-۸-یل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید  
۸۳-----
- شکل ۲۶- طیف مادون قرمز ترکیب  $N$ -[فنیل]-۵,۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو- $H$ -۲-کرومن-۸-یل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید  
۸۴-----
- شکل ۲۷- طیف مادون قرمز ترکیب  $N$ -[۴,۲-دی کلرو-فنیل]-۵,۷-دی هیدروکسی-۴-متیل-۲-اکسو- $H$ -۲-کرومن-۸-یل-متیل-۴-متیل-بنزن سولفون آمید  
۸۵-----
- شکل ۲۸- طیف مادون قرمز ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۳-برومو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۸۶-----
- شکل ۲۹- طیف مادون قرمز ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۴-برومو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۸۷-----
- شکل ۳۰- طیف مادون قرمز ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۴,۲-دی کلرو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۸۸-----
- شکل ۳۱- طیف مادون قرمز ترکیب ۸-آمینو-۱۰-(۲-کلرو-۶-فلوئورو-فنیل)-۹-اتوکسی-۵-هیدروکسی-۴-متیل- $H$ -۱۰-پیرانو[۲,۳]- $f$  کرومن-۲-اون  
۸۹-----

## فصل اول

### مقدمه و مروری بر تحقیقات انجام شده

#### ۱-۱- ترکیبات هتروسیکل

هتروسیکل‌ها به عنوان گروه مهمی از ترکیبات آلی، دارای ساختار حلقوی شامل حداقل یک اتم غیر از کربن همانند اکسیژن، نیتروژن و گوگرد می‌باشند. ترکیبات هتروسیکل، در ساختار بسیاری از مواد بیوشیمیایی حیاتی از جمله رنگدانه‌ها، ویتامین‌ها و آنتی بیوتیک‌ها حضور دارند [۱-۵]. به عنوان مثال زنجیرهای پلی پپتیدی حاوی آمینواسیدها می‌باشند که دارای واحدهای هتروسیکلی هستند. هیستیدین<sup>۱</sup> (۱) و تریپتوفان<sup>۲</sup> (۲) دو آمینواسید دارای واحدهای هتروسیکلی می‌باشند [۶،۷].



دئوکسی ریبونوکلیک اسید<sup>۳</sup> (DNA) و ریبونوکلیک اسید<sup>۴</sup> (RNA) که مولکول‌های انتقال دهنده اطلاعات ژنتیکی می‌باشند، از بازهای آلی که جزء ترکیبات هتروسیکلی هستند، تشکیل شده‌اند. آدنوزین<sup>۵</sup> (۳) و سیتوزین<sup>۶</sup> (۴) دو نمونه از این بازهای آلی می‌باشند [۸].

<sup>1</sup> Histidine

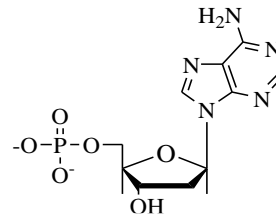
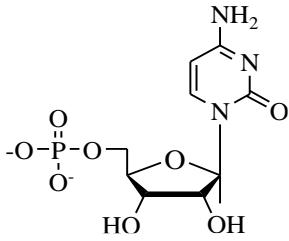
<sup>2</sup> Tryptophane

<sup>3</sup> Deoxyribonucleic acid

<sup>4</sup> Ribonucleic acid

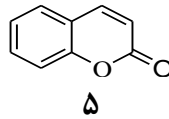
<sup>5</sup> Adnosine

<sup>6</sup> Cytosine



## ۲-۱- کومارین‌ها

کومارین<sup>۱</sup> یا ۲H-۱-بنزوپیران-۲-ان (۵) یکی از مهم‌ترین هتروسیکل‌های حاوی اکسیژن می‌باشد. بیش از ۱۳۰۰ نوع کومارین حاصل از متابولیسم ثانویه در گیاهان، باکتری‌ها و قارچ‌ها شناخته شده است [۹]. کومارین در ابتدا در لوبیای تونکا<sup>۲</sup> یافت شد و وجود آن در حدود ۱۵۰ گونه مختلف مربوط به سی خانواده گوناگون از این گیاه گزارش شده است [۱۰]. این ترکیب‌ها فعالیت زیستی بالایی از خود نشان می‌دهند و در ساختار بسیاری از داروهای حیاتی شرکت دارند [۱۱، ۱۲]. به علاوه از این ترکیبات به عنوان افزودنی به مواد غذایی، آرایشی و بهداشتی، معرف‌های روشن کننده نوری، فلئوئوروسانس و لیزرهای رنگی نیز استفاده می‌شوند [۱۳، ۱۴].

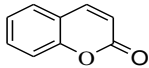
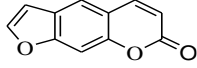
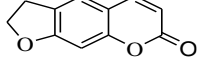
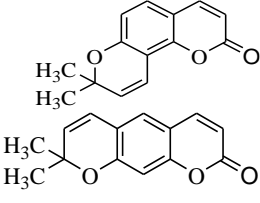
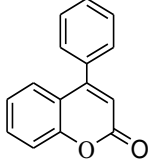
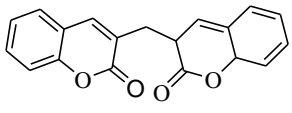


## ۱-۲-۱- طبقه بندی کومارین‌ها

کومارین‌ها براساس ساختار شیمیایی به شش دسته اصلی طبقه بندی می‌شوند (جدول ۱-۱) [۱۵].

<sup>1</sup> Coumarine

<sup>2</sup> Tonka

ردیف	نوع کومارین	ساختار
۱	کومارین‌های ساده	
۲	فورانو کومارین‌ها	
۳	دی هیدرو فورانو کومارین‌ها	
۴	پیرانو کومارین‌ها	
۵	فنیل کومارین‌ها	
۶	بای کومارین‌ها	

### ۱-۲-۲- کاربرد کومارین‌ها

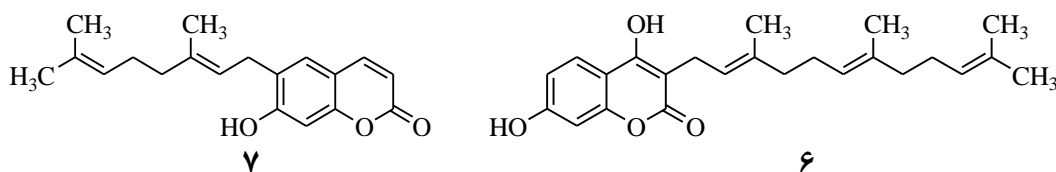
کومارین‌ها جایگاه مهمی در میان ترکیبات طبیعی و سنتزی در شیمی آلی دارند. این ترکیب‌ها گروه مهمی از مواد طبیعی موجود در گیاهان مختلف را به صورت مشتقات بنزو پیرن شامل می‌شوند [۱۶، ۱۷]. کومارین‌ها تاثیرات مهمی در فیزیولوژی و زیست شیمی گیاهان دارند [۱۸]. آن‌ها به عنوان آنتی اکسیدان، آنزیم‌های بازدارنده و پیش ماده‌های مواد سمی در گیاهان عمل می‌کنند. علاوه بر این، این ترکیبات در ساختار هورمون‌ها و تنظیم کننده‌های رشد و کنترل کننده‌های تنفس و فتوسنتز در گیاهان یافت می‌شوند [۱۹]. کومارین‌ها به دلیل فعالیت زیستی بالایی که از خود نشان می‌دهند، به عنوان مواد افزودنی به مواد غذایی، مواد آرایشی و بهداشتی [۲۰] و نیز معرف‌های روشن کننده نوری [۲۱] به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### ۱-۲-۲-۱- خاصیت‌های دارویی کومارین‌ها

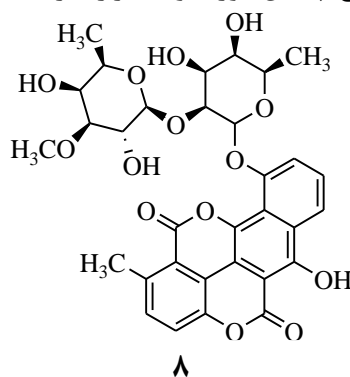
کومارین‌ها مدت‌هاست که به دلیل داشتن خواص دارویی زیادی از جمله خاصیت ضد عفونی کنندگی، ضد حساسیت، ضد ویروس، ضد تشنج، ضد سرطان و غیره ترکیبات شناخته شده‌ای می‌باشند که در ادامه به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود [۲۲].

#### الف- خاصیت ضد باکتری

کومارین خاصیت ضدباکتریایی کمی دارد اما ترکیب‌های کومارینی دارای استخلاف زنجیر بلند هیدروکربنی همانند آمورزینول<sup>۱</sup> (۶) و آستروتین<sup>۲</sup> (۷)، فعالیت ضد باکتریایی زیادی در مقابل باکتری‌های گرم مثبت مانند باسیلوس مگاتریوس و میکروکوکوس لوتئوس از خود نشان می‌دهند [۲۳].

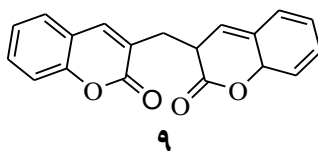


ترکیب کارترئوسین<sup>۳</sup> (۸) که منبع آن استروپتومایسیس کارترئوسیسیس<sup>۴</sup> می‌باشد، با ساختار غیر متداول خود غالباً در مقابل باکتری‌های گرم مثبت فعال می‌باشد. با این حال، این ترکیب به دلیل سمی بودن، برای کاربردهای درمانی چندان مورد توجه قرار نگرفته است [۲۴].



#### ب- خاصیت ضد انعقاد خون

دی کومارول<sup>۵</sup> (۹) که از گیاه شبدر شیرین استخراج می‌شود [۲۴]، فعالیت ضد انعقاد خون از خود نشان می‌دهد [۲۵].



<sup>1</sup> Ammosesinol

<sup>2</sup> Ostruthin

<sup>3</sup> Chartresin

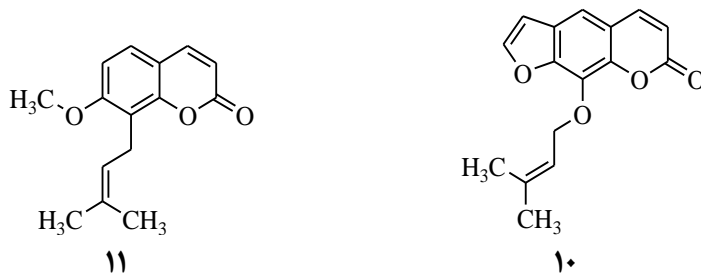
<sup>4</sup> Streptomyces chartreusis

<sup>5</sup> Dicoumarol

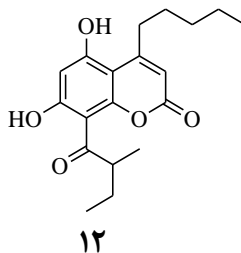


### ج- خاصیت ضد سرطانی

ترکیب ایمپراتورین<sup>۱</sup> (۱۰) به عنوان یک مشتق کومارین، اثرات ضد سرطانی از خود نشان می‌دهد [۲۶]. اوستول<sup>۲</sup> (۱۱) در بازدارندگی و تهاجم سلول‌های سرطانی از طریق بهبود زخم مؤثر می‌باشد [۲۷].



/ کومارین است که از دانه‌های درختی به نام مامئا<sup>۳</sup> در غرب آفریقا استخراج شده است [۲۸]. ساختار مولکولی این ترکیب به وسیله بلورشناسی اشعه X مشخص شده است [۲۹]. عصاره‌های استخراج شده به وسیله متانول و دی کلرو متان از پوست ساقه گیاه مامئای آفریقایی، فعالیت ضد فشار خون قابل توجهی از خود نشان می‌دهند [۳۰].



### ذ- خاصیت ضد تشنج

فعالیت ضد تشنجی ایمپراتورین (۸)، در موش‌ها به اثبات رسیده است. علاوه بر این، این ترکیب می‌تواند به عنوان یک ماده مخدر مؤثر بر اعصاب عمل کند [۳۱]. استول (۹) نیز ترکیب کومارینی دیگری است که در غلظتی بین ۲۵۳ تا ۶۲۹ میلی گرم بر میلی لیتر، خاصیت ضد تشنجی از خود نشان می‌دهد. در حالی که همین ترکیب در غلظت‌های بین ۵۳۱ تا ۶۴۸ می‌تواند به عنوان ماده مخدر تاثیرگذار بر اعصاب عمل نماید [۳۲].

### ر- خاصیت ضد فساد

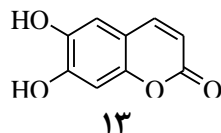
کومارین دارای خاصیت ضد فساد بوده و در طب برای درمان تاول از آن استفاده می‌شود. این ترکیب پروتئین و عفونت درون تاول را از بافت آسیب دیده از طریق تحریک تولید آنزیم‌های از بین برنده سلول‌های بیگانه خارج می‌کند [۳۳]. کومارین دیگر دارای خاصیت ضد فساد ایمپراتورین (۱۰)، می‌باشد که در چربی‌های پلی ساکاریدی تهییج شده ماکروفاژهای موش که موجب تاول در پای جاندار می‌شود، مورد آزمایش قرار گرفته و اثرات بهبود دهنده قابل توجهی از خود نشان داده است. مکانیسم

<sup>1</sup> Impratorin

<sup>2</sup> Osthole

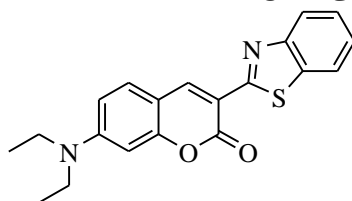
<sup>3</sup>Mamea

عمل ایمپراتورین از طریق مسدود کردن پروتئین‌های مسئول سنتز آنزیم سیکلواکسیژناز<sup>۱</sup> و نیتریک اسید می‌باشد [۳۴]. اسکولتین<sup>۲</sup> (۱۳) به طور طبیعی از گیاه سایکوریم اینتی باس<sup>۳</sup> و بوگاینویلا اسپکتابیلیس<sup>۴</sup> وحشی استخراج می‌شود [۳۵]. این ترکیب خاصیت ضد فساد در مقابل ورم روده موش صحرایی که ناشی از وجود تری نیترو بنزن سولونیک اسید می‌باشد، از خود نشان می‌دهد [۳۶].



### ۱-۲-۲-۲- کاربردهای نوری و الکترونیکی کومارین‌ها

کومارین‌ها به دلیل قابلیت‌های نوری و الکترونیکی متعدد، از جمله عملکرد انتشار بالا، پایداری نوری عالی، محدوده طیفی گسترده، حلالیت بالا و نیز تهیه نسبتاً آسان به طور گسترده در صنعت مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۳۷-۴۱]. از جمله کاربردهای کومارین‌ها می‌توان به عملکرد آن‌ها به عنوان کاوشگر فلئورسانس، معرف‌های انتقال بار و جمع‌کننده‌های انرژی خورشیدی اشاره کرد [۴۱-۴۳]. از هنگامی که تانگ<sup>۵</sup> [۴۴] و همکاران، اولین بار با موفقیت ترکیب ۳-(۲-بنزوتیازولیل)-۷-دی اتیل آمینو کومارین (۱۴)، را به عنوان مواد الکترولومینسانس به کار گرفتند، کومارین‌های رنگی به دلیل ظرفیت کاربرد در دیودهای آلی ساطع‌کننده نور، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند.



کومارین‌ها به جهت فلئوروسانس قوی که در ناحیه مرئی نشان می‌دهند، برای استفاده به عنوان مواد رنگی و محیط لیزرهای رنگی، مناسب می‌باشند [۴۵]. علاوه بر این، برخی کومارین‌ها خاصیت دورنگ‌نمایی<sup>۶</sup> از خود نشان می‌دهند، به این معنی که بسته به pH محیط تغییر رنگ برگشت پذیر در آن‌ها مشاهده می‌شود. این خاصیت، کومارین‌ها را برای استفاده در حسگرهای اسید-باز، دستگاه‌های برگشت پذیر تغییر رنگ و کنترل گاز سودمند می‌سازد [۴۶]. مواد رنگی دورنگ‌نما، معمولاً حاوی یک گروه عاملی حساس به pH در ساختار مولکولی خود می‌باشند و بنابراین، تغییر رنگ آن‌ها به بازه کوچکی از pH ها محدود می‌شود. در تلاش‌های اخیر برای طراحی و تهیه مواد رنگی دورنگ‌نما که هم در محیط‌های به شدت اسیدی و هم در محیط‌های به شدت بازی تغییر رنگ نشان

<sup>1</sup> Cyclooxygenase

<sup>2</sup> Esculetin

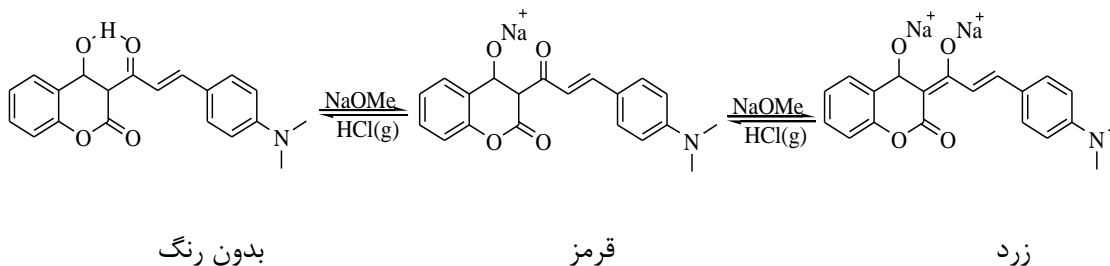
<sup>3</sup> Cichorium intybus

<sup>4</sup> Bougainvillea spectabilis

<sup>5</sup> Tang

<sup>6</sup> Dichromic

می‌دهند، منجر به سنتز ترکیب رنگی شده است که تغییر رنگ مشخص و برگشت پذیری در محیط‌های به شدت اسیدی و به شدت بازی دارد (شمای ۱-۱) [۴۷،۴۸].



شمای ۱-۱

### ۱-۲-۳- روش‌های سنتز کومارین‌ها

با توجه به کاربردها و خواص فراوان ترکیبات کومارینی، هم‌چنان که محصولات طبیعی شامل هسته هتروسیکلی کومارینی افزایش می‌یابد، سنتز کومارین و مشتق‌های آن توجه زیادی از جانب شیمی‌دان‌های آلی و داروسازان به خود جلب می‌کند [۴۹].

روش‌های زیادی برای سنتز این ترکیبات گزارش شده است که به عنوان مثال می‌توان به روش‌های پچمن<sup>۱</sup>، پرکین<sup>۲</sup>، نووناگل<sup>۳</sup>، رفورماتسکی<sup>۴</sup> و ویتینگ<sup>۵</sup> اشاره کرد [۵۰-۵۶].

#### ۱-۲-۳-۱- سنتز کومارین‌ها از روش نووناگل

در سال ۱۹۸۸، آرمسترانگ<sup>۶</sup> و همکاران یک روش سنتزی دو مرحله‌ای را برای سنتز کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید گزارش کرده است [۵۷]. در این روش تراکم نووناگل ۲-متوکسی بنزالدهید با ملدرام اسید (۱۵) در حضور کاتالیزور سولفوریک اسید و در حلال دی متیل فرمامید انجام می‌شود که در نهایت با حلقوی شدن حدواسط ایجاد شده، محصول مورد نظر حاصل می‌گردد.

<sup>1</sup> Pechmann

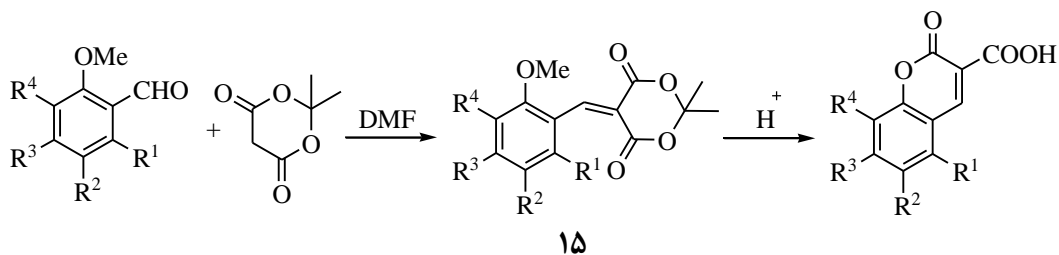
<sup>2</sup> Perkin

<sup>3</sup> Knoevenagel

<sup>4</sup> Refromatsky

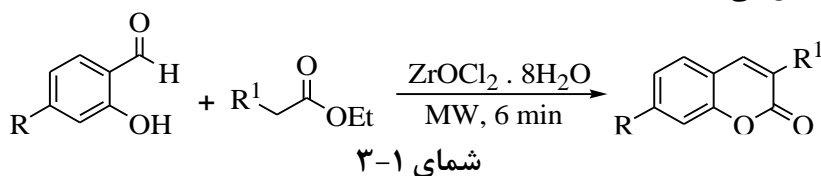
<sup>5</sup> Wittig

<sup>6</sup> Armstrong

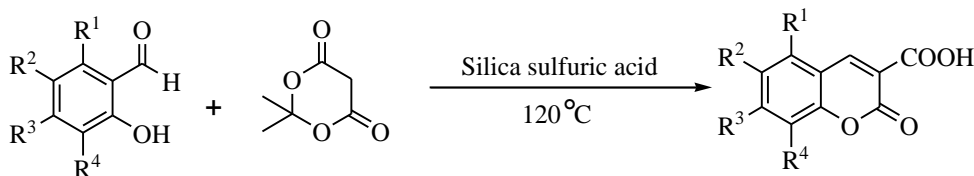


## شمای ۲-۱

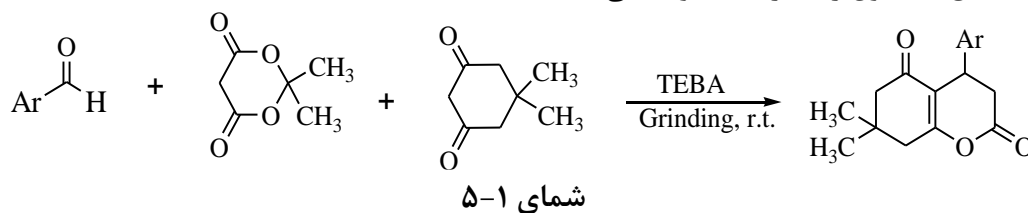
کومارین‌های استخلاف شده در موقعیت ۳، از طریق تراکم نووناگل تحت شرایط بدون حلال از طریق تابش ریزموج در حضور کاتالیزور  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  سنتز شده است [۵۸]. این فرآیند چندین مزیت از جمله استفاده از میزان کم کاتالیزور، بازده بالا، تمیز بودن واکنش و استفاده از مواد اولیه مختلف دارد که این روش را یک استراتژی سودمند برای سنتز کومارین‌های استخلاف شده در موقعیت ۳ تبدیل می‌کند (شمای ۱-۳)



حکمت شعار و همکاران، سنتز چند جزئی ۳- کومارین کربوکسیلیک اسید (۲-اکسو-۲H- کرومن-۳- کربوکسیلیک اسید) را با استفاده از ۲- هیدروکسی بنزآلدهید و ملدرام اسید، از طریق تراکم نووناگل گزارش کردند (شمای ۱-۴) [۵۹].



لی<sup>۱</sup> و همکاران، یک روش مؤثر و پرکاربرد برای تهیه ۴-آریل-۷،۷-دی-متیل-۵-اکسو-۳،۴،۵،۶،۷،۸-هگزاهیدرو کومارین‌ها با بازده عالی در دمای اتاق و در زمان کوتاه، تحت شرایط بدون حلال طراحی کرده‌اند. در این روش، از تری اتیل بنزیل آمونیوم کلرید (TEBA) به عنوان کاتالیزور استفاده شده است. در این واکنش سه جزئی بنزآلدهید، ۲،۲-دی-متیل-۱،۳-دی-اکسان-۴،۶-دی-اون و ۵،۵-دی-متیل-۱،۳-سیکلو هگزان دی اون در حضور کاتالیزور TEBA در مدت ۷-۵ دقیقه و در دمای اتاق، محصول را با بازده بالا تولید می‌کنند (شمای ۱-۵) [۶۰].



<sup>1</sup> Lee