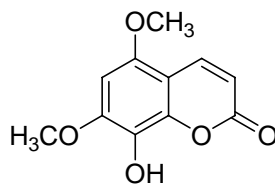


۱-۱- ترکیبات کومارین:

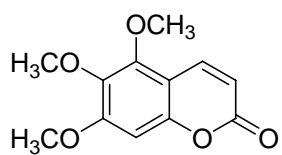
کومارین‌ها یک طبقه بزرگی از ترکیبات طبیعی هستند که تاکنون بیش از ۱۸۰۰ نوع از مشتقات کومارین‌های طبیعی مختلف کشف شده‌اند و تعدادی از آنها از منابع طبیعی شان جدا شده‌اند [۴-۱]. برای مثال در ادامه تعدادی از مشتقات کومارین که از منابع طبیعی جدا شده ذکر شده است:

ترکیب فراکسینول (Fraxinol) در گیاهی به نام سرفیدیوم (Seriphidium) که یکی از گیاهان آفریقای جنوبی است یافت می‌شود (شکل ۱-۱-۱).

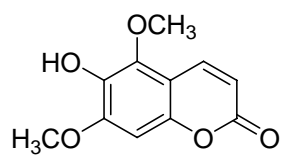


شکل ۱-۱-۱: ترکیب فراکسینول

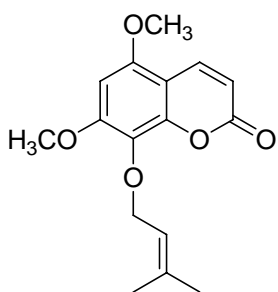
لپتوداکتیلون (Leptodactylone) از گیاه لیپتوداکتیلون (Leptodactylone)، ۵، ۶، ۷-تری‌متوکسی‌کومارین (5,6,7-Trimethoxycoumarin) در گیاه پلرگونوم (Pelargonium)، ۵، ۷، ۸ - تری‌متوکسی‌کومارین (5,7,8-Trimethoxycoumarin) در گیاه تودلیا (Toddalia)، آرنین (Artanin) در گیاه آرمیسیا (Artemisia) [۱]، ویرگتول (Virgatol) در گیاه تروکالون ویرگتوم (Pterocaulon Virgatum)، ویرگتول (Virgatenol) در گیاه پالاستچیوم (Polystachium) [۲]، گلیکوسیل‌تید-۳-آمینوکومارینیل (Glycosylated 3-aminocoumarinyl) در گیاه اسپیراید (Spheroide) [۳] و در نهایت ۴-هیدروکسی‌کومارین (4-Hydroxycoumarin) در گیاه فرولنول (Ferulenol) [۴] یافت می‌گردد (شکل ۱-۱-۲).



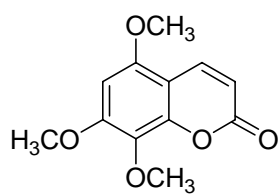
۵، ۶، ۷- تری متوکسی کومارین



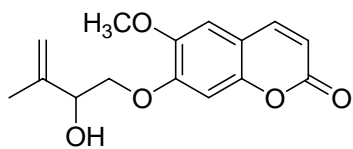
لپتوداکتیلون



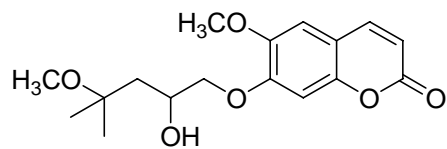
آرنین



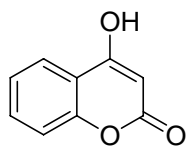
۵، ۷، ۸- تری متوکسی کومارین



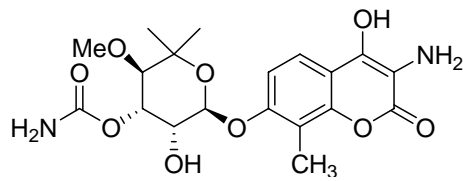
ورگنتول



ویرگنتول



۴-هیدروکسی کومارین



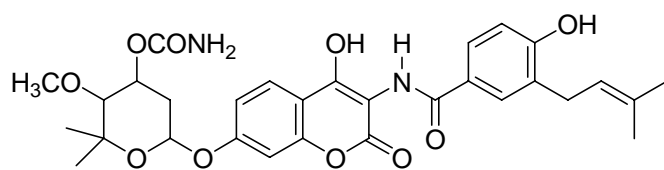
گلیکوسیلئید ۳-آمینو کومارینیل

شکل ۱-۱-۲

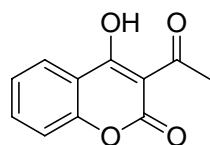
مشتقات مختلف کومارین ها به وسیله ی روش های مختلف استخراج از گیاهان بدست می آید. گرچه همه این مشتقات کومارین در گیاهان وجود دارد اما دسترسی به یک ترکیب خالص از گیاهان کار بسیار دشواری است و به زمان و تجهیزات پیچیده ای نیاز است به همین دلیل این ترکیبات به روش های مختلف آزمایشگاهی نیز سنتز می-شوند [۵].

۱-۲- برخی خواص ترکیبات کومارین:

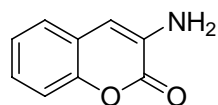
محدوده کاربردی کومارین ها در افزودنی ها در غذا، مواد آرایشی، مواد داروئی، حشره کش ها و غیره می باشد [۶]. مشتقات کومارین دارای خواص داروئی و بیوشیمیایی متنوعی هستند از جمله خواص داروئی کومارین ها می توانیم، آنتی بیوتیک، ضد HIV، ضد قارچ، ضد باکتری، ضد ویروس، ضد سرطان، ضد انعقاد خون، ضد اکسیدان و غیره را ذکر کنیم [۷]. این خواص متفاوت ترکیبات کومارین وابسته به استخلاف های مشتقات آن ها می باشد [۸]. برای مثال نوبوسین (Nobiocine) و ۳-آمینوکومارین (3-Aminocoumarin) [۹] دارای خاصیت ضدباکتری و ضد-حساسیت، ۳-استیل-۴-هیدروکسی کومارین (3-Acetyl-4-hydroxycoumarin) [۱۰] و فنپروکومون (Phenprocoumon) [۱۱] دارای خاصیت ضد HIV، ۷-هیدروکسی کومارین (7-Hydroxycoumarin) [۱۲] دارای خاصیت ضدتومور، وارفارین (Warfarin) [۱۱] و بیس کومارین (Bis-coumarin) [۱۲] دارای خاصیت ضدانعقاد، ۳-سیانو-۴-هیدروکسی کومارین (3-Cyano-4-hydroxycoumarin) [۳] دارای خاصیت ضدحساسیت پوستی، ساگ کومارین (Sagecoumarin) [۱۳] دارای خاصیت ضد اکسیدان قوی، گلیکوسیلتید ۳-آمینوکومارینیل (Glycosylated 3-aminocoumarinyl) دارای خاصیت ضد میکروب، کاماکلر (Coumachlor) [۱۴] برای مرگ جوندگان و کاربوکرومن (Carbochromen) [۱۵] یک گشاد کننده عروق قلبی اختصاصی تواناست که سال هاست که برای درمان آنژین از آن استفاده می شود (شکل ۱-۲-۳) و (شکل ۱-۲-۴).



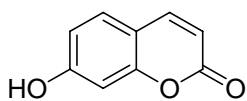
نوبوسین



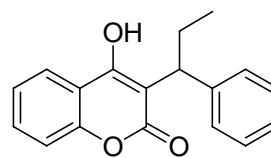
۳-استیل-۴-هیدروکسی کومارین



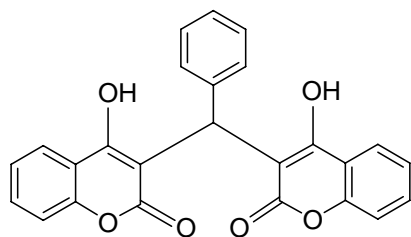
۳-آمینو کومارین



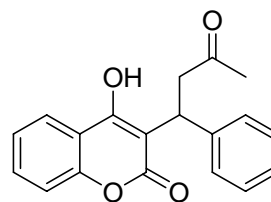
۷-هیدروکسی کومارین



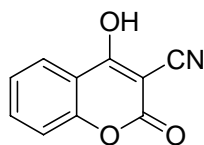
فنپروکومن



بیس کومارین

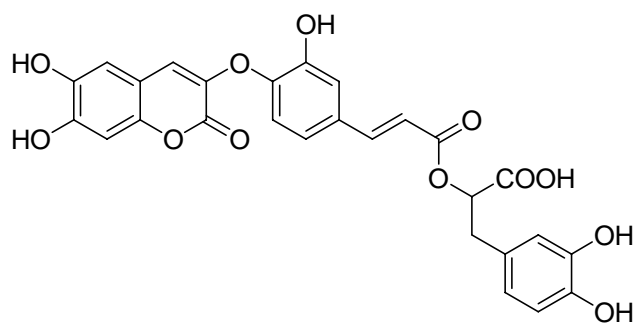


وارفارین

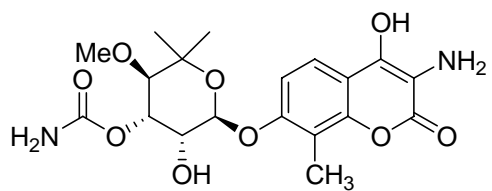


۳-سیانو-۴-هیدروکسی کومارین

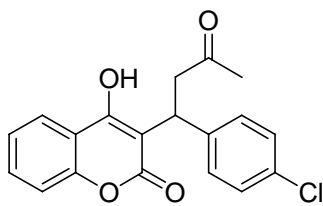
شکل ۱-۲-۳



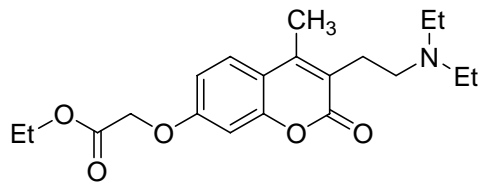
ساق کومارین



گلیکوسیلتید ۳-آمینو کومارینیل



کاماگر



کاربوکرومن

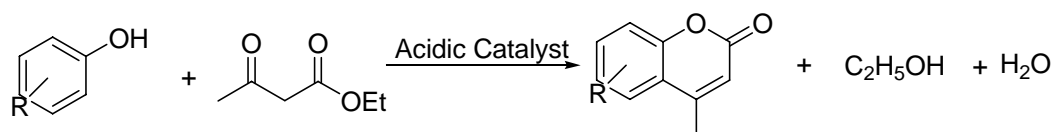
شکل ۴-۲-۱

۳-۱: برخی از روش های سنتزی ترکیبات کومارین:

۱-۳-۱- اولین بار کومارین توسط پچمن (Pechman) در سال ۱۸۸۳ میلادی سنتز شد [۱۶].

این واکنش و اکنش میان فنول (Phenol) و متیل استواسات (Methyl acetoacetate) در حضور کاتالیست های

متفاوت اسیدی می باشد که نهایتا منجر به تشکیل مشتقات متفاوت کومارین می شود (شکل ۱-۳-۱).



شکل ۱-۳-۱

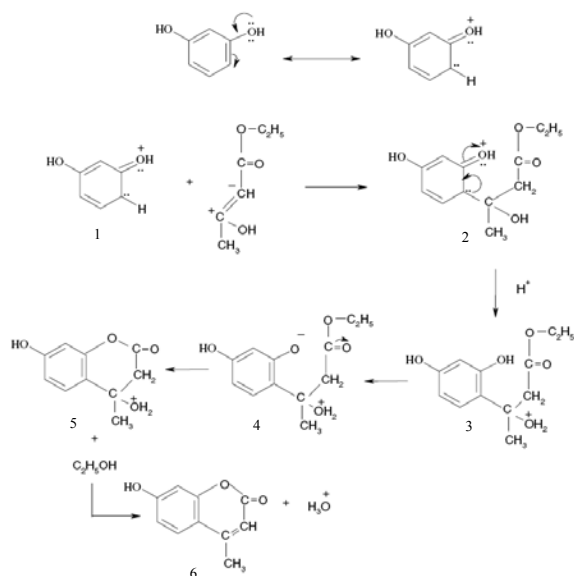
مکانیسم:

نحوه انجام شدن این واکنش به این صورت است که در مرحله اول فنول به متیل استواسات حمله کرده و یک

واکنش تراکمی انجام شده بعد از آن طی یک واکنش درون مولکولی حدواسط ۲ ایجاد می شود در ادامه در حضور

کاتالیست اسیدی حدواسط ۳ تولید و نهایتا طی یک واکنش درون مولکولی با خروج اتانول حدواسط ۵ به وجود

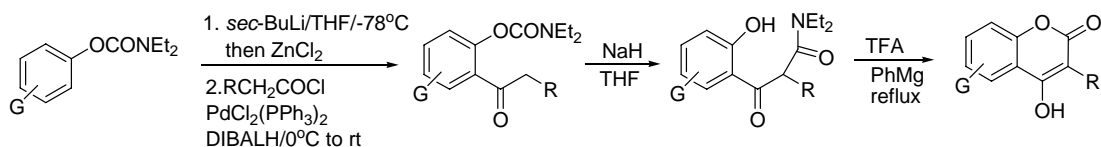
می آید در پایان واکنش با حذف H_3O^+ محصول نهایی ۶ ایجاد می شود (شکل ۲-۳-۱).



شکل ۲-۳-۱

۱-۳-۲- واکنش میان فنیل دی اتیل کربومات (Phenyl diethylcarbamate) و آسیل هالید در حضور بازهای قوی،

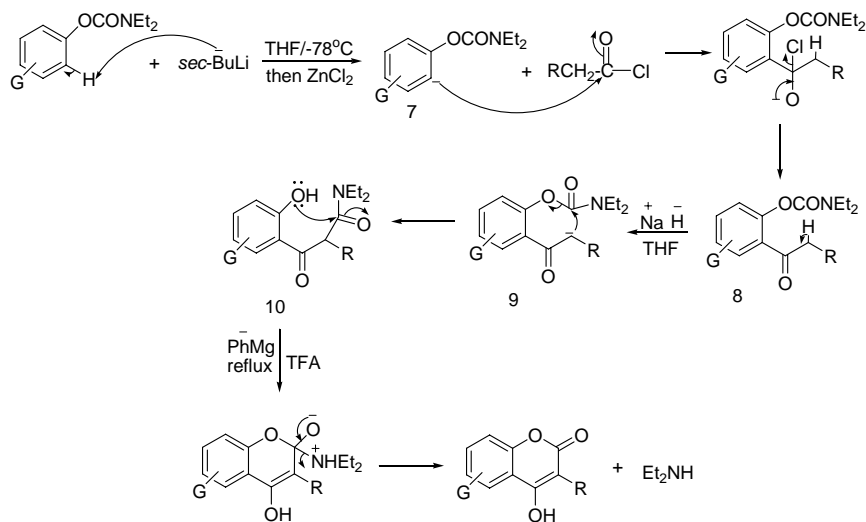
یکی دیگر از روش های سنتز مشتقات ۴-هیدروکسی کومارین می باشد (شکل ۱-۳-۳) [۱۷].



شکل ۱-۳-۳

مکانیسم پیشنهادی:

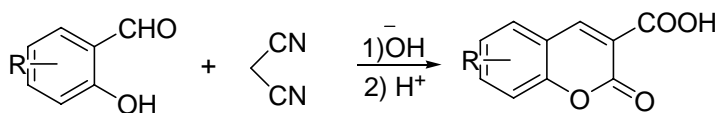
مکانیسمی که می توانیم برای این واکنش پیشنهاد کنیم به این صورت است که در ابتدا هیدروژن موقعیت اورتو حلقه فنیل، ترکیب فنیل دی اتیل کربومات توسط باز قوی *sec*-بوتیل لیتیم گرفته شده سپس این باز منفی به گروه کربونیل هالیداسید حمله و با خروج کلر حدواسط ۸ را ایجاد می نماید. در مرحله بعد توسط یک باز هیدروژن اسیدی حدواسط ۸ گرفته و حدواسط ۹ ایجاد می گردد. در ادامه باز منفی ایجاد شده طی یک واکنش درون مولکولی به گروه کربونیل کربومات حمله و به این ترتیب حدواسط ۱۰ تولید گشته، در انتهای واکنش اکسیژن فنولی به گروه کربونیل آمیدی حمله و با خروج آمین محصول نهایی را سنتز می کند (شکل ۱-۳-۴).



شکل ۱-۳-۴

۱-۳-۳- یکی دیگر از روش های سنتز مشتقات کومارین واکنش میان ۲-هیدروکسی بنزالدهید و مالونونیتریل در

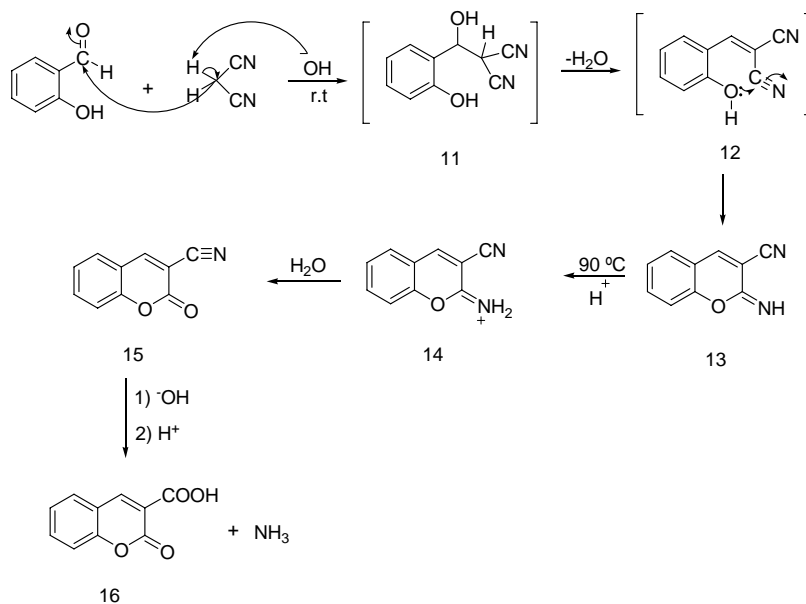
محیط بازی می باشد که منجر به تشکیل مشتقات کربوکسی کومارین ها می شود (شکل ۱-۳-۵) [۱۸].



شکل ۱-۳-۵

مکانیسم:

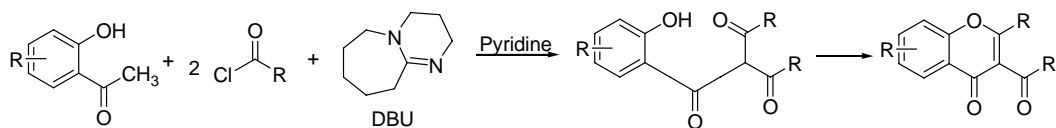
مکانیسم انجام شدن این واکنش به این ترتیب است که در ابتدا در یک محیط بازی هیدروژن اسیدی مالونونیتریل گرفته می شود و بعد از آن مالونونیتریل به گروه کربونیل بنزالدهید حمله کرده و طی یک واکنش تراکمی با خروج آب حد واسط ۱۲ ایجاد می شود. در ادامه واکنش اکسیژن به کربن گروه سیانید حمله کرده و حد واسط ۱۳ را ایجاد می نماید. در ادامه واکنش در یک محیط اسیدی گروه ایمین هیدرولیز شده و به گروه کربونیل تبدیل می شود، در نهایت گروه سیانید هیدرولیز گشته و به گروه کربوکسیلیک اسید تبدیل می شود (شکل ۱-۳-۸).



شکل ۱-۳-۶

۴-۳-۱- مثال بعدی یکی دیگر از روش های سنتز مشتقات کومارین واکنش میان ۲-هیدروکسی استوفنون

(2-Hydroxyacetophenone) و آسیل کلراید در یک محیط بازی می باشد (شکل ۷-۳-۱) [۱۹].

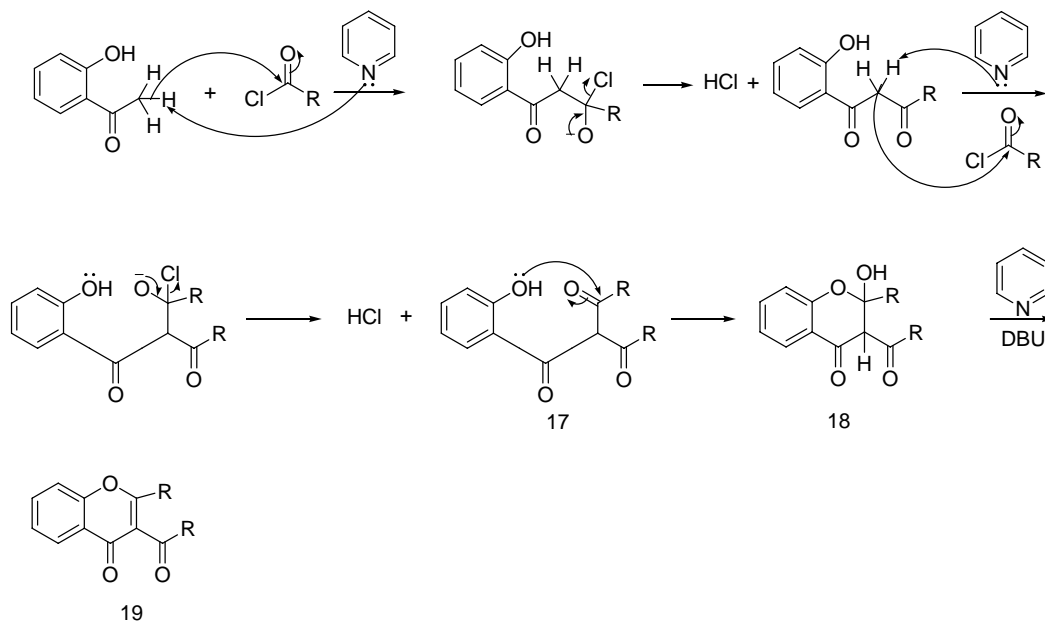


شکل ۷-۳-۱

مکانیسم پیشنهادی:

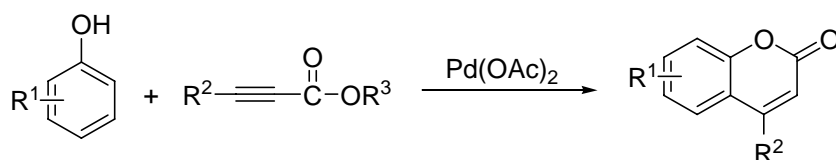
برای این واکنش می توانیم این گونه پیشنهاد کنیم که در ابتدا هیدروژن های متیل استوفنون در یک محیط بازی گرفته می شوند سپس به گروه اسید کلراید حمله کرده و موجب خروج کلر می شود از آنجایی که دو مول اسید کلراید وجود دارد همین فرآیند مجددا انجام شده و حد واسط ۱۷ را ایجاد می نماید. طی یک واکنش درون مولکولی حلقه شش تایی ایجاد شده و در پایان در حضور باز پییریدین و 8-Diazabicyclo[7.1.1]undec-7-ene (DBU) حذف آب

و نهایتاً محصول ۱۹ تولید می گردد (شکل ۸-۳-۱).



شکل ۸-۳-۱

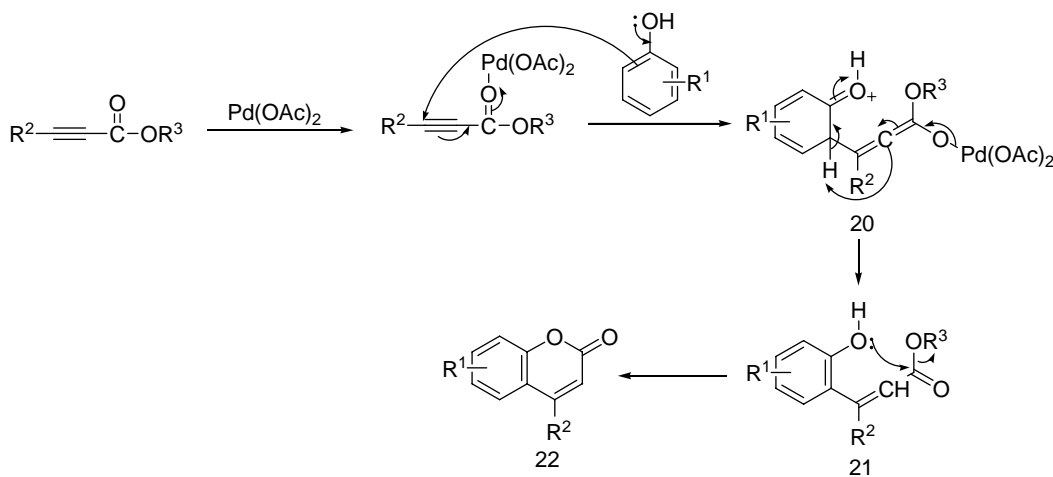
۵-۳-۱- یکی دیگر از روش های سنتز کومارین واکنش میان فنول (Phenol) و پروپیولیک اسید (Propiolic acid) در حضور کاتالیست پالادیوم دی استات (Palladium diacetate) می باشد که منجر به تولید کومارین می شود (شکل ۹-۳-۱) [۲۰].



شکل ۹-۳-۱

مکانیسم پیشنهادی:

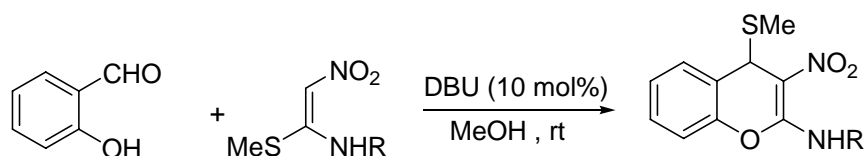
مکانیسمی که می توانیم برای این واکنش پیشنهاد کنیم به این صورت است که در ابتدا فنول به گروه کربونیل پروپیولیک اسیدی که توسط کاتالیست اسیدی پالادیوم فعال شده حمله می کند و حد واسط ۲۰ را ایجاد می نماید طی یک رزناس درون مولکولی حلقه شش تایی بسته شده و محصول نهایی ۲۲ ایجاد می شود (شکل ۱۰-۳-۱).



شکل ۱۰-۳-۱

۶-۳-۱- یکی دیگر از روش های سنتز کومارین واکنش میان ۲-هیدروکسی بنزالدهید (2-Hydroxybenzaldehyde) و نیتروکتن S,N استال (Nitroketene N,S-acetal) در حضور کاتالیست DBU

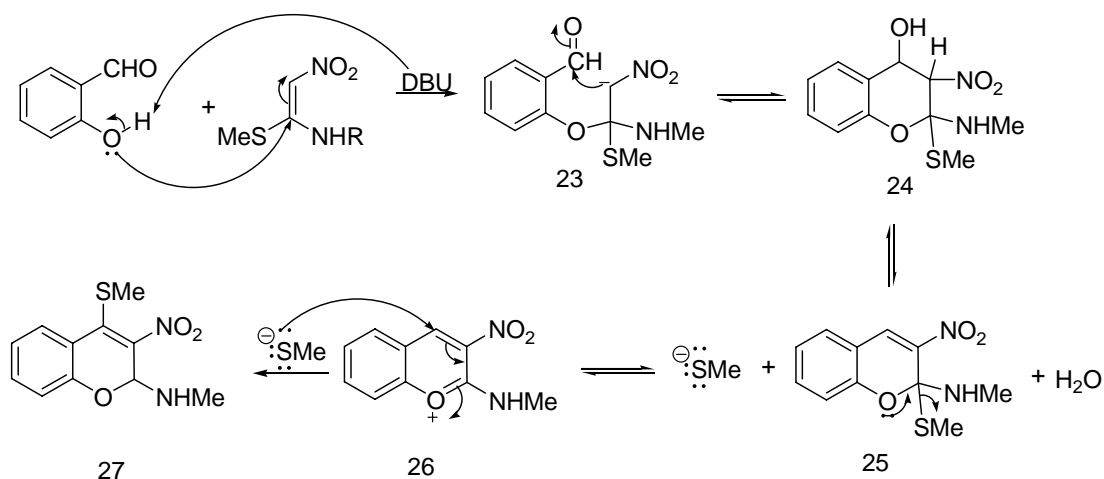
در حلال متانول (Methanol) می‌باشد که محصول تولید شده ۲-آلکیل‌آمینو-۳-نیترو-۴-متیل تیو-۴H-کرومن (2-Alkylamino-3-nitro-4-methylthio-4H-chromene) که یکی از مشتقات کومارین است (شکل ۱-۳-۱) [۲۱].



شکل ۱-۳-۱

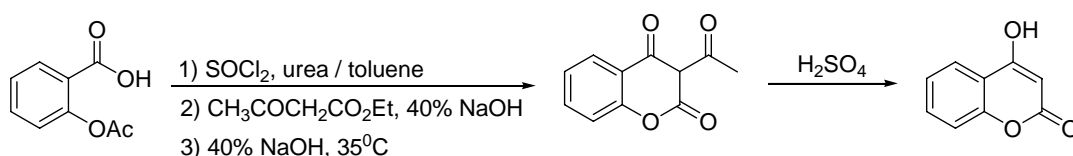
مکانیسم:

در ابتدای واکنش هیدروژن گروه هیدروکسی، ۲-هیدروکسی بنزآلدهید توسط DBU گرفته شده و سپس اکسیژن منفی، پیوند دوگانه نیتروکتن S,N استال مورد حمله قرار می‌دهد و حدواسط ۲۳ را ایجاد می‌کند سپس طی یک واکنش درون مولکولی حلقه شش تایی بسته شده و حدواسط ۲۴ ایجاد می‌شود. در حضور DBU این حدواسط آب از دست داده و حدواسط ۲۵ ایجاد می‌کند و در اثر یک رزنانس درون مولکولی گروه SMe خارج می‌شود و حد واسط ناپایدار ۲۶ را تولید می‌کند. در پایان واکنش یک واکنش مایکل انجام می‌شود و محصول نهایی ۲۷ ایجاد می‌شود (شکل ۱-۳-۱).



شکل ۱-۳-۱

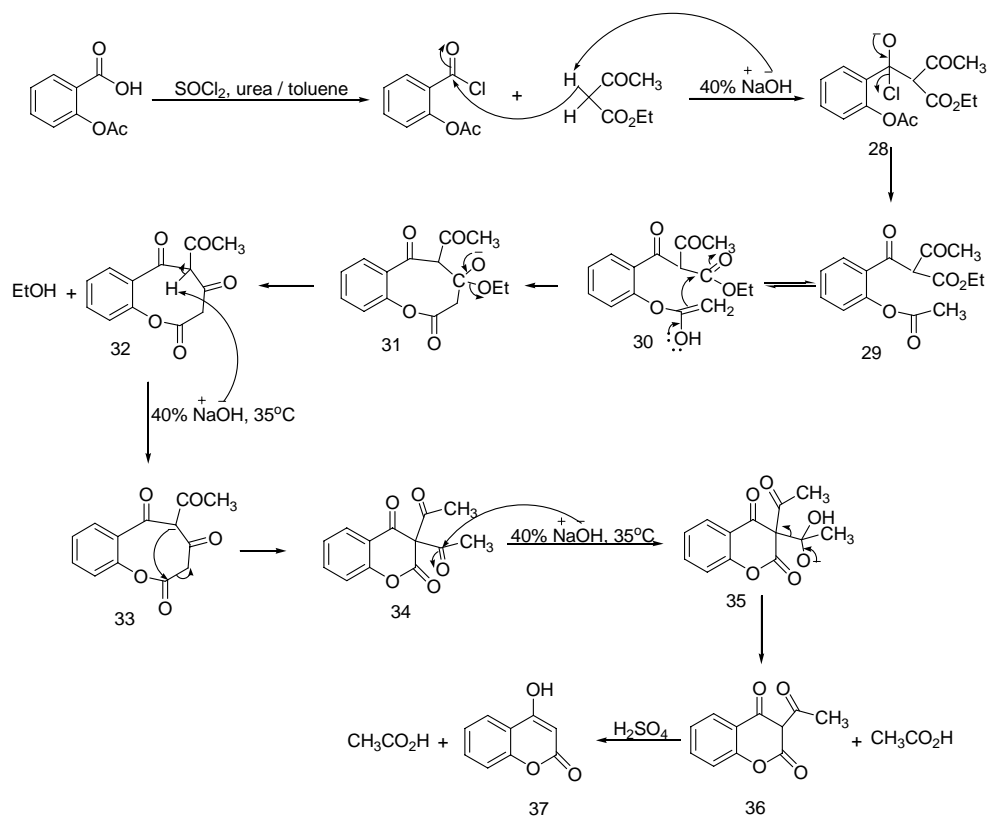
۱-۳-۷- سنتز ۴-هیدروکسی کومارین از طریق واکنش میان ۲-استوکسی بنزوئیک اسید (2-Acetoxybenzoic acid) و اتیل ۳-اکسوبوتانوآت (Ethyl 3-oxobutanoate) در محیط اسید و باز در اینجا مطرح می‌گردد (شکل ۱-۳-۱) [۲۲].



شکل ۱-۳-۱

مکانیسم پیشنهادی:

مکانیسمی که می‌توانیم برای این واکنش پیشنهاد کنیم به این صورت است که در ابتدا گروه کربوکسیلیک اسید در حضور SOCl_2 به آسید کلراید مربوطه تبدیل می‌گردد. در مرحله بعد هیدروژن‌های اسیدی اتیل ۳-اکسوبوتانوآت توسط باز گرفته می‌شود، کربوآنیون حاصل به گروه کربونیل آسید کلراید حمله کرده و با خروج ترک کننده خوبی مثل کلر حدواسط ۲۸ را ایجاد می‌کند. در مرحله بعد طی یک واکنش درون مولکولی که اتفاق می‌افتد و با خروج اتانول حدواسط ۳۲ تولید می‌گردد. مجدداً در حضور باز، هیدروژن اسیدی حدواسط ۳۲ گرفته می‌شود و در اثر یک واکنش درون مولکولی دیگر حدواسط ۳۴ به وجود می‌آید. در مرحله بعدی OH^- باز به گروه کربونیل حدواسط ۳۴ حمله کرده و با خروج استیک اسید حدواسط ۳۶ تولید می‌شود. در خاتمه حدواسط ۳۶ در حضور سولفوریک اسید محصول نهایی سنتز می‌گردد (شکل ۱-۳-۱)

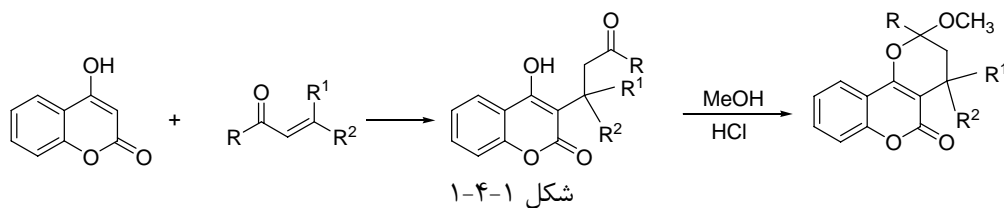


شکل ۱-۳-۱۴

در این طرح تحقیقاتی از مشتق ۴-هیدروکسی کومارین استفاده شده است، که در ادامه به بررسی واکنش های ۴-هیدروکسی کومارین می پردازیم.

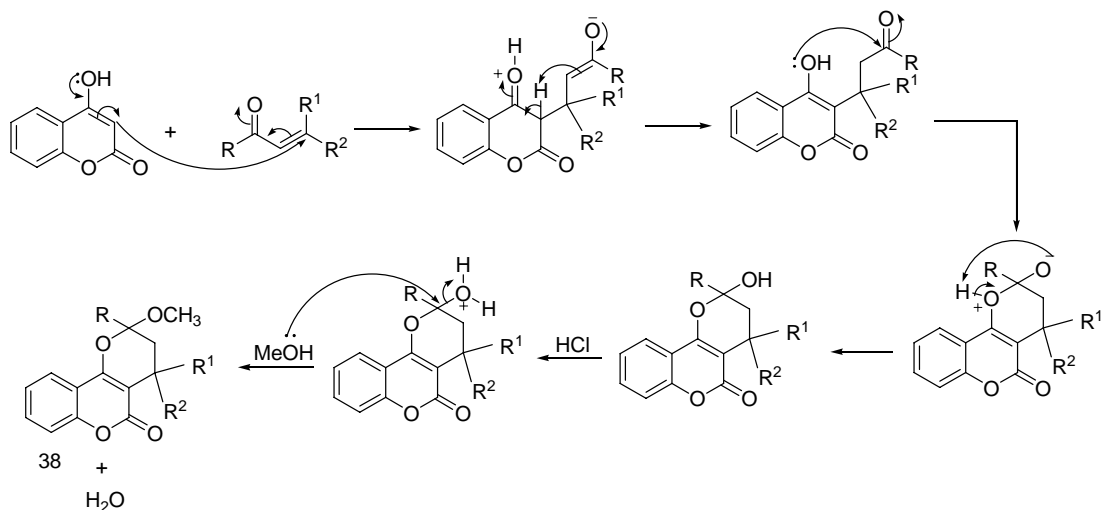
۴-۱- بررسی برخی از واکنش های ترکیبات ۴-هیدروکسی کومارین:

۴-۱-۱- واکنش تراکمی بین ۴-هیدروکسی کومارین (4-Hydroxycoumarin) و کتون های غیراشباع اولین بار در سال ۱۹۴۴ انجام شده است (شکل ۱-۴-۱) [۲۳].



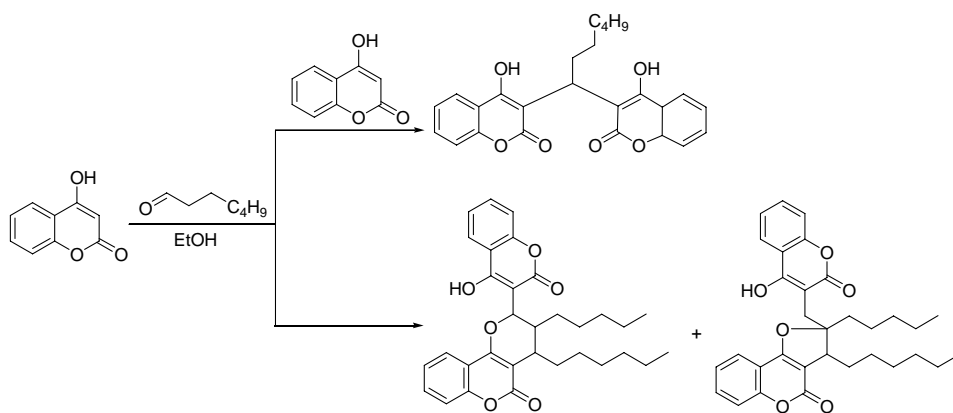
مکانیسم پیشنهادی:

مکانیسمی که می توانیم برای این واکنش پیشنهاد کنیم به این صورت است که در ابتدا یک واکنش مایکل میان ۴-هیدروکسی کومارین و کتون غیر اشباع صورت می گیرد و در نهایت در اثر انجام شدن یک واکنش درون مولکولی حلقه ۶ تایی تشکیل می شود (شکل ۲-۴-۱).



شکل ۲-۴-۱

۲-۴-۱- واکنش بعدی که مطرح می شود، واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین و آلدهیدهای آلیفاتیک در حلال اتانول می باشد که منجر به سنتز محصولات متنوع می گردد (شکل ۳-۴-۱) [۲۴].

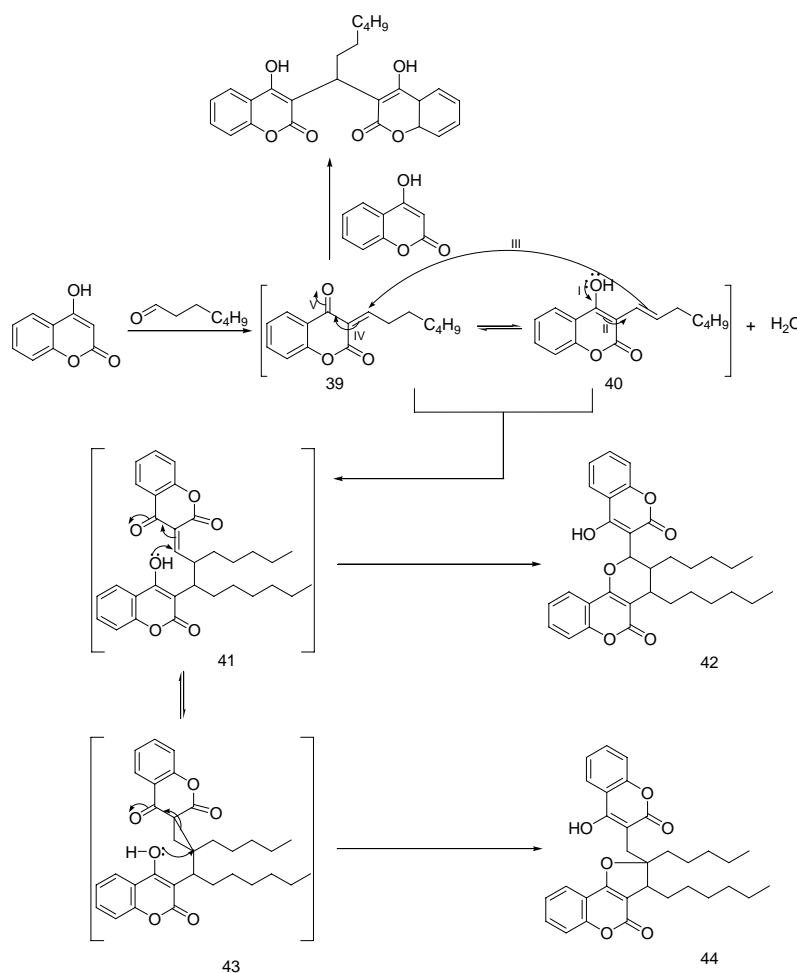


شکل ۳-۴-۱

مکانیسم:

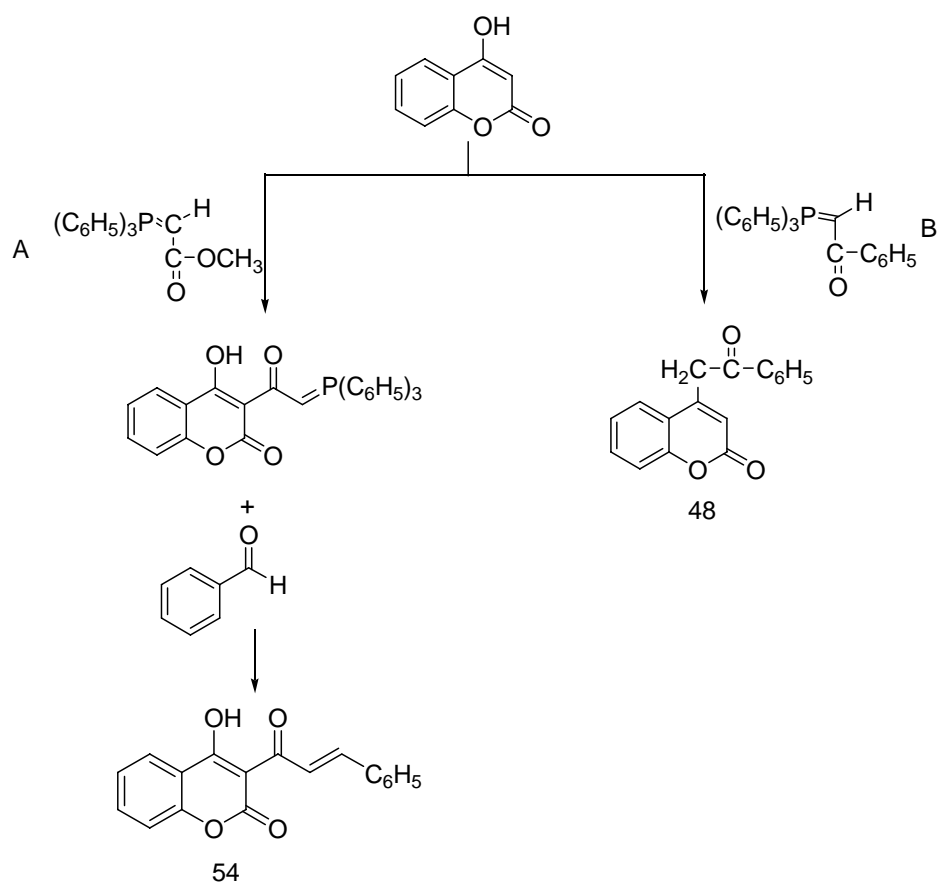
حدواسط های ۳۹ و ۴۰، فرم های رزناسی محصول ایجاد شده از واکنش تراکمی میان ۴-هیدروکسی کومارین و آلدهید بوده (شکل ۴-۴-۱) که طی این واکنش تراکمی، آب نیز در سیستم واکنش تولید می گردد. در ادامه اگر یک مول دیگر ۴-هیدروکسی کومارین داشته باشیم، آن یک مول دیگر با حدواسط ۳۹ وارد واکنش شده و محصول بیس کومارین را تولید می نماید.

از طرف دیگر دو حدواسط ۳۹ و ۴۰ می توانند با یکدیگر واکنش دهند و حدواسط ۴۱ را ایجاد کنند. گروه هیدروکسی حدواسط ۴۱ می تواند یک افزایش مایکل درون مولکولی بدهد و محصول ۴۲ را تولید کند، همچنین حدواسط ۴۱ می تواند با ساختار حدواسط ۴۳ در تعادل باشد که ساختار ۴۳ قادر است با یک واکنش درون مولکولی محصول نهایی ۴۴ را ایجاد کند.



شکل ۴-۴-۱

۳-۴-۱- واکنش بعدی واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین با متیلن تری فنیل فسفورانها (Methylenetriphenylphosphoranes) تحت رفلکس تولوئن (Toluene) می باشد که همان طور که مشاهده می گردد وقتی استخلاف های متفاوتی به ایلیدهای فسفر متصل باشد محصولات متفاوت نیز سنتز می شود (شکل ۵-۴-۱) [۲۵].



شکل ۵-۴-۱

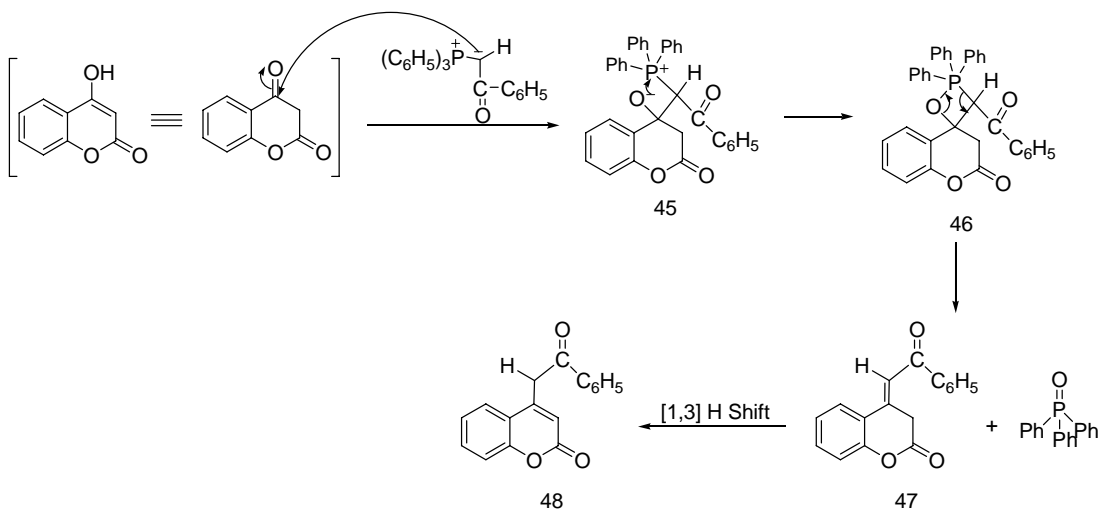
مکانیسم هایی که برای سنتز این دو محصول می توانیم پیشنهاد کنیم به شرح زیر است:

مکانیسم پیشنهادی تشکیل محصول ۴۸

ایلید فسفر از سمت کربن منفی خود به گروه کتون، ۴-هیدروکسی کومارین حمله کرده و حدواسط ۴۵ را تولید می نماید، در ادامه واکنش اکسیژن با بار منفی به فسفر حاوی بار مثبت حمله کرده و با انجام شدن واکنش ویتینگ

(Wittig)، حدواسط ۴۷ و تری فنیل فسفین اکساید (Triphenylphosphin oxide) حاصل می شود، در انتهای

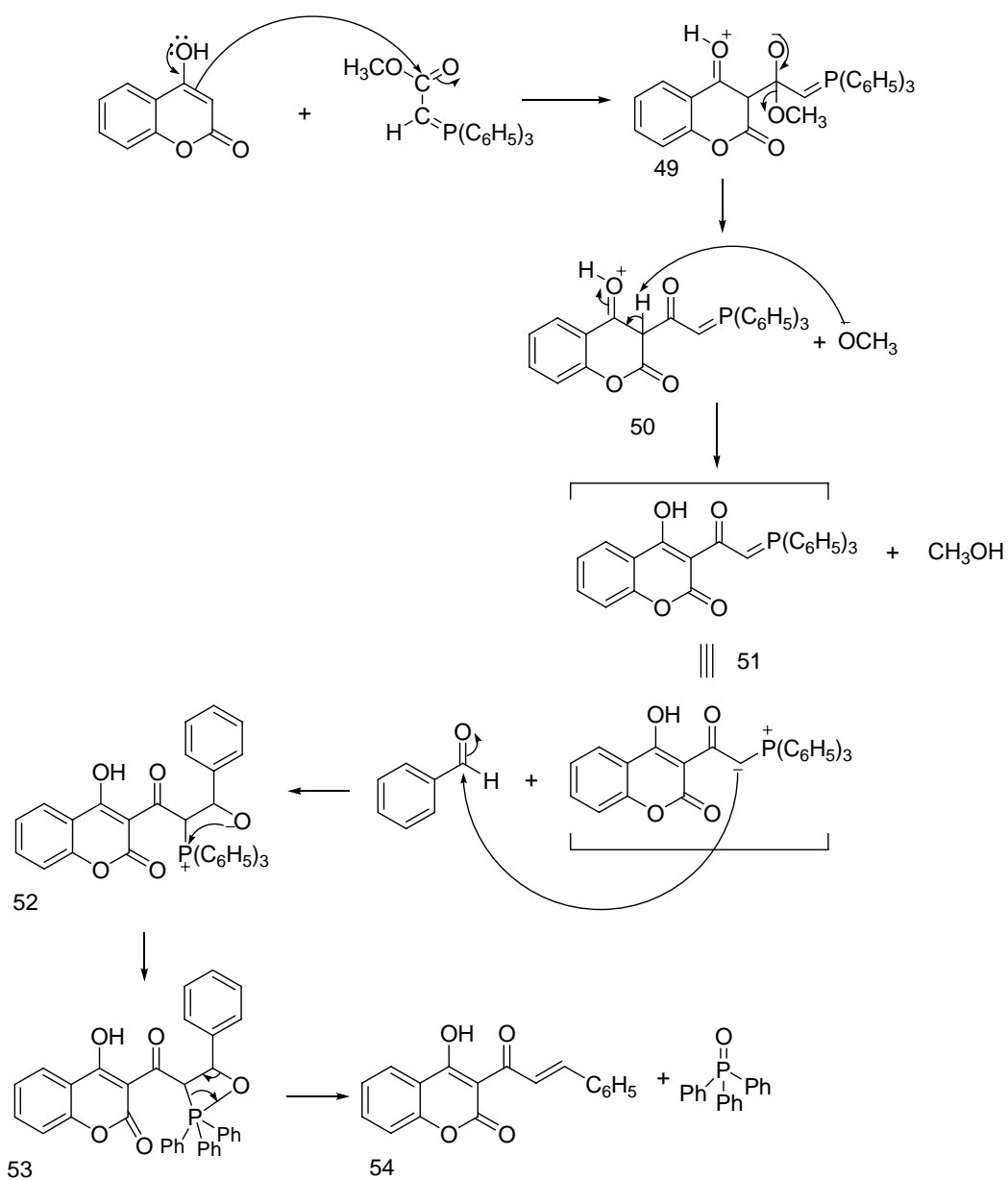
واکنش طی یک جابه جایی ۱ و ۳ هیدروژن، محصول نهایی سنتز می شود (شکل ۶-۴-۱).



شکل ۶-۴-۱

مکانیسم پیشنهادی تشکیل محصول ۵۴

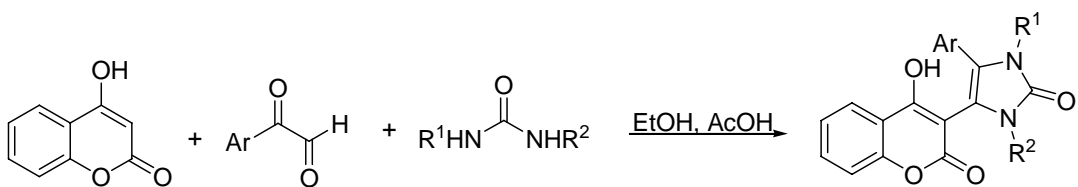
در این قسمت برعکس قسمت قبل ابتدا ۴-هیدروکسی کومارین به گروه کربونیل موجود در ایلیدفسفر حمله کرده و با خروج گروه متوکسی حدواسط ۵۰ تولید می شود، گروه متوکسی خارج شده از قسمت قبل مجدداً وارد واکنش شده و با گرفتن هیدروژن اسیدی حدواسط ۵۰، حدواسط ۵۱ را ایجاد می کند. مجدداً کربن منفی حدواسط ۵۱، به گروه کربونیل بنزآلدهید حمله کرده و حدواسط ۵۲ را نتیجه می دهد، در ادامه واکنش مشابه قسمت قبل، با انجام شدن واکنش ویتینگ محصول نهایی ۵۴ و تری فنیل فسفین اکساید سنتز می گردد (شکل ۷-۴-۱).



شکل ۷-۴-۱

۷-۴-۱-۴- واکنش بعدی واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین، آریل گلی اکسال (Arylglyoxal) اوره دواستخلافي

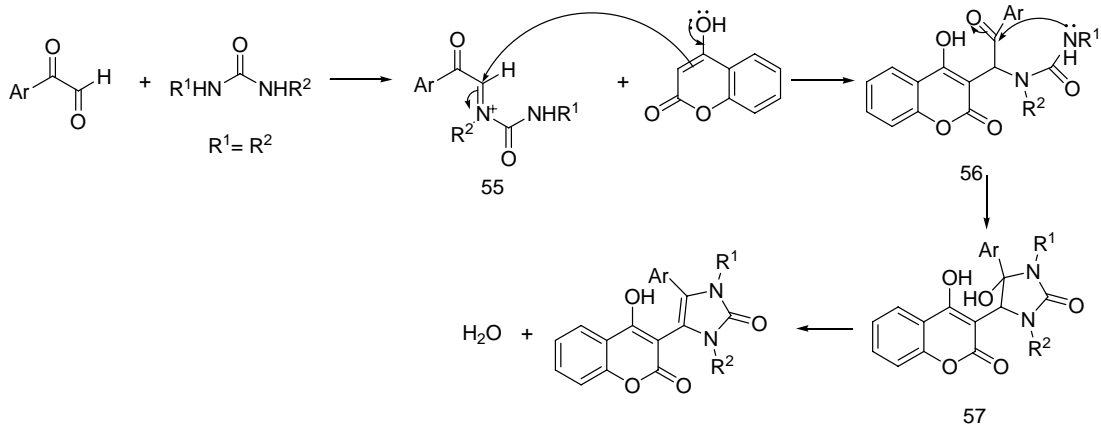
در حضور حلال اتانول و استیک اسید می باشد (شکل ۷-۴-۱) [۲۶].



شکل ۸-۴-۱

مکانیسم ۱:

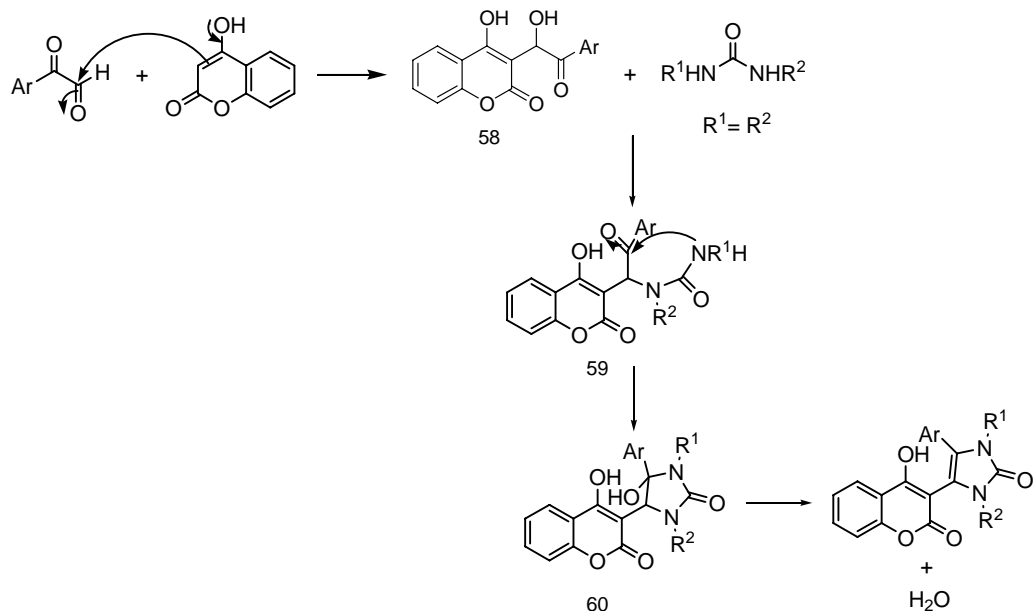
واکنش به این صورت است که در ابتدا، آریل‌گلی‌اکسال و اوره با یکدیگر واکنش تراکمی داده و حدواسط ۵۵ را تولید می‌نمایند، در ادامه ۴-هیدروکسی‌کومارین با حدواسط ۵۵ وارد واکنش شده و حدواسط ۵۶ را تولید می‌کند. نیتروژن نوع دوم حدواسط ۵۶ به گروه کربونیل حمله کرده و طی یک واکنش درون مولکولی حدواسط ۵۷ را ایجاد کرده و در خاتمه، با حذف آب محصول نهایی نتیجه می‌گردد (شکل ۹-۴-۱).



شکل ۹-۴-۱

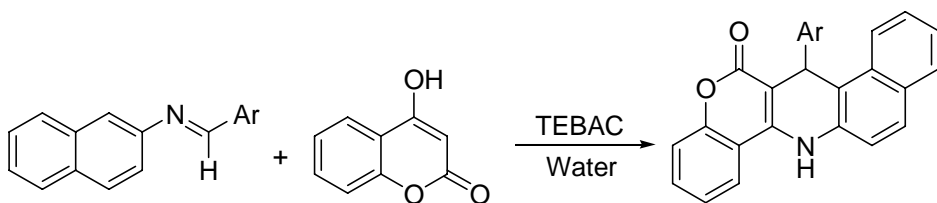
مکانیسم ۲:

در مکانیسم بعدی ارائه شده در ابتدا آریل‌گلی‌اکسال و ۴-هیدروکسی‌کومارین با یکدیگر واکنش تراکمی می‌دهند، در ادامه تیواوره به حدواسط ۵۸ حمله کرده و حدواسط ۵۹ را تولید و در نهایت طی یک واکنش درون مولکولی با حذف آب محصول نهایی سنتز می‌شود (شکل ۱۰-۴-۱).



شکل ۱-۴-۱۰

۱-۴-۵- واکنش بعدی واکنش میان ۴-هیدروکسی کومارین و N-بنزیلیدین نفتالن-۲-آمین (N-benzylidene-naphthalen-2-amine) در حضور بنزیل تری اتیل آمونیوم کلراید (TEBAC) (Triethylbenzylammonium chloride) در حلال آب است (شکل ۱-۴-۱۱) [۲۷].



شکل ۱-۴-۱۱

مکانیسم:

در ابتدا ۴-هیدروکسی کومارین به N-بنزیلیدین نفتالن-۲-آمین حمله کرده و حدواسط ۶۱ ایجاد می کند. در مرحله بعد آب که به عنوان حلال است به حدواسط ۶۱ حمله کرده و با خروج نفتالن-۲-آمین