

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه زنجان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز ترکیبات بیس کومارین و بررسی اثر فارمووکولوژی آن

نگارش:

زینب زارعی

اساتید راهنما:

دکتر علی رضانی و دکتر عباس شفیعی

استاد مشاور:

دکتر مهدی خوبی

شهریور ۱۳۹۰

تشکر و قدر دانی

با حمد و سپاس بی پایان خداوند متعال، وظیفه خود می دانم مراتب تقدیر و تشکر خود را نسبت

به افراد زیر اعلام کنم

جناب آقای دکتر عباس شفیعی بخاطر تلاش و زحمات دلسوزانه و بی دریغشان در راهنمایی و انجام این

پروژه

جناب آقای دکتر علی رمضانی بخاطر پیگیری و قبول زحمت راهنمایی این پروژه

جناب آقای دکتر مهدی خوبی که در این راه نکات ارزنده ای را در اختیارم گذاشتند

جناب آقای دکتر محسن امینی و جناب آقای علیرضا کاظمی زاده که قبول زحمت نمودند و داوری این پایان

نامه را بر عهده گرفتند

پدر عزیز و گرامیم که در هیچ یک از مراحل زندگی تنهایی نگذاشت و وجود اوست که زندگی ام را معنا می

دهد

مادر گرامیم

خواهر مهربانم و برادر عزیزم

خانم ها دکتر علیپور و دکتر مامنی

و

دوستان خوبم خانم ها : پیرایش فر و مولوردی

تقدیم به:

استاد فرزانه، مهربان، معلم اخلاق و ایمان جناب آقای دکتر

عباس شفیعی

تقدیم به:

تنهادلگرمی زندگی ام، پدر عزیزم که دعای همیشگی او

بدرقه راهم بوده است

و بر دستان گرم و مهربانش بوسه می زنم



مدرسة .....  
الصف: .....

الاسم: .....

التاريخ: .....

أنا ..... أدرس في مدرسة .....  
والتي هي من المدارس .....  
التي تأسست في سنة .....  
وتمت بنجاح في سنة .....

والتي هي من المدارس .....  
التي تأسست في سنة .....  
وتمت بنجاح في سنة .....

والتي هي من المدارس .....  
التي تأسست في سنة .....  
وتمت بنجاح في سنة .....

والتي هي من المدارس .....  
التي تأسست في سنة .....  
وتمت بنجاح في سنة .....

والتي هي من المدارس .....  
التي تأسست في سنة .....  
وتمت بنجاح في سنة .....



الاسم: .....

التاريخ: .....

الصف: .....



الاسم: .....

التاريخ: .....

الصف: .....



الاسم: .....

التاريخ: .....

الصف: .....

الاسم: .....

التاريخ: .....

الصف: .....



## چکیده

در این پروژه مطالعاتی، پس از مقدمه ای پیرامون کومارین ها، خواص دارویی، اهمیت، فورانو کومارین ها و برخی از روش های سنتز آنها، تهیه مشتقات جدیدی از فورانو کومارین ها، مورد بررسی قرار گرفته است.

امروزه سنتز بیس کومارین ها و فورانو کومارین ها به علت دارا بودن خواص فیزیولوژیک متعددی، از قبیل ضد انعقاد کننده های خون، ضد میکروب، ضد اکسنده و گمپلکس های از آنها با خاصیت دارویی ضد سرطان، مورد توجه بسیاری از شیمیدانان و داروسازان قرار گرفته است. به طور معمول بیس کومارین ها را می توان از واکنش تراکمی بین یک مول آلدهید و دو مول کومارین تحت بازهای از جمله پای پیریدین، تترا بوتیل آمونیوم کلراید و ید و فورانو کومارین ها را از واکنش تراکمی بین ۷- هیدروکسی کومارین و ۲- متیل ۲- بوتن بدست آورد. ما در این مطالعه سعی کردیم با استفاده از یک روش سبز ( حلال آب ) مشتقات جدیدی از فورانو کومارین ها را، سنتز و متداول ترین خواص دارویی آنها و سایر ترکیبات بیس کومارین را به عنوان عامل ضد اکسنده مورد بررسی قرار دهیم.



## فهرست مطالب

عنوان

صفحه

### بخش اول: معرفی ترکیبات کومارین و دیکومارول ها

- ۱-۱-مقدمه..... ۱
- ۲-۱-کومارین ها..... ۲
- ۳-۱-تاریخچه کومارین..... ۴
- ۴-۱-نام گذاری و اسامی مترادف کومارین ها..... ۵
- ۵-۱-اسامی مترادف کومارین..... ۶
- ۶-۱-روش های متداول سنتز کومارین ها..... ۷
- ۱-۶-۱-واکنش پرکین..... ۷
- ۲-۶-۱-واکنش پچمن - دویسبرگ..... ۷
- ۳-۶-۱-واکنش ناوناگل..... ۸
- ۷-۱-معرفی مشتقات ۴- هیدروکسی کومارین و دی کومارول ها..... ۹

۴- هیدروکسی کومارین.....۹

دی کومارول ها و شیمی آنها.....۱۰

فورانو کومارین ها .....۱۱

### بخش دوم: بررسی اثرات داروئی کومارین ها

۱-۲- بررسی خاصیت دارویی کومارین و دیکومارول ها .....۱۲

۱-۱-۲- عوارض ناخواسته کومارین ها ومشتقات آن.....۱۳

۲-۲- بافت خون چیست؟.....۱۳

۱-۲-۲- مکانیسم انعقاد خون.....۱۴

۲-۲-۲- مکانیسم کنترل فشارخون.....۱۵

۳-۲- کشف سرطان.....۱۶

۱-۳-۲- سرطان چیست؟.....۱۶

۱-۱-۳-۲- سرطان تومور بدخیم یا خوش خیم .....۱۶



- ۱۹-۲-۳-۱-۲ تقسیم بندی عوامل سرطان ..... ۱۹
- ۱۹-۲-۳-۱-۳ علائم سرطان ..... ۱۹
- ۲۰-۲-۳-۱-۴ شیمی سرطان ..... ۲۰
- ۲۱-۲-۳-۱-۵ حقایق از سرطان ..... ۲۱
- ۲۱-۲-۳-۱-۶ انواع سرطان ..... ۲۱
- ۲۲-۲-۳-۱-۷ ژن های عامل سرطان ..... ۲۲
- ۲۲-۲-۳-۱-۸ سبب شناسی سرطان ..... ۲۲
- ۲۳-۲-۳-۱-۹ الگوهای درمان سرطان ..... ۲۳
- ۲۴-۲-۴-۱ ضد اکسنده ..... ۲۴
- ۲۴-۲-۴-۱ آشنایی با اکسنده ها ..... ۲۴
- ۲۵-۲-۴-۲ تاثیر رادیکال های آزاد ..... ۲۵
- ۲۵-۲-۴-۳ ضد اکسنده ها چگونه عمل می کنند؟ ..... ۲۵

- ۲۴.....فرآیند ضدآکسنده ای.....۴-۴-۲
- ۲۷.....مکمل های ضدآکسنده ای و سرطان.....۵-۴-۲
- ۲۸.....ضدآکسنده های ضد بیماری .....۶-۴-۲
- ۲۹.....ضدآکسنده ها در چه موادی یافت می شوند؟.....۷-۴-۲
- ۲۹.....نقش ضدآکسنده ها در سلامتی.....۸-۴-۲
- ۲۹.....انواع ضدآکسنده ها.....۹-۴-۲
- ۳۱.....اثرات ضد میکروب ها .....۱۰-۴-۲
- ۳۱.....داروهای ضد میکروبی چیست؟ .....۵-۲
- ۳۱.....تقسیم بندی آنتی بیوتیک ها از نظر منشاء .....۲-۵-۲
- ۳۲.....تقسیم بندی آنتی بیوتیک ها از نظر مکانیسم اثر.....۳-۵-۲
- ۳۲.....طیف اثر آنتی بیوتیک ها.....۴-۵-۲
- ۳۳.....شرایط یک آنتی بیوتیک مناسب.....۶-۵-۲

بخش سوم: تجربی ( مواد و روش ها )

۳-۱- بخش تجربی ..... ۳۴

۳-۲- مواد شیمیایی و دستگاه ها..... ۳۴

۳-۳- مواد شیمیایی ..... ۳۴

۳-۴- دستگاه ها ..... ۳۵

۳-۵- سنتز محصول نهایی (بیس کومارین ها)..... ۳۶

جدول ۳-۱- چهارده مشتق از بیس کومارین سنتز شده..... ۳۷

۳-۶- سنتز محصول نهایی (فورانو کومارین های جدید)..... ۴۰

الف: روش ید درحلال آب ..... ۴۰

ب: روش بهینه شده ..... ۴۱

جدول ۳-۱- نه مشتق از فورانو کومارین های جدید ..... ۴۲

## بخش چهارم : بحث و نتیجه گیری

- ۴-۱- مقایسه روش و مکانیسم کلی سنتز..... ۴۵
- ۴-۱-۱- روش و مکانیسم سنتز مشتقات بیس کومارین ..... ۴۵
- ۴-۱-۱-۱- روش ..... ۴۵
- ۴-۱-۱-۲- مکانیسم..... ۴۵
- جدول ۴-۱- بررسی شرایط مختلف در سنتز بیس کومارین..... ۴۹
- ۴-۱-۱-۱- روش ید در حلال آب..... ۵۱
- ۴-۱-۱-۲- مکانیسم..... ۵۱
- جدول ۴-۲- بررسی روش های مختلف جهت سنتز فورانو کومارین های جدید..... ۵۲
- ۴-۱-۲- روش و مکانیسم سنتز ترکیبات (روش بهینه)..... ۵۴
- ۴-۱-۲-۱- روش پرسولفات پتاسیم در آب..... ۵۴
- جدول ۴-۳- بررسی شرایط مختلف در سنتز فورانو کومارین..... ۵۶

بخش پنجم: بررسی داده های طیفی

۵۷	تفسیر $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 3k).....
۵۷	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 4g).....
۵۸	تفسیر $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 3i).....
۵۸	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 4d).....
۵۹	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 3e).....
۵۹	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 4a).....
۶۰	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 3a).....
۶۰	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 4i).....
۶۱	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 3h).....
۶۱	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 4e).....
۶۲	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 3m).....
۶۲	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 4c).....
۶۳	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 3c).....
۶۳	تفسیر طیف $^1\text{HNMR}$ و IR (ترکیب 4h).....

- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 4b) ..... ۶۴
- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 4f) ..... ۶۴
- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 3g) ..... ۶۵
- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 3b) ..... ۶۵
- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 3g) ..... ۶۶
- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 3f) ..... ۶۶
- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 3n) ..... ۶۷
- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 3d) ..... ۶۷
- تفسیر طیف  $^1\text{HNMR}$  و IR (ترکیب 3l) ..... ۶۸

#### بخش ششم: ضمائم

- (فهرست اشکال) ..... ۱-۲۶
- مکانیزم روش بهینه شده ..... ۲۷
- کریستالوگرافی (X-ray) از ترکیب (4g) ..... ۲۸
- بخش هفتم: بررسی فارموکولوژی مشتقات سنتز شده ..... ۲۹-۳۳

#### بخش هشتم: منابع و ماخذ

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۱	شمای (۱-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3k).....
۱	شمای (۲-۶) طیف IR ترکیب (3k).....
۲	شمای (۳-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (4g).....
۲	شمای (۴-۶) طیف IR ترکیب (4g).....
۳	شمای (۵-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3i).....
۳	شمای (۶-۶) طیف IR ترکیب (3i).....
۴	شمای (۷-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (4d).....
۴	شمای (۸-۶) طیف IR ترکیب (4d).....
۵	شمای (۹-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3J).....
۵	شمای (۱۰-۶) طیف IR ترکیب (3J).....
۶	شمای (۱۱-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3g).....
۶	شمای (۱۲-۶) طیف IR ترکیب (3g).....
۷	شمای (۱۳-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3b).....
۷	شمای (۱۴-۶) طیف IR ترکیب (3b).....

۸	شمای (۶-۱۵) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3c).....
۸	شمای (۶-۱۶) طیف IR ترکیب (3c).....
۹	شمای (۶-۱۷) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3f).....
۹	شمای (۶-۱۸) طیف IR ترکیب (3f).....
۱۰	شمای (۶-۱۹) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3e).....
۱۰	شمای (۶-۲۰) طیف IR ترکیب (3e).....
۱۱	شمای (۶-۲۱) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3a).....
۱۱	شمای (۶-۲۲) طیف IR ترکیب (3a).....
۱۲	شمای (۶-۲۳) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3j).....
۱۲	شمای (۶-۲۴) طیف IR ترکیب (3j).....
۱۳	شمای (۶-۲۵) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3n).....
۱۳	شمای (۶-۲۶) طیف IR ترکیب (3n).....
۱۴	شمای (۶-۲۷) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3d).....
۱۴	شمای (۶-۲۸) طیف IR ترکیب (3d).....
۱۵	شمای (۶-۲۹) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3h).....
۱۵	شمای (۶-۳۰) طیف IR ترکیب (3h).....



۱۶	شمای (۳۱-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3I).....
۱۶	شمای (۳۲-۶) طیف IR ترکیب (3I).....
۱۷	شمای (۳۳-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (3m).....
۱۷	شمای (۳۴-۶) طیف IR ترکیب (3m).....
۱۸	شمای (۳۵-۶) طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب (3m).....
۱۹	شمای (۳۶-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (4c).....
۱۹	شمای (۳۷-۶) طیف IR ترکیب (4c).....
۲۰	شمای (۳۸-۶) طیف $^{13}\text{CNMR}$ ترکیب (4c).....
۲۱	شمای (۳۹-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (4h).....
۲۱	شمای (۴۰-۶) طیف IR ترکیب (4h).....
۲۲	شمای (۴۱-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (4b).....
۲۲	شمای (۴۲-۶) طیف IR ترکیب (4b).....
۲۳	شمای (۴۳-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (4f).....
۲۳	شمای (۴۴-۶) طیف IR ترکیب (4f).....
۲۴	شمای (۴۵-۶) طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب (4i).....
۲۴	شمای (۴۶-۶) طیف IR ترکیب (4i).....

شماى (٤٧-٦) طيف  $^1\text{HNMR}$  تركيب (4e) ..... ٢٥

شماى (٤٨-٦) طيف IR تركيب (4e) ..... ٢٥

شماى (٤٩-٦) طيف  $^1\text{HNMR}$  تركيب (4a) ..... ٢٤

شماى (٥٠-٦) طيف IR تركيب (4a) ..... ٢٤

مطالعه بر روی کومارین‌ها و بیس کومارین‌ها که از جمله مهم‌ترین و متداول‌ترین مشتقات کومارینی محسوب می‌شوند، به ۲۰۰ سال قبل برمی‌گردد. کومارین‌ها<sup>۱</sup> و بیس کومارین‌ها<sup>۲</sup> (دیکومارول‌ها) به عنوان بنزوپیران در طبیعت و در برخی گیاهان سبز یافت می‌شوند و هم اکنون حضور آنها در میکروارگانیزم‌ها و منابع حیوانی نیز به اثبات رسیده است [۱]. وجود ساختارهای مختلف با هسته کومارینی منجر به تقسیم بندی کومارین‌ها به چند دسته شده است که در این میان می‌توان به دو دسته کومارین‌های ساده و چند حلقه ای اشاره کرد (فورانو کومارین‌ها و پیرانو کومارین‌ها).

فورانو کومارین‌ها شامل کومارین‌های جوش خورده با حلقه ۵ عضوی فوران به صورت خطی و یا زاویه ای و پیرانو کومارین‌ها شامل کومارین‌های جوش خورده با حلقه ۶ عضوی پیران به صورت خطی و یا زاویه ای می‌باشند. واژه کومارین اولین بار در سال ۱۸۲۰، از کوماروا<sup>۳</sup> که نام بومی دانه های تونکا<sup>۴</sup> می باشد، گرفته شده است. مشتقات متعددی از کومارین‌ها در خانواده وسیعی از گیاهان دیده شده است. امروزه شیمیدانان تقسیم‌بندی جزئی‌تری از کومارین‌ها را به صورت ذیل انجام داده‌اند. (۱) کومارین‌های ساده (۲) فورانو کومارین‌ها (۳) پیرانو کومارین‌ها (۴) بیس و تریس کومارین‌ها (۵) کومارولپگاندها [۲].

در طی سال‌های ۱۹۳۶ تا ۱۹۶۸ افراد مختلفی مانند سوین<sup>۵</sup>، وون وردر<sup>۶</sup>، بوس<sup>۷</sup> روی اثرات زیستی و درمانی این ترکیبات که از جمله مهم‌ترین ترکیبات هتروسیکل در شیمی به شمار می‌روند مطالعات فراوانی انجام دادند.

<sup>1</sup> Coumarin

<sup>2</sup> Dicumarol

<sup>3</sup> coumarou

<sup>4</sup> Tonka beans (Dipteryx odorata Willd., Fabaceae)

<sup>5</sup> Soine

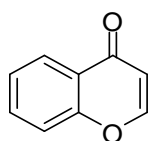
<sup>6</sup> Vonwerder

امروزه به دلیل وجود اثرات داروئی فراوانی که تاکنون از آنها گزارش شده است، مورد توجه بسیاری از شیمیدانان و داروسازان قرار گرفته‌اند و سالیانه مشتقات جدیدی با خواص متنوع از آنها گزارش می‌شود از جمله ضد تومور<sup>۸</sup>، ضد ویروس اچ آی وی<sup>۹</sup>، ضد اکسایش<sup>۱۰</sup>، ضد آلرژی<sup>۱۱</sup>، ضد میکروب و غیره.

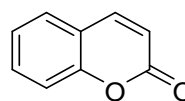
برخی از این ترکیبات از جمله وارفارین‌ها هم‌اکنون نیز به طور گسترده به عنوان داروهای ضد انعقاد خون<sup>۱۲</sup> در برخی از کشورهای اروپایی کاربرد دارند[۳]. از دیگر کاربردهای کومارین‌ها می‌توان به استفاده در صنعت عطرسازی، به عنوان رنگ در تکنولوژی لیزر و به عنوان شناساگرهای فلئورسانتی اشاره کرد[۲].

## ۱-۲- کومارین‌ها

کومارین (فرمول مولکولی بسته  $C_9H_6O_2$ ) دارای کریستال‌های منشوری بی‌رنگ، طعمی تلخ، بوی مطبوع، نقطه ذوب ۷۱ درجه سانتیگراد و نقطه جوش ۳۰۱ درجه سانتیگراد می‌باشد. این ترکیب از مهم‌ترین مشتقات بنزوپیران‌ها<sup>۱۳</sup> می‌باشد که از اتصال یک حلقه بنزنی و یک حلقه آلفا-پیرونی تشکیل شده است (شمای ۱-۱).



بنزو- $\gamma$ -پیرون



(کومارین) بنزو- $\alpha$ -پیرون

### شمای ۱-۱: دو ایزومر ساختاری بنزوپیرون‌ها

<sup>7</sup> Bose

<sup>8</sup> Anticancer

<sup>9</sup> Antivirus HIV

<sup>10</sup> Antioxidant

<sup>11</sup> Antiallergic

<sup>12</sup> Anticoagulant

<sup>13</sup> Benzopyrane