

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه سنجان

دانشکده علوم

گروه شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز کومارین‌های آمیددار

نگارش:

فائزه رضازاده

اساتید راهنما :

آقای دکتر علی رضانی و آقای دکتر عباس شفیعی

استاد مشاور:

آقای دکتر مهدی خوبی

شهریور ۹۰

## قدردانی

سپاس و ستایش مر خدای را جل و جلاله که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار، درخشان. آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود و عمری و فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت.

خدای را بسی شاکرم که از روی کرم، پدر و مادری فداکار نسبیم ساخته تا در سایه درخت پر بار وجودشان بیاسیم و از ریشه آنها شاخ و برگ گیرم و از سایه وجودشان در راه کسب علم و دانش تلاش نمایم. والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر بودنم، چرا که این دو وجود، پس از پروردگار، مایه هستی ام بوده اند دستم را گرفتند و راه رفتن را در این وادی زندگی پر از فراز و نشیب آموختند. آموزگارانی که برایم زندگی و انسان بودن را معنا کردند. تقدیم به برادر و خواهران عزیزم که مشوق من در تمامی مراحل زندگی بودند.

با تقدیم و سپاس فراوان از پرفسور و استاد گرانقدر جناب آقای دکتر عباس شفیعی به پاس زحمات بی دریغ، تلاش های بی وقفه و راهنمایی های ارزشمند ایشان که علاوه بر مباحث علمی درس انسانیت و اخلاق را از ایشان آموختم. با تقدیم و سپاس فراوان از پرفسور و استاد گرانقدر جناب آقای دکتر علی رضوانی که افتخار شاگردی در محضرشان را داشتم. با سپاس فراوان از جناب آقای دکتر مهدی خوبی و سرکار خانم دکتر معصومه علی پور و سرکار خانم دکتر لیلا مأمی و کلیه عزیزانی که در تهیه و تنظیم این پایان نامه مرا یاری نمودند.

## چکیده

کومارین‌ها گروهی از ترکیبات طبیعی هستند که در نمونه‌های بسیاری از گیاهان وجود دارند. مولکول‌های دارای ساختار کومارینی فعالیت‌های بیولوژیکی متعددی دارند. از آن جمله می‌توان به اثرات ضدقارچ، ضدباکتری، ضدایدز، ضد میکروب، ضد ویروس، ضد مالاریا، ضد سرطان، ضد التهاب، ضد انعقاد خون، ضد اکسایش و ... اشاره ها گروه مهمی از آنها نقش مهمی را ایفا می‌کنند. چالکن نمود. در میان عوامل ضد تومور شناخته شده، چالکن ها دارای اثرات فارماکولوژیکی متنوعی نظیر ضد سرطان، ترکیبات طبیعی را تشکیل می‌دهند که برخی از آن ضدباکتری، آرامبخش، ضد التهاب، ضد ویروس، ضد تومور، ضد قارچ، ضد اکسایش، ضد مالاریا و ... هستند که موجب استفاده گسترده آنها در صنایع دارویی شده است. در طراحی جدید داروها سنتز هیبرید مولکول‌ها از ترکیبات با خاصیت بیولوژیکی متفاوت که باعث تولید مولکول‌هایی با خاصیت بیولوژیکی جدید می‌شوند مورد ارزیابی قرار گرفته است. از این رو سنتز یک سری جدید از هیبریدهای مولکولی که دارای کومارین و چالکن در یک مولکول می‌باشند و دارای اثرات فارماکولوژیکی از جمله ضد میکروب، ضد باکتری، ضد تومور هستند از اهداف این پروژه قرار گرفته است. مشتقات استیل کومارین از واکنش ناوناگل مشتقات ۲-هیدروکسی بنزآلدهید با اتیل استو استات سنتز شدند. سپس کومارین‌های آمیددار از واکنش ۷-هیدروکسی استیل کومارین با ۲-برومو دی متیل استامید بدست می‌آیند. در ادامه چالکن‌های کومارینی آمیددار از تراکم  $N$  و  $N'$  استامید و ۲-کلرو آلدولی کومارین‌های آمیددار با مشتقات مختلف بنزآلدهید با بازده خوبی سنتز شدند. علاوه بر این چالکن‌های استری کومارین نیز از واکنش مشتقات مختلف استیل کومارین با ۴-فرمیل بنزوات با بازده خوبی سنتز شدند.

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

### فصل اول

- کلیات..... ۲
- ۱-۱-۱-۱ -مقدمه فارماکولوژی..... ۳
- ۱-۱-۱ - کومارین..... ۳
- ۱-۱-۱-۱ - تاریخچه کومارین..... ۳
- ۱-۱-۱-۲ - التهاب..... ۴
- ۱-۱-۱-۳ - مکانیسم انعقاد خون..... ۵
- ۱-۱-۱-۳-۱ - تبدیل پروترومبین به ترومبین..... ۶
- ۱-۱-۱-۳-۲ - تبدیل فیبرینوژن به فیبرین..... ۶
- ۱-۱-۱-۴ - نگاهی به ساختار کومارین..... ۸
- ۱-۱-۱-۵ - وارفارین..... ۹
- ۱-۱-۱-۶ - اثرات فارماکولوژی مشتقات کومارین..... ۱۰
- ۱-۱-۲ - چالکن ها..... ۱۲
- ۱-۲-۱-۱ - نگاهی به ساختار چالکن ها..... ۱۲
- ۱-۲-۲-۱ - فلاوونوئیدها..... ۱۳
- ۱-۲-۳-۱ - خواص دارویی چالکن ها..... ۱۴

---

۱۵	۱-۱-۱-۳- اثرات فارماکولوژی هیبرید چالکن کومارین.....
۱۵	۱-۱-۳-۱- سرطان.....
۱۷	۱-۲-۱- مقدمه شیمی.....
۱۷	۱-۲-۱- روش‌های سنتز مشتقات کومارین.....
۱۷	۱-۱-۲-۱- واکنش پکمن.....
۱۸	۱-۲-۱-۲- واکنش پرکین.....
۱۹	۱-۲-۱-۳- واکنش ناوناگل.....
۲۱	۱-۲-۲-۱- روش‌های متداول سنتز چالکن‌ها.....
۲۲	۱-۲-۲-۱- تراکم آلدولی.....
۲۳	۱-۲-۲-۱-۱- حدواسط‌های شرکت‌کننده در واکنش‌های آلدولی.....
۲۵	۱-۲-۲-۲-۱- کاتالیزورهای اسیدو بازی.....
۲۵	۱-۲-۲-۳-۱- بررسی مکانیسمی واکنش تراکم آلدولی.....
۲۴	۱-۲-۲-۴-۱- مکانیسم تراکم آلدولی در محیط اسیدی.....
۲۶	۱-۲-۳-۱-۵- مکانیسم تراکم آلدولی در محیط بازی.....
۲۷	۱-۲-۳-۲-۱- تراکم کلایزن.....
۲۸	فصل دوم- بخش تجربی.....
۲۹	۱-۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها.....

- ۲۸..... مواد شیمیایی ۱-۱-۲
- ۳۰..... دستگاه ها ۲-۱-۲
- ۳۱..... شرح تجربه و مشاهدات در سنتز مواد واسطه و محصولات نهایی ۲-۲
- ۳۳..... تهیه مشتقات ۳-استیل کومارین ۱-۲-۲
- ۳۴..... مکانیسم واکنش تهیه استیل کومارین ۱-۱-۲-۲
- ۳۵..... سنتز ۳-استیل- $H_2$ -کرومن-۲-اون ۲-۱-۲-۲
- ۳۶..... سنتز ۳-استیل-۶-برومو- $H_2$ -کرومن-۲-اون ۲-۱-۲-۲
- ۳۷..... سنتز ۳-استیل-۸-متوکسی- $H_2$ -کرومن-۲-اون ۳-۱-۲-۲
- ۳۸..... سنتز ۳-استیل-۶-هیدروکسی- $H_2$ -کرومن-۲-اون ۴-۱-۲-۲
- ۳۹..... سنتز ۳-استیل-۷-هیدروکسی- $H_2$ -کرومن-۲-اون ۵-۱-۲-۲
- ۴۰..... سنتز ۳-استیل-۴-هیدروکسی- $H_2$ -کرومن-۲-اون ۶-۱-۲-۲
- ۴۱.....  $O$ -آلکیلاسیون ۳-استیل-۷-هیدروکسی- $H_2$ -کرومن-۲-اون ۲-۲-۲
- ۴۱..... مکانیسم واکنش تهیه کومارین‌های آمیددار ۱-۲-۲-۲
- ۴۲..... سنتز ۲ (۳-استیل-۲-اکسو- $H_2$ -کرومن-۷-ایلوکسی) - استامید ۲-۲-۲-۲
- ۳-۲-۲-۲ سنتز ۲ (۳-استیل-۲-اکسو- $H_2$ -کرومن-۷-ایلوکسی) -  $N$  و  $N'$  دی متیل
- ۴۳..... استامید ۱-۲-۲-۲
- ۴۴..... تهیه چالکن از کومارین‌های آمیددار ۳-۲-۲-۲

- ۴۵.....۲-۲-۳-۱- مکانیسم واکنش تهیه چالکون‌های آمیددار کومارین.....  
۲-۲-۳-۲- سنتز-*E*-۲-(۳)-۳-(۳)-۴-متوکسی فنیل(اکریلوییل)-۲-اکسو-*H*<sub>2</sub>-کرومن-۷-  
۴۶.....ایلوکسی)-*N* و *N'*- دی متیل استامید.....  
۲-۲-۳-۳- سنتز-*E*-متیل-۴-(۳)-۷-(۲)-دی متیل آمینو)-۲-اکسواتوکسی)-۲-اکسو-*H*<sub>2</sub>-  
۴۷.....کرومن-۳-ایل)-۳-اکسو پروپ-۱-انیل(بنزوات).....  
۴۸.....۲-۲-۴- تهیه مشتقات استری-۳-استیل-*H*<sub>2</sub>-کرومن-۲-اون.....  
۲-۲-۴-۱- سنتز(*E*)-متیل-۴-(۳-اکسو)-۲-اکسو-*H*<sub>2</sub>-کرومن-۳-ایل) پروپ-۱-  
۴۹.....انیل(بنزوات).....  
۲-۲-۴-۲- سنتز(*E*)-متیل-۴-(۳)-۶-برومو-۲-اکسو-*H*<sub>2</sub>-کرومن-۳-ایل)-۳-اکسو پروپ-۱-انیل)  
۵۰.....بنزوات.....  
۲-۲-۴-۳- سنتز(*E*)-متیل-۴-(۳)-۸-متوکسی-۲-اکسو-*H*<sub>2</sub>-کرومن-۳-ایل)-۳-اکسو پروپ-۱-  
۵۱.....انیل(بنزوات).....  
۲-۲-۴-۴- سنتز(*E*)-متیل-۴-(۳)-۶-هیدروکسی-۲-اکسو-*H*<sub>2</sub>-کرومن-۳-ایل)-۳-اکسو پروپ-  
۵۲.....۱-انیل(بنزوات).....  
۲-۲-۴-۵- سنتز(*E*)-متیل-۴-(۳)-۷-هیدروکسی-۲-اکسو-*H*<sub>2</sub>-کرومن-۳-ایل)-۳-اکسو پروپ-  
۵۳.....۱-انیل(بنزوات).....



---

۲-۲-۴-۶-سنتز (E)-متیل ۴-(۳-۴-هیدروکسی-۲-اکسو- $H_2$ -کرومن-۳-ایل)-۳-اکسو پروپ-	
۱-انیل)بنزوات.....	۵۴
فصل سوم بحث و نتیجه گیری.....	۵۵
۳-۱- بحث و نتیجه گیری.....	۵۶
۲-تهیه کومارین‌های آمیددار.....	۵۷
۳-۲-۱- تهیه کومارین‌های آمیددار از مسیر A.....	۵۷
۳-۲-۲- تهیه کومارین‌های آمیددار از مسیر B.....	۵۸
۳-۲-۱- انواع روش‌های تهیه چالکن برای تهیه چالکن آمیدی.....	۶۰
۳-۲-۳- تهیه کومارین‌های آمیددار از مسیر C.....	۶۱
۳-۲-۴- تهیه کومارین‌های آمیددار از مسیر D.....	۶۲
۳-۳- داده‌های طیفی ترکیبات سنتز شده.....	۶۴
۴-۱- طیف‌ها.....	۷۹
منابع.....	۹۹

## فهرست شمای ها

عنوان	صفحه
شمای ( ۱- ۱) - ساختار بیس هیدروکسی کومارین و ۴- هیدروکسی کومارین.....	۴
شمای (۲-۱) - واکنش تعادلی بین ویتامین K و کومارین ها.....	۸
شمای (۳- ۱) - دو ایزومر ساختاری بنزوپیرون ها.....	۸
شمای ( ۴- ۱) - ساختار وارفارین و ویتامین K.....	۱۰
شمای (۵- ۱) - ساختار تعدادی از مهمترین مشتقات کومارینی استخراج شده از منابع میکروبی.....	۱۱
شمای (۶-۱) - ساختار (+) - کالانولید A و (-) - کالانولید A.....	۱۲
شمای (۷-۱) - ساختمان کلی فلاون، فلاونوئیدها و چالکن ها.....	۱۳
شمای (۸-۱) - مکانیسم واکنش آلدولی.....	۲۴
شمای (۹-۱) - مکانیسم واکنش آلدولی با کاتالیزور اسیدی.....	۲۵
شمای (۱۰-۱) - آب زدایی آلدول در محیط اسیدی.....	۲۶
شمای (۱۱-۱) - مکانیسم واکنش آلدولی با کاتالیزور بازی.....	۲۶
شمای (۱۲-۱) - آب زدایی آلدول در محیط بازی.....	۲۶
شمای ( ۱- ۲) - واکنش کلی تهیه کومارین های استری.....	۳۱
شمای ( ۲- ۲) - واکنش کلی تهیه کومارین های آمیددار.....	۳۲
شمای (۳- ۲) - مکانیسم واکنش تهیه استیل کومارین.....	۳۴
شمای ( ۴- ۲) - مکانیسم واکنش تهیه کومارین های آمیددار.....	۴۱

---

شمای (۲-۵) - مکانیسم واکنش تهیه چالکن‌های آمیددار کومارین.....	۴۵
شمای (۳-۱) - تهیه کومارین‌های آمیددار از مسیر A	
.....	۵۶
شمای (۳-۲) - تهیه کومارین‌های آمیددار از مسیر B	۵۷
شمای (۳-۳) - تهیه کومارین‌های آمیددار از مسیر C	۶۰
شمای (۳-۴) - تهیه کومارین‌های آمیددار از مسیر D	۶۱
شمای (۴-۱) - طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 3a	۸۰
شمای (۴-۲) - طیف IR ترکیب 3a	۸۰
شمای (۴-۳) - طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 3b	۸۱
شمای (۴-۴) - طیف IR ترکیب 3b	۸۱
شمای (۴-۵) - طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 3c	۸۲
شمای (۴-۶) - طیف IR ترکیب 3c	۸۲
شمای (۴-۷) - طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 3d	۸۳
شمای (۴-۸) - طیف IR ترکیب 3d	۸۳
شمای (۴-۹) - طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 3e	۸۴
شمای (۴-۱۰) - طیف IR ترکیب 3e	۸۴
شمای (۴-۱۱) - طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 3f	۸۵

شمای (۱۲-۴) - طیف IR ترکیب 3f ..... ۸۵

عنوان  
صفحه

---

شمای (۱۳-۴) - طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب 5a ..... ۸۶

شمای (۱۴-۴) - طیف IR ترکیب 5a ..... ۸۶

شمای (۱۵-۴) - طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب 5b ..... ۸۷

شمای (۱۶-۴) - طیف IR ترکیب 5b ..... ۸۷

شمای (۱۷-۴) - طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب 7a ..... ۸۸

شمای (۱۸-۴) - طیف IR ترکیب 7a ..... ۸۸

شمای (۱۹-۴) - طیف  $^{13}\text{C NMR}$  ترکیب 7a ..... ۸۹

شمای (۲۰-۴) - طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب 7b ..... ۸۹

شمای (۲۱-۴) - طیف IR ترکیب 7b ..... ۹۰

شمای (۲۲-۴) - طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب 9a ..... ۹۰

شمای (۲۳-۴) - طیف IR ترکیب 9a ..... ۹۱

شمای (۲۴-۴) - طیف  $^{13}\text{C NMR}$  ترکیب 9a ..... ۹۱

شمای (۲۵-۴) - طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب 9b ..... ۹۲

شمای (۲۶-۴) - طیف IR ترکیب 9b ..... ۹۲

شمای (۲۷-۴) - طیف  $^{13}\text{C NMR}$  ترکیب 9b ..... ۹۳

شمای (۲۸-۴) - طیف  $^1\text{H NMR}$  ترکیب 9c ..... ۹۳

شمای (۲۹-۴) - طیف IR ترکیب 9c ..... ۹۴

شمای (۳۰-۴) - طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب 9c ..... ۹۴

---

عنوان

صفحه

شمای (۳۱-۴) - طیف  $^1\text{H}$  NMR ترکیب 9d ..... ۹۵

شمای (۳۲-۴) - طیف IR ترکیب 9d ..... ۹۵

شمای (۳۳-۴) - طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب 9d ..... ۹۶

شمای (۳۴-۴) - طیف  $^1\text{H}$  NMR ترکیب 9e ..... ۹۶

شمای (۳۵-۴) - طیف IR ترکیب 9e ..... ۹۷

شمای (۳۶-۴) - طیف  $^{13}\text{C}$  NMR ترکیب 9e ..... ۹۷

شمای (۳۷-۴) - طیف  $^1\text{H}$  NMR ترکیب 9f ..... ۹۸

شمای (۳۸-۴) - طیف IR ترکیب 9f ..... ۹۸

## فهرست شکل‌ها

صفحه

عنوان

- شکل (۱-۱) - سنتز مشتقات کومارین توسط تراکم پکمن..... ۱۷
- شکل (۲-۱) - تراکم پکمن توسط کاتالیست  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ..... ۱۸
- شکل (۳-۱) - تراکم پکمن توسط کاتالیست  $\text{TiCl}_4$ ..... ۱۸
- شکل (۴-۱) - سنتز کومارین از طریق واکنش پرکین..... ۱۹
- شکل (۵-۱) - سنتز کومارین از طریق واکنش نوناگل..... ۲۰
- شکل (۶-۱) - انجام واکنش نوناگل تحت امواج ماکروویو در حضور باز پیپیریدین..... ۲۱
- شکل (۷-۱) واکنش نوناگل تحت امواج ماکروویو در حضور کاتیزور  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  ..... ۲۱
- شکل (۱-۲) - سنتز ۳-استیل- $\text{H}_2$ -کرومن-۲-اون..... ۳۵
- شکل (۲-۲) - سنتز ۳-استیل-۶-برومو- $\text{H}_2$ -کرومن-۲-اون..... ۳۶
- شکل (۳-۲) - سنتز ۳-استیل-۸-متوکسی- $\text{H}_2$ -کرومن-۲-اون..... ۳۷
- شکل (۴-۲) - سنتز ۳-استیل-۶-هیدروکسی- $\text{H}_2$ -کرومن-۲-اون..... ۳۸
- شکل (۵-۲) - سنتز ۳-استیل-۷-هیدروکسی- $\text{H}_2$ -کرومن-۲-اون..... ۳۹
- شکل (۶-۲) - سنتز ۳-استیل-۴-هیدروکسی- $\text{H}_2$ -کرومن-۲-اون..... ۴۰
- شکل (۷-۲) - سنتز ۲- (۳-استیل-۲-اکسو- $\text{H}_2$ -کرومن-۷-یلوکسی) - استامید..... ۴۲

شکل (۸-۲) - سنتز ۲ (۳-استیل-۲-اکسو- $H_2$ -کرومن-۷-ایلوکسی) -  $N$  و  $N'$  دی متیل

استامید..... ۴۳

عنوان صفحه

شکل (۹-۲) - سنتز  $E$ -متیل ۴ (۳-۷-۲-دی متیل آمینو)-۲-اکسو اتوکسی) - ۲-اکسو  $H_2$ -

کرومن-۳-ایل) - ۳-اکسو پروپ-۱-انیل) بنزوات..... ۴۶

شکل (۱۰-۲) - سنتز  $E$  - ۲-۳-۳-۴-متوکسی فنیل) اکریلوییل) - ۲-اکسو  $H_2$ -کرومن-۷-

ایلوکسی) -  $N$  و  $N'$  - دی متیل استامید..... ۴۷

شکل (۱۱-۲) - سنتز ( $E$ )-متیل ۴-۳-۲-اکسو  $H_2$ -کرومن-۳-ایل) پروپ-۱-

انیل) بنزوات..... ۴۹

شکل (۱۲-۲) - سنتز ( $E$ )-متیل ۴-۳-۶-برومو-۲-اکسو  $H_2$ -کرومن-۳-ایل) - ۳-اکسو پروپ-۱-

انیل) بنزوات..... ۵۰

شکل (۱۳-۲) - سنتز ( $E$ )-متیل ۴-۳-۸-متوکسی-۲-اکسو  $H_2$ -کرومن-۳-ایل) - ۳-اکسو پروپ-

۱-انیل) بنزوات..... ۵۱

شکل (۱۴-۲) - سنتز ( $E$ )-متیل ۴-۳-۶-هیدروکسی-۲-اکسو  $H_2$ -کرومن-۳-ایل) - ۳-

اکسو پروپ-۱-انیل) بنزوات..... ۵۲

شکل (۱۵-۲) - سنتز ( $E$ )-متیل ۴-۳-۷-هیدروکسی-۲-اکسو  $H_2$ -کرومن-۳-ایل) - ۳-

اکسو پروپ-۱-انیل) بنزوات..... ۵۳

شکل ( ۲-۱۶) - سنتز (E) - متیل ۴- (۳) - (۴- هیدروکسی - ۲- اکسو- H<sub>2</sub>- کرومن - ۳- ایل) - ۳-

اکسوپروپ - ۱- انیل) بنزوات..... ۵۴.....

فهرست جدول ها	
---------------	--

عنوان	صفحه
جدول (۱-۱) - کاتالیزورهای شرکت کننده در واکنش آلدولی.....	۲۴.....
جدول (۲-۱) - تهیه مشتقات ۳- استیل کومارین.....	۳۳.....
جدول (۲- ۲) - O- آلکیلاسیون ۳- استیل - ۷- هیدروکسی - H <sub>2</sub> - کرومن - ۲- اون.....	۴۱.....
جدول (۳-۲) - تهیه چالکن از کومارین های آمیددار.....	۴۴.....
جدول (۴-۲) - تهیه مشتقات استری ۳- استیل - H <sub>2</sub> - کرومن - ۲- اون.....	۴۸.....
جدول (۱-۳) - روش های سنتز ۴- فرمیل بنز آمید.....	۵۹.....
جدول (۲-۳) - روش های تهیه چالکن آمیدی.....	۶۱.....
جدول (۳-۳) - روش های سنتز کومارین های آمیددار.....	۶۳.....



## ۱-۱-مقدمه فارماکولوژی

## ۱-۱-۱-کومارین

## ۱-۱-۱-۱-تاریخچه کومارین

در سال ۱۹۲۱ یکی از دامپزشکان کانادایی به نام شوفیلد<sup>۱</sup> متوجه شده بود که گاوها در اثر چرا و تغذیه در مزارعی که شبدر شیرین در آنها می‌روید، خونریزی‌های شدیدی پیدا می‌کنند که شباهت زیادی به هموفیلی انسانها دارد و کمترین خراش سطحی در این گونه حیوانات موجب خونریزی‌های فراوانی می‌گردد. شوفیلد این عارضه را ملیوگاته<sup>۲</sup> نامید. در خون این گاوها میزان پروترومبین<sup>۳</sup> فوق العاده کمتر از حد طبیعی بود و نتایج آزمایشگاه‌های مختلف حکایت از آن داشت که در شبدر شیرین بخصوص اگر تخمیر حاصل کرده باشد ماده یا موادی موجود است که مانع از تشکیل پروترومبین شده و در نتیجه گاوها مبتلا به عارضه ملیوگاته می‌شوند. در سال ۱۹۴۱ لینک<sup>۴</sup> و همکارانش پس از مدتها تحقیق موفق به استخراج ماده‌ای از شبدر شیرین شدند که آن را کومارین<sup>۵</sup> نام نهادند و در ادامه مطالعات خویش دریافتند که کومارین در شبدر شیرین تشکیل و آنگاه تخمیر حاصل کرده و تولید بیس‌هیدروکسی کومارین<sup>۶</sup> می‌نماید که عامل اصلی جلوگیری کننده از تشکیل پروترومبین است. بیس-هیدروکسی کومارین در سال ۱۹۴۱ توسط استامن<sup>۷</sup> هوبنر<sup>۸</sup> و لینک تهیه شده و اصول کار این دانشمندان مبنی بر متیله کردن سالیسیلیک اسید و استیلاسیون حاصل آن می‌باشد که در نتیجه تولید متیل‌استیل‌سالیسیلات نموده و جسم حاصل در حضور سدیم تشکیل<sup>۴</sup>-هیدروکسی کومارین می‌دهد و این ماده هسته اصلی کلیه فرآورده‌های دارویی کومارینی می‌باشد شمای(۱-۱)[۱]. علاوه بر این

<sup>1</sup> Schofield

<sup>2</sup> Melilogate

<sup>3</sup> Prothrombin

<sup>4</sup> Link

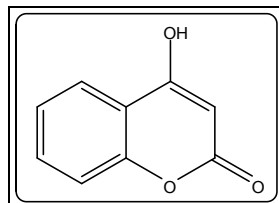
<sup>5</sup> Coumarin

<sup>6</sup> Bishydroxy coumarin

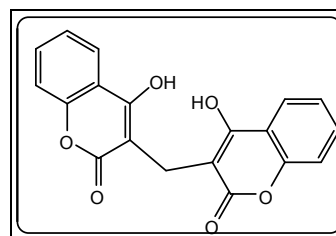
<sup>7</sup> Stahmann

<sup>8</sup> Huebner

هیدروکسی کومارین‌ها، به خاطر قابلیت کیلیت‌کنندگی<sup>۱</sup> فلز و جذب<sup>۲</sup> رادیکال‌های آزاد نیز مشهور می‌می‌باشند [۲].



۴-هیدروکسی کومارین



بیس هیدروکسی کومارین

شمای ( ۱-۱) - ساختار بیس هیدروکسی کومارین و ۴- هیدروکسی کومارین

### ۱-۱-۱-۲-التهاب

هنگامی که آسیب بافتی بر اثر باکتری‌ها، ضربه یا تروما<sup>۳</sup>، مواد شیمیایی، گرما یا هر پدیده‌ی دیگری به وجود می‌آید مواد متعددی توسط بافت‌های آسیب دیده آزاد می‌شوند که موجب بروز تغییرات ثانویه بسیار شدیدی در بافت‌ها می‌گردند. این تغییرات ثانویه روی هم التهاب یا آماس نامیده می‌شود. آماس<sup>۴</sup> توسط علائم زیر مشخص می‌گردد: (۱) اتساع رگ‌های خونی موضعی که حاصل آن افزایش جریان خون موضعی است، (۲) افزایش نفوذ پذیری مویرگ‌ها همراه با نشت مقادیر زیاد مایع به داخل فضاها بین سلولی، (۳) غالباً لخته شدن مایع در این فضاها به علت وجود مقادیر بیش از حد فیبرینوژن و سایر پروتئین‌هایی که از مویرگ‌ها نشت می‌کنند، (۴) متورم شدن سلول‌ها [۱۳].

بعضی از فرآورده‌های متعدد بافتی که موجب بروز این واکنش‌ها می‌شوند عبارتند از هیستامین، برادی‌کینین، سروتونین، پروستاگلاندین‌ها، فرآورده‌های ناشی از عمل سیستم لخته‌کننده خون و مواد هورمونی متعدد موسوم به لینفوکاین‌ها که از بافت‌های آسیب دیده آزاد می‌شوند. یکی از اولین نتایج التهاب، مجزا کردن ناحیه آسیب دیده از باقیمانده بافت‌ها است. فضاهای بافتی و لنفاتیک‌ها در ناحیه

<sup>1</sup> metal chelators

<sup>2</sup> scavenger

<sup>3</sup> Trauma

<sup>4</sup> inflammation

ملتهب توسط لخته‌های فیبرینوژن مسدود می‌شوند و لذا مایع به سختی در این فضاها جریان می‌یابد و التهاب صورت می‌گیرد بنابراین مجزاکردن ناحیه‌ی آسیب دیده، انتشار باکتری‌ها یا محصولات سمی را به تأخیر می‌اندازند. کومارین‌ها از جمله موادی هستند که خاصیت ضد التهابی دارند [۱۳].

### ۱-۱-۱-۳- مکانیسم انعقاد خون

مکانیسم هموستاز تشکیل لخته خون است. در صورتیکه آسیب جدار رگ شدید باشد لخته شدن پس از ۱۵ تا ۲۰ ثانیه و در صورتیکه آسیب خفیف باشد پس از یک یا دو دقیقه شروع می‌شود. مواد فعال کننده هم از جدار آسیب دیده‌ی رگ و هم از پلاکت‌ها و پروتئین‌های خون که به جداره‌ی آسیب دیده رگ می‌چسبند روند انعقاد را آغاز می‌کنند. در ظرف سه تا شش دقیقه بعد از آن که رگ پاره شد در صورتیکه شکاف رگ زیاد بزرگ نباشد تمام محل پارگی یا انتهای بریده‌ی رگ بوسیله لخته خون پر می‌شود بعد از ۳۰ دقیقه تا یک ساعت، لخته فشرده می‌شود و این عمل رگ را بیشتر مسدود می‌کند. پلاکت‌ها نقش مهمی در این فشرده شدن لخته بازی می‌کنند [۱۱].

مکانیسم انعقاد خون: بیش از ۴۰ ماده‌ی مختلف که در انعقاد خون تأثیر دارند در خون و بافت‌ها پیدا شده‌اند که بعضی از آن‌ها موسوم به مواد انعقادی<sup>۱</sup> موجب پیشبرد انعقاد، و بعضی از آن‌ها موسوم به مواد ضد انعقادی<sup>۲</sup> موجب وقفه انعقادی می‌شوند. منعقد شدن یا نشدن خون بستگی به درجه‌ی تعادل بین این دو گروه ماده دارد. در حال طبیعی، مواد ضد انعقادی برتری داشته و خون منعقد نمی‌شود، اما هنگامی که رگی پاره می‌شود فعالیت مواد انعقادی در ناحیه‌ی آسیب دیده بسیار شدیدتر از مواد ضد انعقادی شده و در نتیجه یک لخته‌ی خون تشکیل می‌گردد.

انعقاد خون در سه مرحله اساسی انجام می‌شود: (۱) ابتدا ماده‌ای موسوم به فعال کننده‌ی پروترومبین در جواب به پاره شدن رگ یا آسیب خود خون تشکیل می‌شود. (۲) ماده فعال کننده‌ی پروترومبین، تبدیل پروترومبین به ترومبین را کاتالیز می‌کنند. (۳) ترومبین به عنوان یک آنزیم عمل کرده و

<sup>۱</sup> Procoagulant

<sup>۲</sup> anticoagulant

فیبرینوژن را به رشته‌های فیبرین تبدیل می‌کند و این رشته‌ها، گویچه‌های سرخ و پلاسما را در بین خود محبوس کرده و لخته را تشکیل می‌دهند [۱۱].

۱-۱-۱-۳-۱- تبدیل پروترومبین به ترومبین: بعد از آنکه ماده فعال کننده ی پروترومبین در نتیجه پارگی رگ خونی یا در نتیجه‌ی آسیب خود مواد فعال کننده در خون، تشکیل شد می‌تواند موجب تبدیل پروترومبین به ترومبین شود که آن نیز به نوبه خود موجب پلیمریزاسیون مولکول‌های فیبرینوژن و تبدیل آن‌ها به رشته‌های فیبرین در ظرف ۱۰ تا ۱۵ ثانیه می‌شود. به این ترتیب عامل محدودکننده‌ی سرعت انعقاد خون که عامل تبدیل فیبرینوژن به رشته‌های فیبرین است، تشکیل ماده فعال کننده‌ی پروترومبین است نه واکنشهایی که بعد از این مرحله قرار دارند زیرا این واکنش‌ها در حال طبیعی با سرعت بسیار زیاد انجام شده و لخته را تشکیل می‌دهند .

پروترومبین و ترمبین: پروترومبین یکی از پروتئین‌های پلاسما است و یک پروتئین ناپایدار است که می‌تواند به آسانی به مولکول‌های کوچکتر که یکی از آن‌ها ترومبین است تجزیه شود.

پروترومبین بطور مداوم بوسیله کبد تشکیل می‌شود و بطور مداوم نیز در سراسر بدن برای لخته شدن خون به مصرف می‌رسد. هرگاه کبد نتواند پروترومبین تولید کند، غلظت آن در پلاسما در ظرف ۲۴ ساعت آنقدر کم می‌شود که قادر به ایجاد انعقاد طبیعی خون نیست. کبد برای تشکیل طبیعی پروترومبین به ویتامین K نیاز دارد.

بنابراین فقدان این ویتامین با وجود یک بیماری کبدی که از تشکیل طبیعی پروترومبین جلوگیری کند غالباً پروترومبین را می‌تواند آنقدر کاهش دهد که یک تمایل به خونریزی ایجاد کند [۱۱].

### ۱-۱-۳-۲- تبدیل فیبرینوژن به فیبرین

فیبرینوژن: فیبرینوژن یک پروتئین در پلاسما است بیشتر فیبرینوژن موجود در خون در کبد تشکیل می‌شود و بیماری‌های کبدی گاهی غلظت فیبرینوژن موجود در خون را مانند غلظت پروترومبین کاهش می‌دهند. فیبرینوژن به علت اندازه مولکولی درشتش در حال طبیعی فقط به مقدار مختصری به داخل