

دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی

دانشکده علوم

پایان نامه کارشناسی ارشد

عنوان

سنتز کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید و استفاده از آن در
واکنش های چند جزئی تک ظرفی

استاد راهنما

دکتر سعید بلالایی

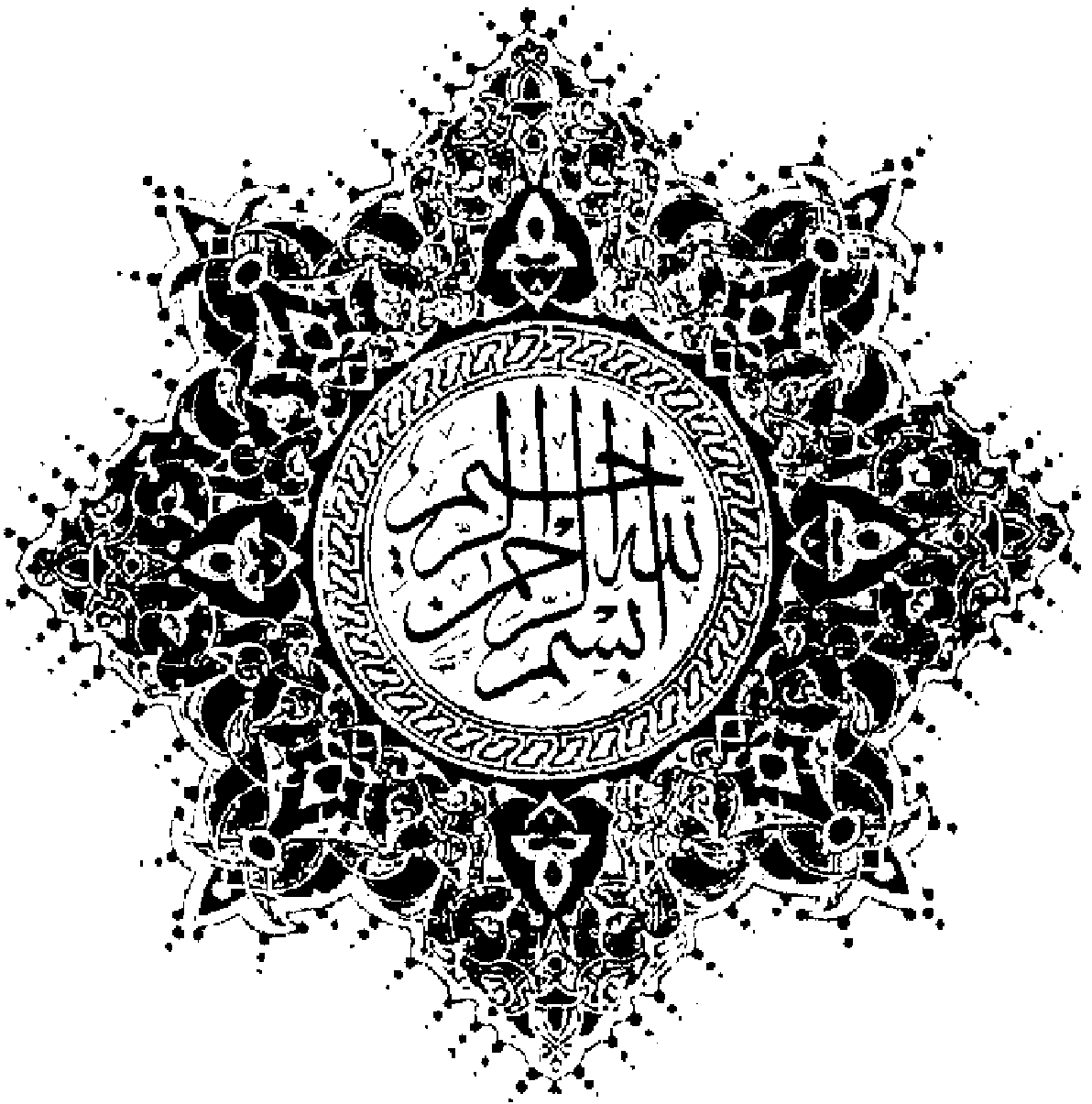
استاد مشاور

دکتر فاطمه درویش

نگارش

مهناز ربانی زاده

شهریور ماه ۱۳۹۱



تقدیم به دو ستاره پرفروغ آسمان زندگیم، پدر و مادر عزیزتر از جانم، به پاس تمام

فداکاری‌ها، حمایت‌ها و تشویق‌هایشان

و

دو خواهر نازنینم

تقدیر و تشکر

الکون که بر یاری خداوند گام دیگری از زندگی را پشت سر گذاشته‌ام، وظیفه خود می‌دانم از کسانی که بدون یاری آن‌ها انجام این پژوهش ممکن نبود، قدر دانی نموده و از خداوند متعال برایشان سعادت روز افزون را خواستارم.

✓ صمیمانه سپاسگزارم از استاد کرامت‌دور و بزرگوار جناب آقای دکتر بلالی که افتخار یادگیری و بهره‌مندی از مراتب علمی و اخلاقی ایشان را داشته‌ام و در این دوره تحصیلی مرا از مساعدت و راهنمایی‌های خود بهره‌مند نموده‌اند.

✓ استاد ارجمند، جناب آقای دکتر صالحی و سرکار خانم دکتر رستمی زاده که زحمات بازخوانی و داوری این پایان‌نامه را بر عهده داشته‌اند و از استاد ارجمند سرکار خانم دکتر درویش که از راهنمایی‌های ایشان نیز بهره‌مند شدم.

✓ همچنین از بهکاری آقای مهندس بشین زاده کمال‌شکر و سپاسگزاری را دارم.

✓ از تمامی مسئولین محترم و کارکنان صدیق دانشکده علوم دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی قدر دانی می‌نمایم.

✓ صمیمانه سپاسگزارم از لطف و حمایت‌های بی‌دریغ خانواده‌ام که همواره مشوق را هم بوده‌اند.

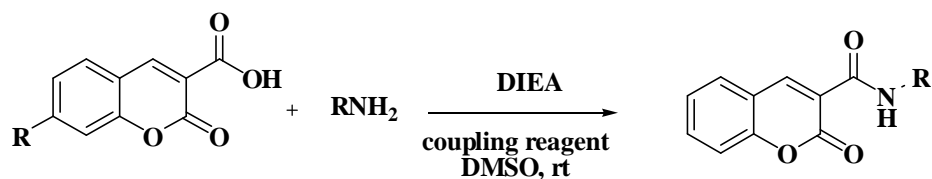
✓ و در پایان تشکر ویژه دارم از دوستان عزیزم، خانم‌ها رمضان پور، غمباری، طهوری، خورشیدی، باوسی، معاری، لطیفی، صادقی و تمامی

دوستان و عزیزانی که افتخار آشنایی و بهکاری با آنان را دارم.

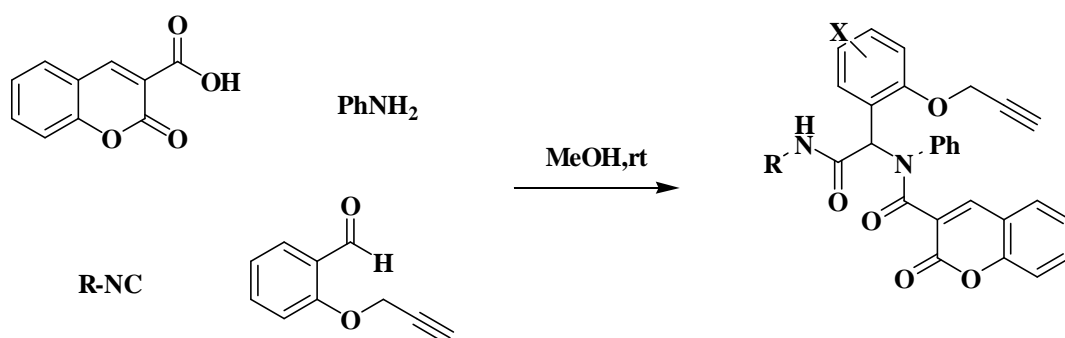
چکیده

در کار پژوهشی حاضر، در بخش اول از کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید برای سنتز کومارین-۳-کربوکسامیدها استفاده شده است. این ترکیبات از لحاظ فعالیت بیولوژیکی و نیز خواص فلئورسانتی حائز اهمیت می باشند.

الف) واکنش کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید، آمین های نوع اول، مشتقات محافظت شده متیل استر α -آمینو اسیدها و هم چنین γ -آمینو اسیدها و نیز هیدرازیدها با استفاده از واکنشگر جفت کننده TBTU در حضور باز دی ایزوپروپیل اتیل آمین و در دمای اتاق، منجر به سنتز کومارین-۳-کربوکسامیدها با بهره خوب تا عالی گردید.

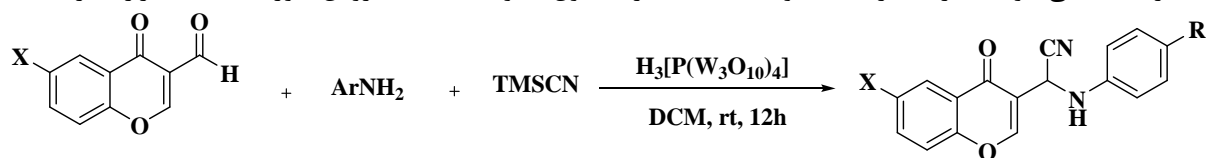


با توجه به تنوع خواص بیولوژیکی کومارین-۳-کربوکسامیدها، طرحی بر اساس واکنش اوگی جهت سنتز مشتق های جدید کومارین-۳-کربوکسامید ارائه شده است. جهت دست یابی به هدف مذکور، واکنش کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید، مشتقات O -پروپارژیل شده سالیسیل آلدهید، آنیلین در حضور ایزوسیانید در واکنش اوگی برای تهیه این ترکیب ها طراحی شد که در نهایت منجر به تشکیل مشتق های جدید کومارین-۳-کربوکسامید شد.

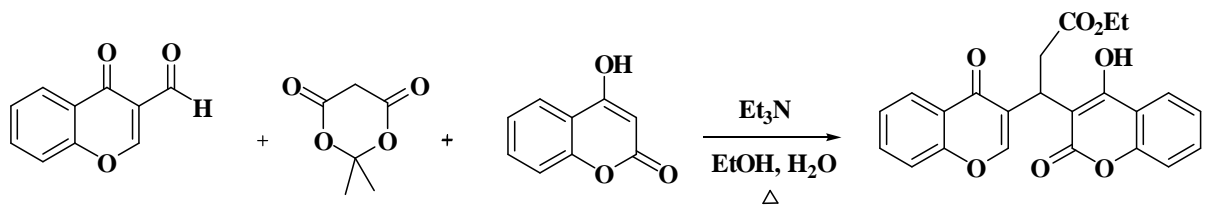


در بخش دوم، از واکنش ۳-فرمیل کرومن در دو واکنش سه جزیی به منظور سنتز ترکیبات مختلف استفاده شده است.

ب) واکنش سه جزیی استرکر ۳-فرمیل کرومن، مشتقات آنیلین، تری متیل سیلیل سیانید در حضور کاتالیست فسفو تنگستیک اسید در دمای اتاق منجر به سنتز مشتقات α -آمینو نیتریل حاوی اسکلت کرومن گردید. این ترکیبات می توانند در سنتز α -آمینو اسیدهای غیر معمول حاوی اسکلت کرومن مورد استفاده قرار گیرند



واکنش سه جزیی متوالی کنووناگل / مایکل ۳- فرمیل کرومن، ملدروم اسید، ۴- هیدروکسی کومارین در حضور باز تری اتیل آمین منجر به سنتز اتیل پروپانوات های دارای استخلاف کرومن و کومارین در موقعیت ۳ گردید.



ساختار ترکیبات حاصل با استفاده از اطلاعات اسپکتروسکوپی، طیف بینی جرمی و هم چنین کریستالوگرافی اشعه X مورد تأیید قرار گرفته اند.

کلمات کلیدی: کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید، کومارین-۳- کربوکسامید، ۳- فرمیل کرومن، α- آمینو نیتریل، واکنش متوالی کنووناگل / مایکل

جدول اختصارات

EDC	N^1 -((ethylimino)methylene)- N^3,N^3 -dimethylpropane-1,3-diamine
DIC	N-((isopropylimino)methylene)propan-2-amine
DCC	N-((cyclohexylimino)methylene)cyclohexanamine
CIC	N-((isopropylimino)methylene cyclohexanamine)
BMC	2-methyl-N-((methylimino)methylene)propan-2-amine
BEC	N-((ethylimino)methylene)-2-methylpropan-2-amine
BDDC	N-(((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylimino)methylene)(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanamine
DMAP	N,N-dimethylpyridin-4-amine
HATU	(O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
BOP	Benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate
DCK	3'R,4'R-di-O-(S)-camphanoyl-(+)-cis-khellactone
DCP	3'R,4'R-di-O-(-)-camphanoyl-2',2'-dimethyldihydropyrano[2,3-f]chromone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
PyBOP	benzotriazol-1-yl-oxytrypyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید
۲	۱-۱ معرفی کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید
۲	۲-۱ تهیه و بررسی خواص بیولوژیکی مشتقات کومارین-۳- کربوکسامید
۶	۳-۱ ترکیبات جفت کننده و انواع آنها
۸	۱-۳-۱ کربودی ایمیدها
۱۰	۲-۳-۱ نمکهای اورونیوم
۱۳	۴-۱ استفاده از کومارین ۳-کربوکسیلیک اسید به عنوان فلئوروفور
۱۷	۵-۱ استفاده از کومارین ۳-کربوکسیلیک اسید در واکنش های چند جزیی
۲۲	فصل دوم: ۳- فرمیل کرومن، کاربردها و استفاده در واکنش های چند جزیی
۲۳	۱-۲ معرفی اسکلت کرومن
۲۳	۱-۱-۲ استفاده از کرومن ها در سنتز ترکیبات فعال بیولوژیکی و دارویی
۲۸	۲-۱-۲ سنتز رنگ های فلئورسان
۲۹	۳-۱-۲ استفاده از ۳-فرمیل کرومن در سنتز ترکیبات طبیعی
۳۱	۴-۱-۲ استفاده از ۳-فرمیل کرومن در سنتز هتروسیکل ها
۳۱	۱-۴-۱-۲ سنتز پیرازول ها
۳۲	۲-۴-۱-۲ سنتز پیرول ها
۳۳	۳-۴-۱-۲ سنتز بنزوفنون ها

۳۵	۴-۴-۱-۲ سنتز پیریدون ها ، پیریدین ها ، ۴، ۱- دی هیدرو پیریدین ها
۳۷	۵-۴-۱-۲ سنتز کونولین ها
۳۸	۶-۴-۱-۲ سنتز پیریمیدین ها
۳۹	۵-۱-۲ سایر واکنش های ۳- فرمیل کرومن
۴۳	فصل سوم: نتایج و تحلیل داده ها
۴۴	۱-۳-۱- سنتز کومارین -۳- کربوکسامیدها
۴۴	۳-۱-۱- مقدمه
۴۷	۳-۱-۲ بررسی و تفسیر طیف محصولات
۴۸	۳-۱-۲-۱ طیف IR ترکیب 18f
۴۸	۳-۱-۲-۲ طیف ^1H-NMR ترکیب 18f
۵۰	۳-۱-۲-۳ طیف $^{13}C-NMR$ ترکیب 18f
۵۱	۳-۱-۲-۴ بررسی خاصیت فلورسانس مشتقات کومارین-۳- کربوکسامید
۵۲	۳-۲- تهیه کرومن-۳- کربوکسامیدهای پروپارژیل شده
۵۲	۳-۲-۱ مقدمه
۵۵	۳-۲-۲ بررسی و تفسیر طیف محصولات
۵۶	۳-۲-۲-۱ طیف IR ترکیب 22d
۵۶	۳-۲-۲-۲ طیف ^1H-NMR ترکیب 22d
۵۷	۳-۲-۲-۳ طیف $^{13}C-NMR$ ترکیب 22d
۵۸	۳-۲-۲-۴ طیف جرمی ترکیب 22d
۵۹	۳-۳ استفاده از ۳- فرمیل کرومن در واکنش استرکر
۵۹	۳-۳-۱ مقدمه

۶۳	۲-۳-۳ بررسی و تفسیر طیف محصولات
۶۴	۱-۲-۳-۳ طیف IR ترکیب 26c
۶۴	۲-۲-۳-۳ طیف ^1H-NMR ترکیب 26c
۶۵	۳-۲-۳-۳ طیف $^{13}C-NMR$ ترکیب 26c
۶۶	۴-۲-۳-۳ طیف جرمی ترکیب 26c
۶۷	۵-۲-۳-۳ بررسی ساختار بلوری ترکیب 26c
۶۹	۴-۳ استفاده از ۳- فرمیل کرومن در واکنش متوالی کنووناگل / مایکل
۶۹	۱-۴-۳ مقدمه
۷۲	۲-۴-۳ بررسی و تفسیر طیف محصولات
۷۲	۱-۲-۳-۴ طیف IR ترکیب 28a
۷۳	۲-۲-۴-۳ طیف 1HNMR ترکیب 28a
۷۴	۳-۲-۴-۳ طیف $^{13}CNMR$ ترکیب 28a
۷۵	۴-۲-۴-۳ بررسی ساختار بلوری ترکیب 28a
۷۶	۳-۴-۳ بررسی خاصیت فلئورسانی محصولات
۷۸	فصل چهارم: بخش تجربی
۷۹	۱-۴ اطلاعات عمومی
۷۹	۲-۴ دستگاه ها
۷۹	۳-۴-۳ سنتز کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید
۷۹	۱-۳-۴ روش کار عمومی سنتز
۸۰	۲-۳-۴ اطلاعات طیفی
۸۰	۴-۴ سنتز کومارین-۳- کربوکسامیدها

۸۰	۴-۴-۱ روش کار عمومی سنتز
۸۱	۴-۴-۲ اطلاعات طیفی
۸۴	۴-۵ تهیه کرومن-۳- کربوکسامیدهای پروپارژیل شده
۸۴	۴-۵.۱ روش عمومی تهیه مشتقات O- پروپارژیل شده سالیسیل آلدهید
۸۴	۴-۵.۲ روش عمومی تهیه کرومن-۳- کربوکسامیدهای پروپارژیل شده
۸۵	۴-۵.۳ اطلاعات طیفی
۸۹	۴-۶ استفاده از ۳- فرمیل کرومن در واکنش استرکر
۸۹	۴-۶-۱ روش کار عمومی سنتز
۸۹	۴-۶-۲ اطلاعات طیفی
۹۲	۴-۷ استفاده از ۳- فرمیل کرومن در واکنش متوالی کنووناگل / مایکل
۹۲	۴-۷-۱ روش کار عمومی سنتز
۹۳	۴-۷-۲ اطلاعات طیفی
۹۵	فصل پنجم: مراجع
۱۰۱	فصل ششم: پیوستها

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱ ساختار کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید ۲
- شکل ۱-۲- ترکیبات فعال بیولوژیکی حاوی کومارین-۳-کربوکسامید ۳
- شکل ۱-۳ ساختار نوابیوسین ۴
- شکل ۱-۴ ساختار بازدارنده های مونو آمین اکسیداز حاوی اسکلت کومارین ۶
- شکل ۱-۵ معرفی تعدادی از واکنشگرهای جفت کننده با اسکلت کربودی ایمیدی ۸
- شکل ۱-۶ معرفی تعدادی واکنشگر جفت کننده با قابلیت جلوگیری از راسمیزه شدن ۱۰
- شکل ۱-۷ معرفی تعدادی از نمکهای اورونیوم به عنوان جفت کننده ۱۱
- شکل ۱-۸ نمک های فسفونیم ۱۲
- شکل ۱-۹ شناسایی یون مس (II) بر مبنای فرایند رزونانس انرژی آزاد ۱۴
- شکل ۱-۱۰ منحنی نشر و جذب ترکیب ۱۶
- شکل ۱-۱۱ ساختار و اثر شناساگرهای فلئورسانس برای پروتئین نورتاب سبز ۱۷
- شکل ۲-۱- ساختار کرومن ۲۳
- شکل ۲-۲- ساختار پلورامایسین A ۲۴
- شکل ۲-۳- ساختار DCK ۲۵
- شکل ۲-۴- ساختار DCP ۲۶
- شکل ۲-۵- ترکیبات حاوی اسکلت کرومنی با خاصیت ضد سل ۲۷
- شکل ۲-۶- ساختار ترکیبات طبیعی دارای اسکلت بنزوپیران ۲۹
- شکل ۲-۷- ساختار ترکیبات طبیعی حاوی کرومن ۴۰
- شکل ۳-۱ طیف ^1H-NMR ترکیب 18f ۴۹

۵۰	شکل ۲-۳ طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 18f
۵۲	شکل ۳-۳ طیف نشری ترکیبات 18a-f در حلال DMF
۵۷	شکل ۴-۳ طیف $^1\text{H-NMR}$ ترکیب 22d
۵۸	شکل ۵-۳ طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 22d
۵۹	شکل ۶-۳ طیف جرمی ترکیب ۲۲c
۶۵	شکل ۷-۳ طیف $^1\text{H NMR}$ ترکیب 26c
۶۶	شکل ۸-۳ طیف $^{13}\text{C NMR}$ ترکیب 26c
۶۷	شکل ۹-۳ طیف جرمی ترکیب
۶۷	شکل ۱۰-۳ ساختار بلوری ترکیب 26c
۶۸	شکل ۱۱-۳ پیوند هیدروژنی بین مولکولی در ترکیب 26c
۷۴	شکل ۱۲-۳ طیف $^1\text{HNMR}$ ترکیب 28a
۷۵	شکل ۱۳-۳ طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ترکیب 28a
۷۶	شکل ۱۴-۳ ساختار بلوری ترکیب 28a
۷۷	شکل ۱۵-۳ طیف نشری ترکیبات 28a-b در حلال DMF

فهرست شماها

۴	شما ۱-۱ سنتز مشتقات بی آریل پی پیرازین حاوی اسکلت کومارین
۵	شما ۱-۲ سنتز نوابیوسین دارای پیوند a (آمیدی b) استیلنی
۵	شما ۱-۳ سنتز کومارین-۳-کربوکسامیدها
۷	شما ۱-۴ تشکیل پیوند آمیدی و نحوه جفت شدن اسیدهای آمینه
	شما ۱-۵ مکانیسم تشکیل پیوند آمیدی با استفاده از واکنشگر جفت کننده

- ۹ کربودی ایمیدی
- ۹ شمای ۱-۶ مکانیسم تشکیل محصول جانبی N -آسیل اوره
- ۱۱ شمای ۱-۷ تعادل دو گونه نمکی اورونیوم به گوانیدینیوم در HBTU, TBTU
- ۱۲ شمای ۱-۸ مکانیسم فعال سازی گروههای اسید کربوکسیلیک توسط نمکهای اورونیوم
- ۱۳ شمای ۱-۹ واکنش امید دار شدن دی اتیل آمینو کومارین کربوکسیلیک اسید و کاهالالید
- ۱۴ شمای ۱-۱۰ استفاده از دی اتیل آمینو کومارین کربوکسامید به عنوان حسگر
- ۱۵ شمای ۱-۱۱ کومارین پروپارژیل امید به عنوان جستجوگر برای شناسایی یون جیوه
- ۱۵ شمای ۱-۱۲ هیدروکسی پیریدین-۴-ان ها متصل به اسکلت کومارین
- ۱۶ شمای ۱-۱۳ سنتز کومارین ۳-تیو اسید و اتصال آن به ایزوتیازولیدینون ها
- ۱۸ شمای ۱-۱۴ استفاده از کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید در واکنش چهار جزئی اوگی
- ۱۸ شمای ۱-۱۵ کومارین-۳-کربوکسامیدهای حاوی گروه های چربی دوست
- ۱۹ شمای ۱-۱۶ استفاده از کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید در واکنش دیلز-آلدر
- ۱۹ شمای ۱-۱۷ سنتز N -(کومارین-۳-یل کربونیل)- α -آمینو اسیدها
- ۲۰ شمای ۱-۱۸ سنتز ۱،۲،۴-تری آزول ها با استفاده از کومارین-۳-کربوهیدرازید
- ۲۱ شمای ۱-۱۹ سنتز سیکلوپروپان ها با استفاده از معرف های آلی فلزی
- ۲۳ شمای ۲-۱-۳-فرمیل کرومن
- ۲۵ شمای ۲-۲-سنتز تاکرین-۴-اکسو- H -۴-کرومن
- ۲۶ شمای ۲-۳-سنتز ترکیبات ضد سرطان سینه حاوی اسکلت کرومنی
- ۲۷ شمای ۲-۴-سنتز ترکیب ۵-هیدروکسی-۲،۷-دی متیل کرومن
- ۲۸ شمای ۲-۵-ترکیب پیریمیدین ها، ایندولینون ها و پیرازول ها با ۳-فرمیل کرومن
- ۲۹ شمای ۲-۶-سنتز رنگ های فلورسان

- ۳۰ شمای ۲-۷- سنتز بنزوپیران با کاتالیزور فسفین
- ۳۱ شمای ۲-۸- سنتز ترکیبات طبیعی با استفاده از بنزوپیران
- ۳۲ شمای ۲-۹- سنتز پیرازول ها
- ۳۲ شمای ۲-۱۰- سنتز پیرول کربوکسیلیک اسید
- ۳۲ شمای ۲-۱۱- سنتز پیرول ها
- ۳۳ شمای ۲-۱۲- سنتز حلقه پیرولی متصل به هتروسیکل ها
- ۳۳ شمای ۲-۱۳- سنتز بنزوفنون ها
- ۳۴ شمای ۲-۱۴- سنتز بنزوفنون ها
- ۳۴ شمای ۲-۱۵- سنتز بنزوفنون ها
- ۳۴ شمای ۲-۱۶- حلقه زایی ۳- فرمیل کرومن توسط ایلیدهای فسفر عامل دار
- ۳۵ شمای ۲-۱۷- سنتز پیریدون ها
- ۳۵ شمای ۲-۱۸- سنتز فضا گزین پیریمیدون ها
- ۳۶ شمای ۲-۱۹- سنتز مشتقات پیریدین
- ۳۷ شمای ۲-۲۰- سنتز پیریدین های متصل به هتروسیکل ها
- ۳۷ شمای ۲-۲۱- سنتز ۱،۴- دی هیدرو پیریدین ها
- ۳۸ شمای ۲-۲۲- سنتز کوینولین ها
- ۳۸ شمای ۲-۲۳- سنتز پیریمیدون ها
- ۳۹ شمای ۲-۲۴- سنتز پیریمیدون های متصل به هتروسیکل ها
- ۳۹ شمای ۲-۲۵- واکنش افزایش مایکل / حلقه زایی
- ۳۹ شمای ۲-۲۶- سنتز شبه پتید های حاوی اسکلت کرومنی
- ۴۰ شمای ۲-۲۷- سنتز کرمونوپیریدوایزوکوینولین

- ۴۰ شمای ۲-۲۸- افزایش رادیکال به ۳- فرمیل کرومن
- شمای ۲-۲۹- تشکیل کرمیل فوران دی کربوکسیلات و سیکلوپنتا کرومن دی
- ۴۱ کربوکسیلات
- ۴۱ شمای ۲-۳۰- سنتز مشتقات آمینو بوتنولید
- ۴۴ شمای ۳-۱- سنتز مشتقات کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید
- ۴۴ شمای ۳-۲- شمای کلی واکنش سنتز کومارین-۳- کربوکسامید
- ۴۶ شمای ۳-۳- مسیر سنتز کومارین-۳- کربوکسامیدها
- ۵۲ شمای ۳-۴- سنتز ماده اولیه *O*- پروپارژیله شده سالیسیل آلدهید
- ۵۳ شمای ۳-۵- تهیه کرومن-۳- کربوکسامیدهای پروپارژیله شده
- شمای ۳-۶- مسیر واکنش اوگی جهت سنتز کرومن-۳- کربوکسامیدهای
- ۵۵ پروپارژیله شده
- شمای ۳-۷- شمای کلی واکنش استرکر به منظور سنتز α -آمینو نیتریل های
- ۶۱ محتوی کرومن
- ۶۳ شمای ۳-۸- مسیر واکنش استرکر به منظور سنتز α -آمینو نیتریل های محتوی کرومن
- ۷۰ شمای ۳-۹- شمای کلی واکنش متوالی کنوناگل/ مایکل
- ۷۰ شمای ۳-۱۰- مسیر محتمل حمله هسته دوست به کربن موقعیت دو حلقه کرومنی
- ۷۱ شمای ۳-۱۱- مسیر واکنش افزایش کنوناگل/ مایکل
- ۷۵ شمای ۳-۱۲- رزونانس حلقه کرومن
- ۷۷ شمای ۳-۱۳- سنتز مشتقات پر استخلاف ۲- پیریدون
- ۸۰ شمای ۴-۱- شمای کلی واکنش سنتز کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید

- ۸۱ شمای ۲-۴ شمای کلی واکنش سنتز کومارین-۳- کربوکسامیدها
- ۸۴ شمای ۳-۴ تهیه مشتق های O- پروپارژیل شده سالیسیل آلدهیدها
- ۸۵ شمای ۴-۴ سنتز کرومن-۳- کربوکسامیدهای پروپارژیل شده
- ۸۹ شمای ۵-۴ شمای عمومی سنتز مشتقات α -آمینو نیتریل
- ۹۲ شمای ۶-۴ شمای کلی واکنش متوالی کنوناگل / مایکل

فهرست جداول

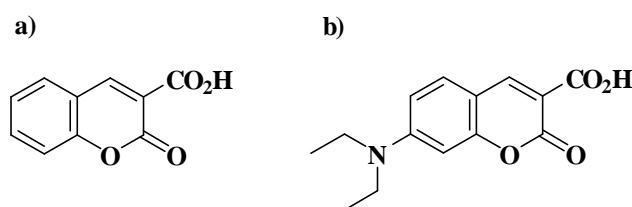
- جدول ۳-۱- استفاده از ترکیبات جفت کننده متنوع برای سنتز کومارین-۳- کربوکسامید ۴۵
- جدول ۳-۲- سنتز مشتقات کومارین-۳- کربوکسامید ۴۷
- جدول ۳-۳- طول موج و شدت نشر مشتقات کومارین-۳- کربوکسامید در حلال های مختلف ۵۱
- جدول ۳-۴- تهیه مشتقات *O*- پروپارژیل شده سالیسیل آلدهید ۵۳
- جدول ۳-۵- تهیه کرومن-۳- کربوکسامیدهای پروپارژیل شده ۵۴
- جدول ۳-۶- نتایج حاصل از واکنش سنتز ترکیبات 22 a-f ۶۲
- جدول ۳-۷- ساختار و بهره تشکیل محصولات 28a-b طی واکنش متوالی کنووناگل / مایکل ۷۲
- جدول ۳-۸- طول موج و شدت نشر ترکیبات 28a-b در سه حلال مختلف ۷۶

فصل اول

کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید

۱-۱ معرفی کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید

کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید و یا ۲-اکسو-۲H-۳-کرومن-۳-کربوکسیلیک اسید، ماده اولیه مهمی است که در تهیه ترکیبات فعال بیولوژیکی به کار می رود. [۱] ترکیب مذکور در درمان سرطان، آلزایمر، ایدز [۲] و هم چنین برای انعقاد خون [۳] به کار می رود. این ترکیب به عنوان ماده اولیه در سنتز بسیاری از داروها مورد استفاده قرار می گیرد. از مشتق دی اتیل آمینو این ترکیب می توان به عنوان فلوروفور^۱ نیز استفاده نمود. [۴] به همین منظور می توان از کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید به عنوان ردیاب برای سیستم های بیولوژیکی، شناسایی یون ها در سلول های زنده، ردیابی دارو در بدن موجودات زنده [۵] بهره برد. (شکل ۱-۱)



شکل ۱-۱ ساختارهای (a) کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید (b) دی اتیل آمینو کومارین-۳-کربوکسیلیک اسید

در این بخش به چند نمونه از کاربردهای ترکیبات فعال بیولوژیکی محتوی کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید و مشتقات آن ها و نیز خاصیت فلوروسانی آن ها اشاره می شود و در ادامه به کاربرد این ترکیب در واکنش های چند جزئی پرداخته خواهد شد.

۱-۲ تهیه و بررسی خواص بیولوژیکی مشتقات کومارین-۳- کربوکسامید

اسکلت کومارین در ساختار بسیاری از ترکیبات فعال بیولوژیکی وجود دارد. مثال هایی از این ترکیبات حاوی کومارین در شکل ۱-۲ آورده شده است. وجود پیوند آمیدی تاثیر مهمی بر خواص بیولوژیکی ترکیبات دارد. در همین راستا تبدیل مشتقات کومارین-۳- کربوکسیلیک اسید به

¹Flourophor (فلوروفور) به ترکیبی گفته می شود که دارای خاصیت فلوروسانی باشد