

به نام خدا

دانشگاه تهران
پردیس علوم
دانشکده شیمی

واکنش سه جزئی بین ایزوسیانیدها، استرهای استیلنی کم الکترون و ۱،۳-دی اون ها:
سنتز ۱-اکسا-۶-آزا اسپایرو [۴،۴]نونا-۳،۸-دی ان ها

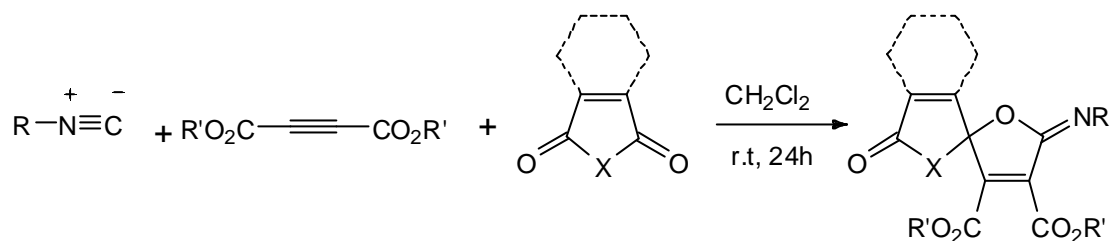
نگارش: ستاره مقیمی
استاد راهنما: دکتر مهدی ادیب

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در شیمی آلی

مهرماه ۱۳۸۷

چکیده

ترکیبات اسپایرو به دلیل ساختار جالب، توجه بسیاری از شیمی دانان را به خود جلب کرده است. در این پایان نامه روش جدید و آسانی برای سنتز ۱-اکسا-۶-آزااسپایرو[۴،۴] نونا-۸،۳-دی ان ها و ۱،۶-دی اکسا اسپایرو[۴،۴] نونا-۸،۳-دی ان ها ارائه شده است. در این روش از واکنش ایزوسیانیدها و استرهای استیلنی کم الکترون حدواسط دوقطبی ۱:۱ تشکیل می شود. این حدواسط به وسیله انیدریدها و ایمیدهای حلقوی مزدوج به دام می افتند و ترکیبات اسپایرو تولید می شود. از ویژگی های روش ارائه شده در این پایان نامه انجام واکنش به صورت تک ظرفی در دمای محیط و در حلال دی کلرو متان است.



فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱-مقدمه.....
۲	۲-۱-واکنش های چندجزئی.....
۳	۳-۱-طبقه بندی واکنش های چندجزئی.....
۴	۴-۱- تاریخچه واکنش های چندجزئی.....
۶	۵-۱-ایزوسیانیدها.....
۸	۶-۱-واکنش های چندجزئی بر پایه ایزوسیانیدها.....
۱۰	۷-۱- واکنش چندجزئی بر پایه ایزوسیانید و استرهای استیلنی کم الکترون.....
	فصل دوم: ترکیبات اسپایرو
۱۳	۱-۲- ترکیبات اسپایرو.....
۱۳	۲-۲- اهمیت ترکیبات اسپایروآمینال.....
۱۷	۳-۲- سنتز آزا اسپایراسیدها.....
۱۷	۳-۲-۱- حلقوی شدن با استفاده از اسید لوئیس.....
۱۷	۳-۲-۲- تشکیل اسپایروآمینال به صورت تک ظرفی.....
۱۸	۳-۲-۳- تشکیل اسپایروآمینال از طریق واکنش آزا ویتینگ.....
۱۹	۳-۲-۴- سنتز آلکالوئید های گوانیدین.....
۱۹	۳-۲-۵- حلقوی شدن اکسایشی.....
۲۰	۳-۲-۶- حلقوی شدن از طریق کاهش گروه آزید.....
۲۱	۴-۲- اسپایروکتال ها.....
۲۱	۴-۲-۱- اسپایروکتال های با منبع گیاهی.....
۲۲	۴-۲-۲- فرومون های حشرات.....
۲۲	۴-۲-۳- اسپایروکتال های با منبع دریایی.....
۲۴	۵-۲- سنتز ترکیبات اسپایروکتال.....
۲۴	۵-۲-۱- اسپایروکتالی شدن اسیون اسید کاتالیز شده.....
۲۴	۵-۲-۱-۱- استفاده از ۳,۱-دی تیان ها.....
۲۵	۵-۲-۱-۲- افزایش آنیون استیلید به لاکتون ها.....

- ۲۵.....افزایش کربانیون پایدار شده به لاکتون ها ۳-۱-۵-۲
- ۲۶.....استفاده از واکنش نف ۴-۱-۵-۲
- ۲۶.....افزایش دی آنیون ها ۵-۱-۵-۲
- ۲۷.....آلکیل دار شدن انولات ها ۶-۱-۵-۲
- ۲۸.....اکسایش فوران ۷-۱-۵-۲
- ۲۸.....الکترو اکسایش ۸-۱-۵-۲
- ۲۹.....واکنش های متفرقه ۲-۵-۲
- ۲۹.....اکسایش از طریق رادیکال آلکوکسی ۱-۲-۵-۲
- ۲۹.....حلقه افزائی هترو دیلز آلدز ۲-۲-۵-۲
- ۳۰.....حلقوی شدن اولفین با آغازگر کاتیونی ۳-۲-۵-۲

فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۳۲.....بحث و نتیجه گیری ۱-۳
- ۳۳.....مکانیسم پیشنهادی ۲-۳

فصل چهارم: بخش تجربی

- ۳۶.....فنیل فتالیمیدها ۱-۴
- ۳۶.....سننز اسپایرو [۴,۴] نونا-۳,۸-دی ان ها ۲-۴
- ۳۹.....مشخصات دستگاه های به کار رفته ۳-۴
- ۳۹.....اطلاعات طیفی ترکیبات ۲۷a-m ۴-۴

فصل اول

مقدمه

۱-۱- مقدمه

ترکیبات هتروسیکل محدوده استفاده وسیعی در میان انواع ترکیبات دارویی، دامپزشکی و شیمی گیاهی دارند. آنها به عنوان عوامل شفاف کننده نوری، ضد اکسایش، ضد خوردگی، افزودنی ها و بسیاری عوامل دیگر به کار می روند. به همین دلیل استفاده از روش های سنتزی مناسب برای تهیه ترکیبات هتروسیکل اهمیت ویژه ای دارد.

سنتز ایده آل، سنتزی است که در آن در کمترین مراحل ممکن، با بازده کلی خوب و با واکنشگرهای دوستدار محیط، فرآورده های مورد نظر به دست آیند. متغیرهای سنتزی که باید بهینه شوند عبارتند از: زمان، هزینه، بازده کلی، سادگی اجرا و ایمنی [۱]. از آنجائی که واکنش های چند جزئی^۱، واکنش-هایی تک ظرفی^۲ هستند و به دلیل انجام تبدیل های تک مرحله ای در آنها، به ایده سنتز ایده آل بسیار نزدیکند.

با توجه به کارایی استثنائی سنتزی و تنوع ساختار محصول با تغییر سیستماتیک ماده اولیه، واکنش-های چند جزئی در مقایسه با سایر روش های سنتزی اهمیت بیشتری پیدا کرده است [۲]. در این میان واکنش های چند جزئی بر پایه ایزوسیانیید به دلیل واکنش پذیری شگفت آور گروه عاملی ایزوسیانو موقعیت برجسته ای دارد.

۱-۲- واکنش های چند جزئی

واکنش هایی که در آن بیش از دو ماده اولیه واکنش داده و محصول تشکیل شده حاوی اکثر اتم-های ماده اولیه باشد، واکنش چند جزئی نامیده می شود. در واکنش چند جزئی توالی از واکنش ها به صورت پی در پی پیش می روند تا وقتی که در مرحله برگشت ناپذیر نهایی محصول به دام بیفتد [۳]. در واکنش های چند مرحله ای^۳ مواد اولیه به صورت همزمان و در یک مرحله واکنش نمی دهند، بلکه واکنش طی چند مرحله و مطابق برنامه انجام می-

۱ -Multicomponent reactions

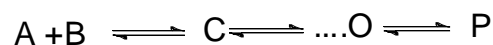
۲ -One-pot

۳ -Multistep reaction

شود. در سنتز چندمرحله ای پیچیدگی انجام کار با توجه به تعداد مراحل افزایش می یابد. به تناسب افزایش مراحل، در فرایندهای جداسازی و خالص سازی مانند متبلور کردن، تقطیر، استخراج و کروماتوگرافی با مشکل مواجه می شویم. در حالی که محصول موردنظر را می توان با استفاده از واکنش تک ظرفی و از ترکیب سه یا چند ماده اولیه به دست آورد. به همین دلیل واکنش های چندجزئی امروزه توجه بسیاری از شیمی دانان را به خود جلب کرده است.

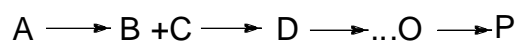
۱-۳- طبقه بندی واکنش های چندجزئی

عموماً □ طرح های طبقه بندی متفاوتی مطابق با مکانیسم واکنش، اجزای درگیر و تنوع محصولات وجود دارد. این دسته بندی ها ایده آل سازی است و بسیاری از واکنش ها را نمی توان در یک دسته طبقه بندی کرد. یکی از این طرح های طبقه بندی به شرح زیر است [۲]:
دسته اول: مواد اولیه و محصولات در حال تعادل هستند و در اغلب موارد محصول به صورت مخلوط با حدواسط یا ماده اولیه تولید می شود و جداسازی آن مشکل است. در حالت های مختلف تعادل بازده از صفر تا ۱۰۰ امکان پذیر است. در این دسته احتمال واکنش های جانبی منجر به تولید ناخالصی های بیشتر می شود.



دسته دوم: واکنش های اولیه در حال تعادل هستند و واکنش آخری برگشت ناپذیر است. مزیت این دسته آن است که به دلیل برگشت ناپذیر بودن مرحله آخر تعادل نهایی به طرف محصول جا به جا می شود. این مرحله برگشت ناپذیر نتیجه واکنش های به شدت گرمازا مانند بسته شدن حلقه یا آروماتیک شدن است.

دسته سوم: این دسته شامل توالی واکنش های برگشت ناپذیر است که اغلب در شیمی رخ نمی-دهند. واکنش های جانبی در این دسته حذف شده اند.

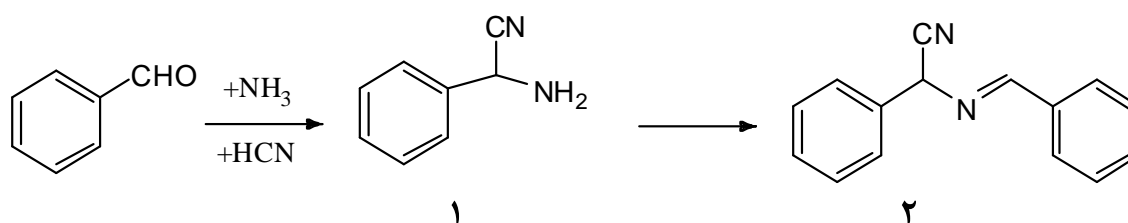


۴-۱ - تاریخچه واکنش های چندجزئی

اولین بار در سال ۱۸۳۸، لارنت^۱ و گرهارد^۲ واکنش روغن بادام تلخ و آمونیاک را انجام دادند و موفق به جداسازی محصول با انحلال پذیری کم شدند [۴]. این محصول در اثر واکنش چندجزئی تشکیل شده بود.

در سال ۱۸۵۰ سنتز α -آمینو اسید از طریق α -آمینو سیانید توسط استرکر^۳ (طرح ۱) گزارش شد [۵]. در این واکنش هیدروسینامیک اسید به همراه بنزالدئید با آمونیاک واکنش داده و آمینوبنزیل سیانید^۱ را تولید می کند، که باز شیف آن به همراه بنزالدئید، بنزوئیل آزوتید^۲ نام دارد

سنتز استرکر:



طرح ۱

۴،۱- دی هیدروپیریدین ها در سال ۱۸۸۲ توسط هانتس^۴ (طرح ۲) و از طریق واکنش چهارجزئی سنتز شد [۶]. اجزای این واکنش عبارتند از: آمونیاک، آلدئید و استو استیک استر.

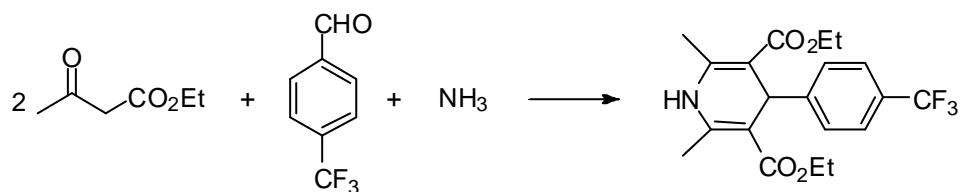
۱-Laurent

۲-Gerhardt

۳-Strecker

۴-Hantzsch

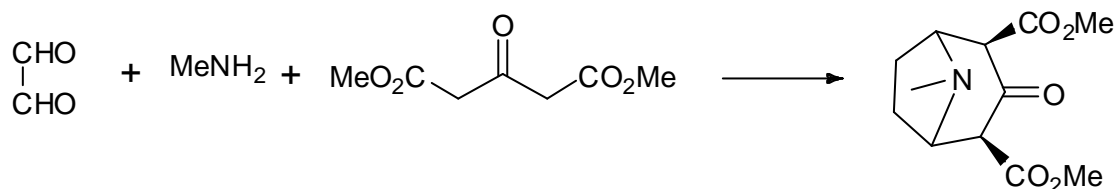
سنتز هانش:



طرح ۲

سنتز رایبِنسون^۱ (طرح ۳)، اولین کاربرد مهم واکنش چندجزئی در سنتز ترکیبات طبیعی است. رایبِنسون در سال ۱۹۱۷ با استفاده از سوکسینیک دی آلدئید، متیل آمین و دی متیل استون دی-کربوکسیلات، آلکالوئید تروپینون^۲ را سنتز کرد [۷].

سنتز رایبِنسون:



۳

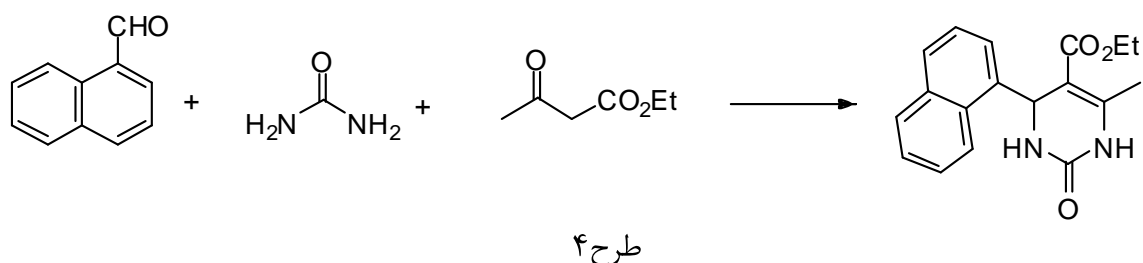
طرح ۳

در سال ۱۸۹۱ واکنش چند جزئی بیجینلی^۳ (طرح ۴) با استفاده از اوره، استو استیک استر و ۱-نفتالدئید گزارش شد [۸].

۱ -Robinson

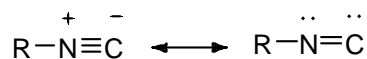
۲ -tropinone

۳ -Biginelli



۱-۵-ایزوسیانیدها

ایزوسیانیدها ترکیباتی با گروه عاملی جالب هستند و سابقاً □ به عنوان ایزو نیتریل ها شناخته می- شدند. ساختار ظرفیتی غیرمعمول و واکنش پذیری آنها نزدیک به ۱۵۰ سال مورد بحث بود. ایزوسیانیدها تنها طبقه ای از ترکیبات آلی پایدار با کربن دو ظرفیتی هستند و در حالت پایه به دو فرم رزونانسی وجود دارند (طرح ۵)، که فرم ۴ ارجح است [۹].



۴

طرح ۵

هزاران ترکیب طبیعی دارای گروه ایزوسیانو شناسایی شده اند که دارای خواص ضدقارچ^۱، آنتی- بیوتیک، حشره کش^۲، ضدکرم^۳، آنتی تومور^۴ هستند و این در حالی است که این ترکیبات سمیت بسیار کمی برای حیوانات خونگرم دارند [۱۰].

تمام ایزوسیانیدهای موجود فرار هستند و بوی شدید و نامطبوعی دارند. هرچند ایزوسیانیدهای با جرم مولکولی بالا اغلب جامد و بدون بو هستند. بوی ایزوسیانید یادآور بوی کنگرفرنگی^۵ و فسفر به طور

۱ -Fungicidal

۲ -Insecticidal

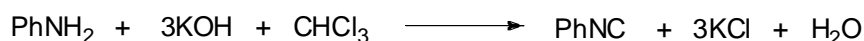
۳ -Acaricidal

۴ -Antineoplastic

۵ -artichoke

همزمان است [۱۱]. تنفس طولانی مدت ایزوسیانید شدت رویای شبانه را افزایش می دهد. ایزوسیانید اولین بار توسط لایک^۱ در سال ۱۸۵۹ سنتز شد [۱۲]. وی گمان می کرد ترکیب سنتز شده نیتریل است و تلاش می کرد از طریق هیدرولیز آن را به کربوکسیلیک اسید تبدیل کند. ولی به جای آن فرمامید به دست می آورد.

هافمن^۲ در سال ۱۸۶۷ روش جدیدی برای تهیه ایزوسیانید از واکنش آمین نوع اول، پتاس و کلروفرم پیشنهاد کرد (طرح ۶) [۱۳]. تمام روش های شناخته شده برای سنتز ایزوسیانید تا آن زمان پیچیده و با بازده کم بودند. از طرفی به دلیل ماهیت ایزومری ایزوسیانید و نیتریل، جداسازی ایزوسیانیدها مشکل بود.



طرح ۶

به دلیل مشکلات تهیه و بوی بد، شیمی ایزوسیانید به مدت ۱۰۰ سال به صورت کم و پراکنده مورد بررسی قرار گرفت. در ۱۰۰ سال ابتدایی فقط ۱۲ ایزوسیانید شناخته شده بود، در حالی که تا سال ۱۹۷۱ این تعداد به ۳۲۵ افزایش یافت.

یکی از خصوصیات سنتزی مهم ایزوسیانیدها این است که با نوکلئوفیل و الکتروفیل از یک اتم واکنش می دهد و هیچ محدودیتی در انتخاب نوکلئوفیل و الکتروفیل وجود ندارد.

۱ -Lieke

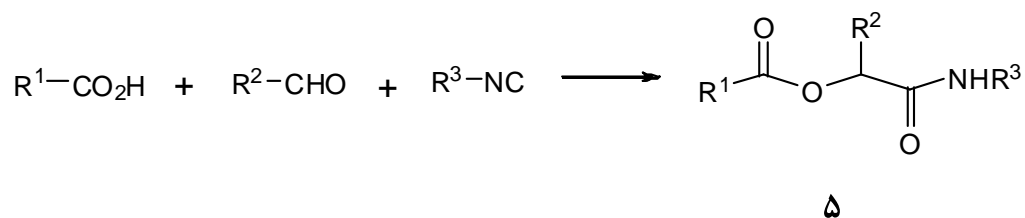
۲ -Hoffmann

۱-۶- واکنش های چندجزئی برپایه ایزوسیانیدها

یکی از مهمترین واکنش های چندجزئی، واکنش های چندجزئی برپایه ایزوسیانید (IMCR)^۱ است. پتانسیل ایزوسیانید برای انجام واکنش چندجزئی به دلیل تنوع فرآیندهای تشکیل پیوند موجود، پایداری گروه عاملی و درجه بالای فضا، جهت و شیمی گزینی است.

موقعیت برجسته IMCR به دلیل واکنش پذیری جالب گروه عاملی ایزوسیانید است. اولین IMCR در سال ۱۹۲۱ توسط پاسرینی^۲ مطرح شد [۱۴].

واکنش پاسرینی شامل واکنش کلاسیک بین ترکیبات کربونیل دار و ایزوسیانید است که در یک مرحله α -آسیلوکسی کربوکسامید **۵** را تولید می کند. از آنجائی که α -آسیلوکسی کربوکسامید در ترکیبات طبیعی دارویی وجود دارد، در نتیجه واکنش پاسرینی برای سنتز این دسته از ترکیبات مورد استفاده قرار می گیرد (طرح ۷).

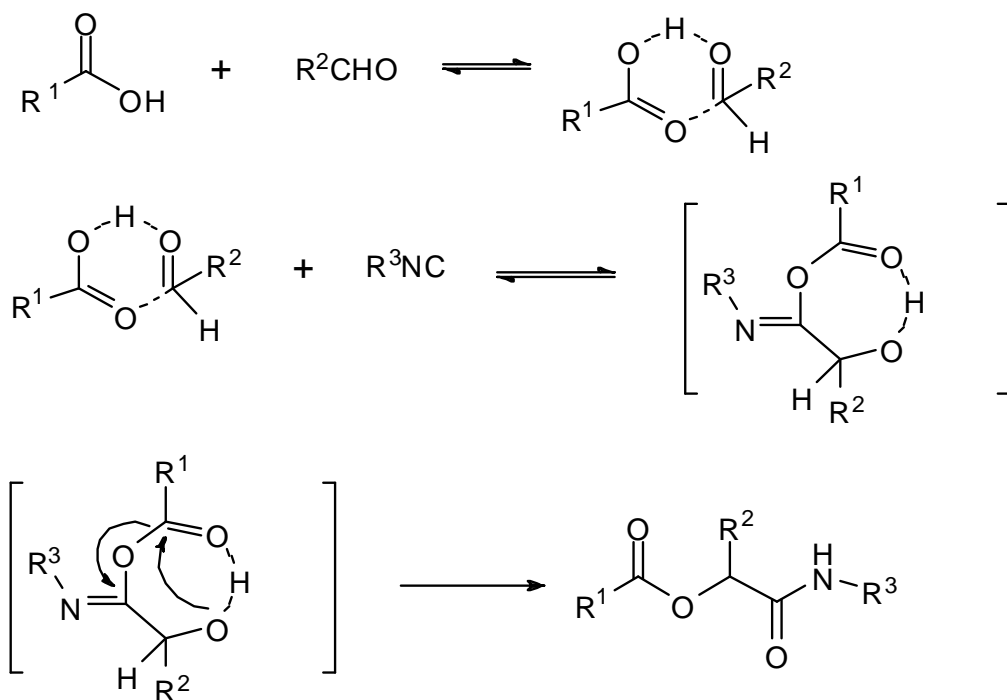


طرح ۷

مکانیسم واکنش (طرح ۸) شامل تشکیل محصول افزایشی بین اسید و آلدئید است، در مرحله بعد افزایش α کربن کربونیل (الکتروفیل) و اتم اکسیژن نوکلئوفیل به کربن ایزوسیانید و تشکیل حدواسط حلقوی را خواهیم داشت. و در نهایت نوآرایی درون مولکولی به صورت ترانس آسیلاسیون α -آسیلوکسی کربوکسامید پایدار را تولید می کند.

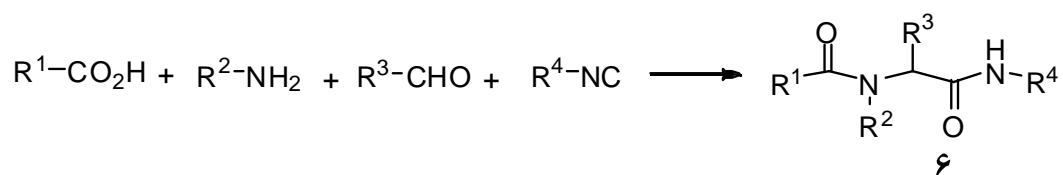
^۱ -Isocyanide-based multicomponent reactions

^۲ -Passerini



طرح ۸

یوگی^۱ در سال ۱۹۵۹ واکنش چهارجزئی مهمی را گزارش داد [۱۵]. باز شیف با نوکلئوفیل و ایزو-سیانید وارد واکنش شده و در نهایت متحمل نوآرایی مام^۲ [۱۶] می شود (طرح ۹).

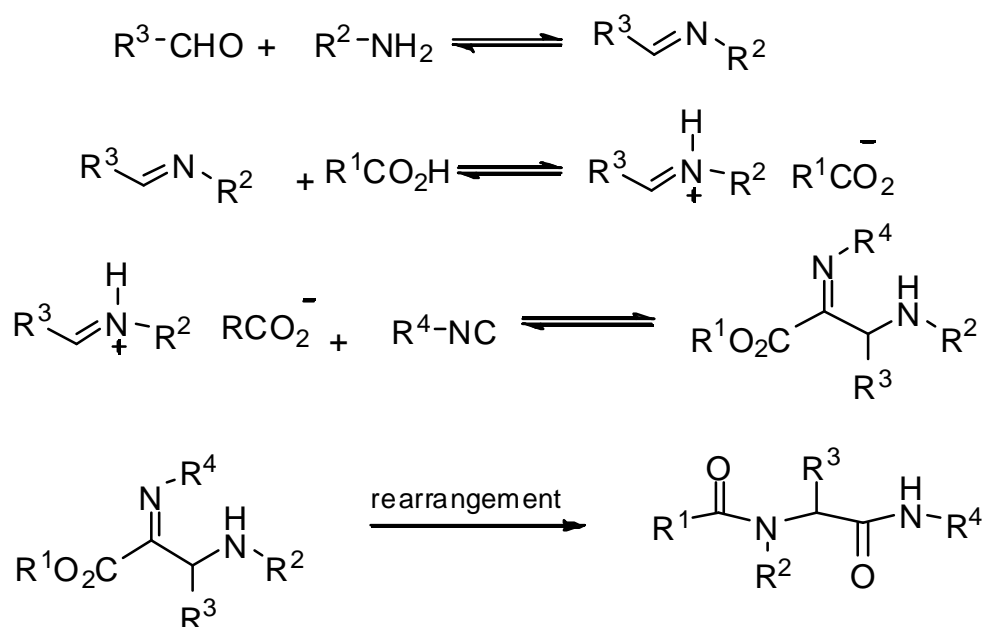


طرح ۹

در مرحله اول آلدهید و آمین متراکم شده و تولید ایمین می کنند. اسید اتم نیتروژن را پروتونه کرده و منجر به افزایش خصلت الکتروفیلی پیوند کربن-نیتروژن می شود. یون ایمینیم (الکتروفیل) و آنیون اسید به اتم کربن ایزوسیانید اضافه می شود و در نهایت با انجام نوآرایی مام، محصول پایدار- α -آسیل آمینوآمید^۶ را تولید می کند (طرح ۱۰).

۱ -Ugi

۲ -Mumm

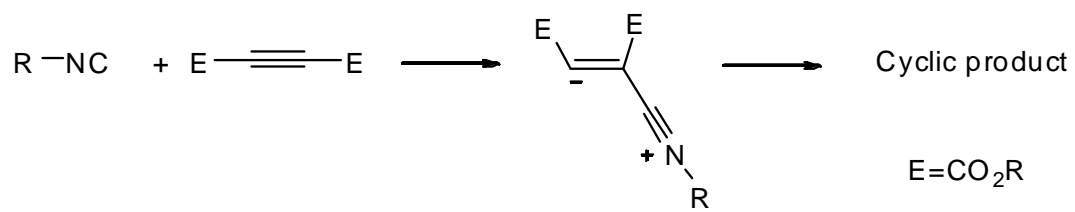


طرح ۱۰

امروزه اغلب واکنش های چندجزئی که با ایزوسیانیید انجام می شود، به واکنش یوگی و پاسرینی ارتباط دارد. در حقیقت تعداد زیادی از واکنش های متفاوت که هم اکنون در دسترس هستند، روی این دو واکنش چند جزئی یا ترکیب آن ها با دیگر واکنش ها استوارند.

۱-۷- واکنش چندجزئی بر پایه ایزوسیانیید و استرهای استیلنی کم الکترون

در سال ۱۹۶۹ وینتر فیلد^۱ واکنش ایزوسیانیید و ترکیبات استیلنی را مطرح کرد [۱۷]. در واکنش کاربن های نوکلئوفیل با دی متیل استیلن دی کربوکسیلات احتمال تشکیل حدواسط ۱،۳ و ۱،۵- دو قطبی وجود دارد. سپس یون دو قطبی تشکیل شده ۷، متحمل واکنش حلقه افزائی می شود و محصول حلقوی به دست می آید (طرح ۱۱).



γ

طرح ۱۱

فصل دوم

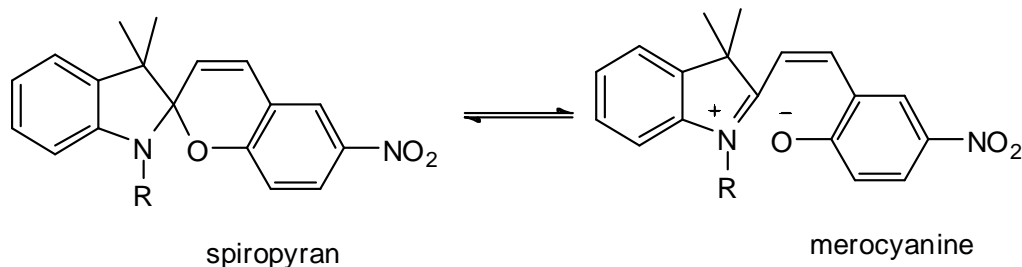
ترکیبات اسپایرو

۲-۱- ترکیبات اسپایرو

در سال ۱۹۰۰ بایر^۱ اولین ترکیب اسپیران را به صورت هیدروکربن بی سیکلو متصل از طریق یک اتم کربن سنتز کرد. برای توصیف این خانواده از هیدروکربن ها از اصطلاح حلقه های اسپایرو استفاده می کنیم. به دلیل ماهیت تتراهدرال کربن اسپایرو، صفحه های دو حلقه بر هم عمودند. ترکیب های اسپایرو به دلیل جنبه های ساختاری و کنفورماسیونی ویژه، در سیستم های بیولوژیکی اهمیت دارند. ماهیت نامتقارن مولکول که به دلیل وجود کربن اسپایرو کایرال است، یکی از مهمترین معیارهای فعالیت بیولوژیکی است. حضور ساختار اسپایرو در ترکیبات طبیعی که از لحاظ فضایی تحت فشار هستند، به اهمیت تحقیق در مورد این دسته از ترکیبات می افزاید [۱۸].

۲-۲- اهمیت ترکیبات اسپایرو آمینال

در سال ۱۹۵۲ فیشر^۲ و هیرشبرگ^۳ واکنش فوتوکرومیک اسپایروپیران ها را کشف کردند [۱۹]. کاربردهای متعددی بر اساس رنگ برگشت پذیر و تغییرات دیگر در خواص شیمیایی و فیزیکی پیشنهاد شد و برای اسپایروپیران های فوتوکرومیک مورد بررسی قرار گرفت. به عنوان مثال اسپایرو پیران به دلیل فشار فضایی با آنالوگ های غیراسپایرو به حال تعادل در آمده و پدیده های فوتوشیمیایی مختلفی را نشان می دهد (طرح ۱۲).



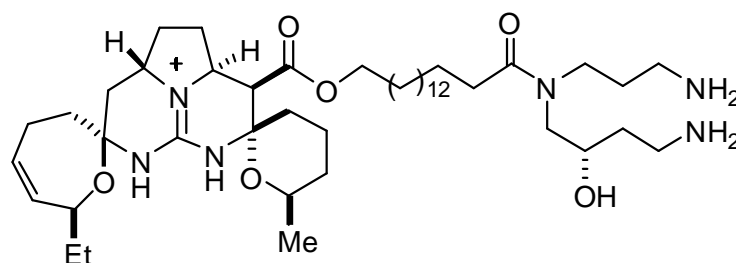
۱ -Bayer

۲ -Fischer

۳ -Hirshberg

طرح ۱۲

کاربردهای مرتبط بر اساس تعادل برگشت پذیر در مواد فوتوکرومیک عبارتند از: ۱- پرتوسنجی^۱
۲-نمایش^۲ ۳- فیلترها و لنزهای با دانسیته نوری متغیر شامل عینک های محافظ چشم [۲۰].
به منظور ایجاد روش های معالجه جدید و توضیح فرآیندهای سلولی کشف مولکول های فعال
بیولوژیکی حیاتی است. بیش از ۶۰٪ داروهای تأیید شده در سال های اخیر از ترکیبات طبیعی سنتز
شده اند. اهمیت ترکیبات طبیعی به تنوع ساختاری آن ها نسبت داده می شود. از جمله این ترکیبات
آلکالوئیدها هستند که در میان آن ها گوانیدین های چند حلقه ای وجود دارد. مولکول های شامل
گوانیدین فعالیت بیولوژیکی زیادی دارند و علت هم شرکت گوانیدین در برهمکنش های غیر-
کووالانسی است. ترکیب زیر کرامبسیدین^۳ ۸ نام دارد و به عنوان ضد تومور به کار می رود [۲۱].



۸

در نوامبر ۱۹۹۵، ۸ نفر در هلند به خاطر مصرف مایتیلوس ادولیس^۴ مسموم شدند. این نرم تن در
ایرلند پرورش داده می شد. علت این مسمومیت آزااسپیراسیدها^۵ ۹ بود و سندرم مسموم کنندگی آن
AZP^۵ نام دارد [۲۲]. این مواد گروه جدیدی از متابولیت های دریایی هستند، که به عوامل سمی
شناخته شده قبلی ارتباط ندارد.

۱ -Actinometry

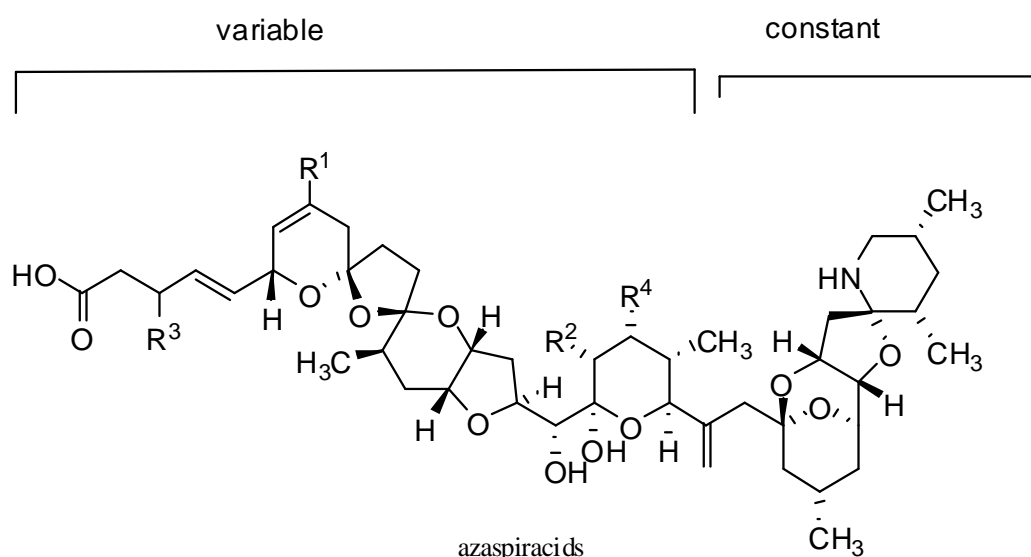
۲ -Displays

۳ -Crambesidin

۴ -Mytilus edulis

۵ -Azaspiracid poisoning syndrome

یکی از نمونه های اصلی این طبقه جدید از سم های دریایی Aza-1 است که توسط یاسوموتو^۱ و همکاران در سال ۱۹۹۸ گزارش شد [۲۳]. Aza-1 در پلانکتون های دریایی یافت شده و به عنوان منبع بیوژنی اولیه سم های آزا اسپیراسید معرفی می شوند [۲۴]. این ترکیب ساختار پیچیده هشت یا نه حلقه ای دارد. مشخصات ساختاری آن عبارتست از: ۱- C₆-C₁₇ بیس اسپایروکتال فیوز شده به تترا هیدروفوران C₁₇-C₂₀ ۲- C₃₃-C₄₀ حلقه آزا اسپایرو فیوز شده به C₂₈-C₄₀ ۲،۹- دی اکسای سیکلو [۱،۳،۳] نونان. این ترکیبات به میزان ۰/۲ mg/kg برای موش ها خصلت کشندگی دارند و اساس بیولوژیکی سمیت آن ها هنوز مشخص نیست [۲۵].



۹

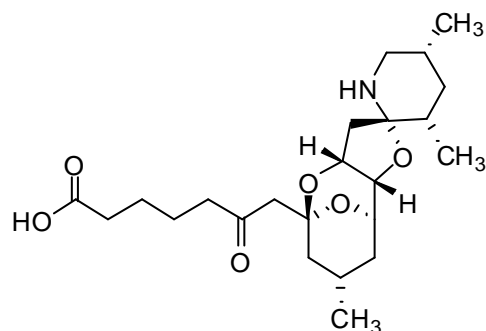
همانطور که در شکل مشاهده می شود قسمت ثابت آزا اسپیراسیدها شامل حلقه اسپایرو آمینال است، که آن را هاپتن^۲ ۱۰ می نامند

۱- Yasumoto

۲- Hapten

هاپتن ها مولکول های کوچکی هستند که وقتی به مولکول حامل متصل شوند، منجر به پاسخ ایمنی می شوند. مولکول حامل به تنهایی قادر به ایجاد پاسخ ایمنی نخواهد بود. اغلب مولکول های بزرگ، عوامل عفونی و مواد خارجی نامحلول منجر به پاسخ ایمنی در بدن می شوند. هنگامی که بدن آنتی-بادی را در برابر محصول افزایشی هاپتن- پروتئین تولید می کند مولکول کوچک هاپتن به آنتی بادی متصل می شود ولی این کار منجر به پاسخ ایمنی نمی شود و محصول افزایشی مسئول این کار است. مولکول هاپتن به وسیله جلوگیری از اتصال محصول افزایشی به آنتی بادی منجر به توقف پاسخ ایمنی می شود.

با استفاده از سنتز هاپتن و اتصال آن به مولکول حامل می توان آنتی بادی بر ضد سم های طبیعی تولید کرد [۲۶].



۱۰

برای روشن شدن مکانیسم مولکولی AZP در انسان ها بررسی سنتز آزااسپیراسیدها اهمیت زیادی دارد. اولین بررسی روی سنتز آزااسپیراسیدها توسط نیکلاو^۱ در سال ۲۰۰۴ انجام شد [۲۷]. و از آن روز مطالعات سنتزی در این زمینه افزایش یافته است. در اینجا به بررسی قسمتی از سنتز این مواد که شامل تهیه حلقه اسپایروآمینال است، می پردازیم.