

---

## فصل اول

مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین

## فصل اول

### مقدمه و مروری بر پژوهش‌های پیشین

#### ۱-۱- مقدمه

در این فصل به بررسی واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی بر روی کربن ( $sp^2$ )، بررسی سنتز مالیمیدها، مروری بر نقش آمین‌ها به عنوان هسته‌دوست در واکنش‌های آلی، بررسی شیمی انامینون-ها و روش‌های سنتز این مواد می‌پردازیم.

#### ۱-۲- واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی بر روی کربن $sp^2$

جایگزینی هسته‌دوستی روی کربن از نظر سنتزی کاربردهای فراوان دارد و شیمی‌دانان آلی جزئیات مکانیسم آن‌ها را به‌طور ویژه مورد مطالعه و بررسی قرار داده‌اند. یک تفسیر مکانیسمی منسجم برای اولین بار توسط سی. کی. اینگولد<sup>۱</sup> و ای. دی. هیوز<sup>۲</sup> در سال ۱۹۶۹ و در انگلستان ارائه شد. مطالعات آن‌ها بستری برای شناخت کنونی ما از این فرایند فراهم آورده است [۱]. واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی بر روی کربن  $sp^3$  ممکن است شامل چند ترکیب متفاوت از گونه‌های باردار و

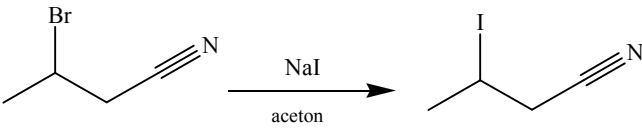
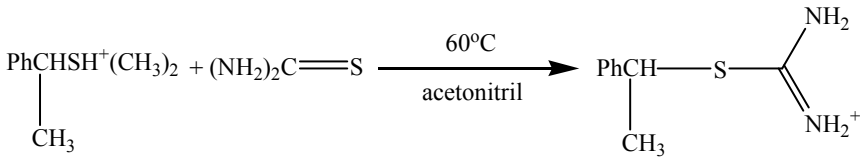
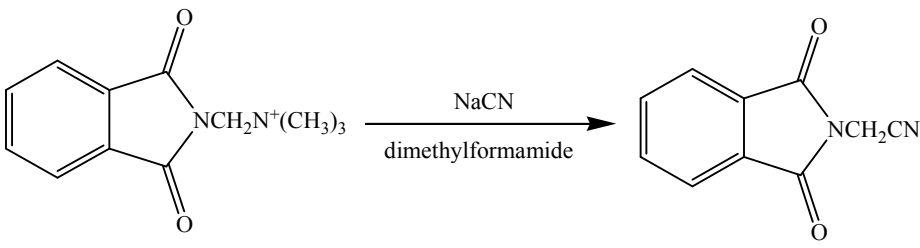
---

<sup>1</sup> C. K. Ingold

<sup>2</sup> E. D. Hughes

فاقد بار به عنوان واکنش‌دهنده باشند. معادلات ارائه شده در زیر چهار نوع بار متداول موجود در واکنش‌دهنده‌ها را در واکنش جانشینی هسته‌دوستی بر روی کربن  $sp^3$  نشان می‌دهد.

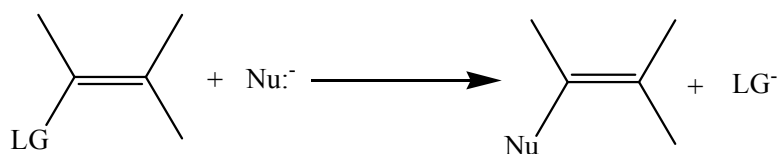
جدول ۱-۱: نمونه واکنش‌های جایگزینی هسته‌دوستی بر روی کربن  $sp^3$

ردیف	واکنش	مرجع
۱	(الف) سابستریت خنثی + هسته‌دوست خنثی $RX + Y: \longrightarrow RY^+ + X:$ $CH_3CH_2I + (CH_3CH_2CH_2CH_2)_3P: \xrightarrow{\text{acetone}} (CH_3CH_2CH_2CH_2)_3P^+CH_2CH_3I^-$	[۲]
۲	(ب) سابستریت خنثی + هسته‌دوست آنیونی $RX + Y:^- \longrightarrow RY + X:^-$ 	[۳]
۳	(پ) سابستریت کاتیونی + هسته‌دوست خنثی $RX^+ + Y: \longrightarrow RY^+ + X:$ 	[۴]
۴	(ت) سابستریت کاتیونی + هسته‌دوست آنیونی $RX^+ + Y:^- \longrightarrow RY + X$ 	[۵]

همانگونه که می‌دانیم موارد حدی این نوع از واکنش‌ها شامل دو مکانیسم  $S_N1$  و  $S_N2$  می‌باشد

که در منابع مختلف مورد بحث قرار گرفته‌اند [۶].

یکی دیگر از انواع واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی، واکنش روی کربن وینیلی  $sp^2$  است [۷]. از آنجایی که در این پروژه، نوع واکنش انجام شده، واکنش جانشینی هسته‌دوستی روی کربن  $sp^2$  است، جزئیات بیشتری از مکانیسم انجام این واکنش‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. شمای کلی این واکنش مطابق شکل زیر است:

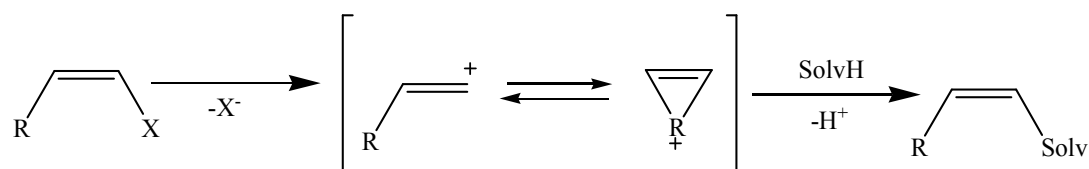


بسته به ساختار ماده اولیه، گروه ترک کننده، هسته دوست و یا حلال، واکنش می‌تواند توسط مکانیسم‌های متفاوتی پیشرفت کند [۸].

در سال ۱۹۸۹ برناسکونی<sup>۱</sup> و همکارانش توانستند سیستمی را به کار بگیرند که اجازه می‌داد به طور مستقیم حدواسط‌ها را از طریق اسپکتروسکوپی UV مشاهده کنند [۹].

مطالعات سیستماتیک بر روی واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی وینیلی برای اولین بار توسط شیمی‌دانان ایتالیایی (مودنا<sup>۲</sup> و همکارانش) در حدود ۴۰ سال پیش انجام شد. مشابه با واکنش‌های  $S_N1$  و  $S_N2$  در آلکیل هالیدها، جانشینی هسته‌دوستی روی کربن وینیلی می‌تواند به دو طریق تک مولکولی و دو مولکولی (با حدواسط کربانیونی) انجام شود [۱۰]. مکانیسم انجام این دو نوع واکنش به شکل زیر است:

۱- مکانیسم تک مولکولی:

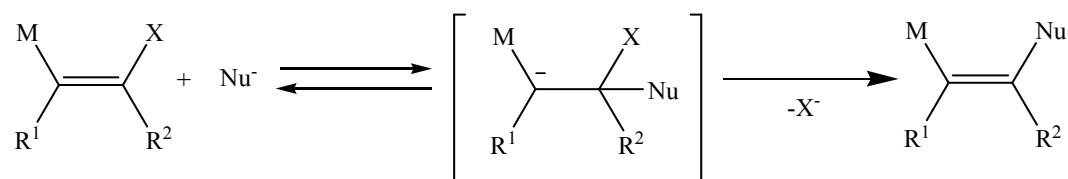


SolvH = حلال پروتیک

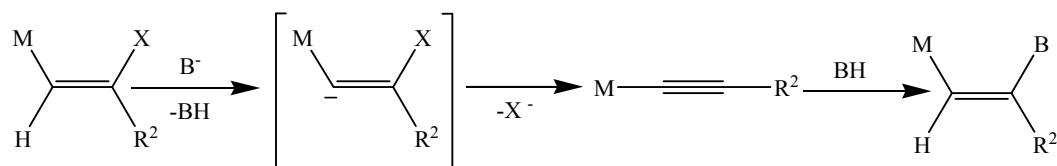
<sup>1</sup> Bernasconi

<sup>2</sup> Modena

## ۲- مکانیسم دو مولکولی:



این مکانیسم زمانی غالب است که (M) گروه الکترون کشنده باشد. اگر در این واکنش  $\text{R}^1 = \text{H}$  باشد جانشینی می تواند تحت تاثیر بازهای قوی از طریق مکانیزم E1cB انجام شود.



واکنش‌هایی با مکانیسم تک مولکولی به طور کامل در منابع مختلف مورد تحقیق قرار گرفته‌اند و در این پروژه به آن‌ها پرداخته نمی‌شود. واکنش‌های دسته دوم را به اختصار واکنش‌های  $\text{S}_{\text{N}}\text{Vin}$  می‌نامند. تفاوتی که بین واکنش‌های  $\text{S}_{\text{N}}\text{Vin}$  و  $\text{S}_{\text{N}}2$  وجود دارد این است که در واکنش‌های  $\text{S}_{\text{N}}2$  مرحله‌ای که در آن پیوند با نوکلئوفیل در حال تشکیل شدن است و پیوند با گروه ترک کننده در حال شکسته شدن، به طور کاملاً هم‌زمان صورت می‌گیرد، و این امکان که مرحله تشکیل پیوند به طور محسوسی سریعتر از مرحله شکستن پیوند باشد، وجود ندارد، در حالی که در واکنش‌های  $\text{S}_{\text{N}}\text{Vin}$  مرحله تشکیل پیوند با نوکلئوفیل، که منجر به ایجاد حدواسط آنیونی پایدار می‌شود، به عنوان مرحله تعیین کننده سرعت، بر مرحله شکسته شدن پیوند با گروه ترک کننده غالب است. در نتیجه اثر قابل توجه گروه ترک کننده روی سرعت جانشینی در واکنش‌های  $\text{S}_{\text{N}}\text{Vin}$  وجود ندارد [۱۱]. تفاوت دیگر این دو نوع واکنش در نوع برهم‌کنش اوربیتال‌ها در حین جانشینی، یعنی برهم‌کنش هسته‌دوست با ماده اولیه

الکترون دوست است. بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده از الکترون<sup>۱</sup> مربوط به هسته دوست با پایین ترین اوربیتال مولکولی خالی از الکترون<sup>۲</sup> مربوط به ماده اولیه برهم کنش می کند. در واکنش-های S<sub>N</sub>2، اوربیتال LUMO ماده اولیه در واقع اوربیتال  $\sigma^*$  پیوند بین اتم کربن و گروه ترک کننده است. در این حالت، تشکیل و شکست پیوند در طول یک محور رخ می دهد. در واکنش های S<sub>N</sub>Vin، اوربیتال LUMO ماده اولیه در واقع اوربیتال  $\pi^*$  است که در صفحه عمود بر پیوند مولکول با گروه ترک کننده قرار گرفته است [۱۲]. واکنش های S<sub>N</sub>Vin از این نظر جالب توجه اند که مشابه واکنش افزایش مایکل عمل می کنند و مرحله اول، یعنی افزایش نوکلئوفیل به پیوند دوگانه و تشکیل کربانیون، در هر دو نوع واکنش مشابه است [۱۳].

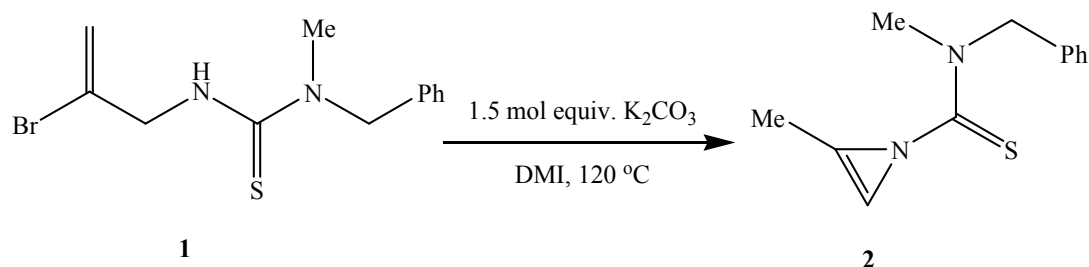
واکنش افزایش- حذف یک هسته دوست (به طور مثال:  $\text{NH}_2\text{R}$  ،  $\text{Cl}^-$  ،  $\text{RS}^-$ ) به یک پیوند دوگانه کربن-کربن در واقع یک فرایند فریبنده است زیرا در ظاهر، واکنش بین دو گونه هسته دوست رخ می دهد [۱۴]. دانسیته الکترون های  $\pi$  که روی پیوند دوگانه کربن-کربن وجود دارد یک محل واکنش-پذیر را روی اسکلت هیدروکربنی تشکیل داده است. وجود گروه های الکترون کشنده روی پیوند دوگانه به طور مؤثری خاصیت الکترون دوستی آن را افزایش داده و حمله ی هسته دوست را آسان تر می کند [۱۵].

اگرچه واکنش های جانشینی هسته دوستی در کربن  $\text{sp}^2$  وینیلی در هالیدهای وینیلی غیرفعال به ندرت رخ می دهد، ولی اخیراً چند مثال در این مورد گزارش شده است. به طور مثال ۲-بروموآلیل-آمین ها در یک واکنش حلقوی شدن به آزرین ها تبدیل می شوند. ساختار محصول این واکنش نشان می دهد که گروه آمینی از سمت عقب پیوند کربن-برم به آن نزدیک می شود [۱۶].

---

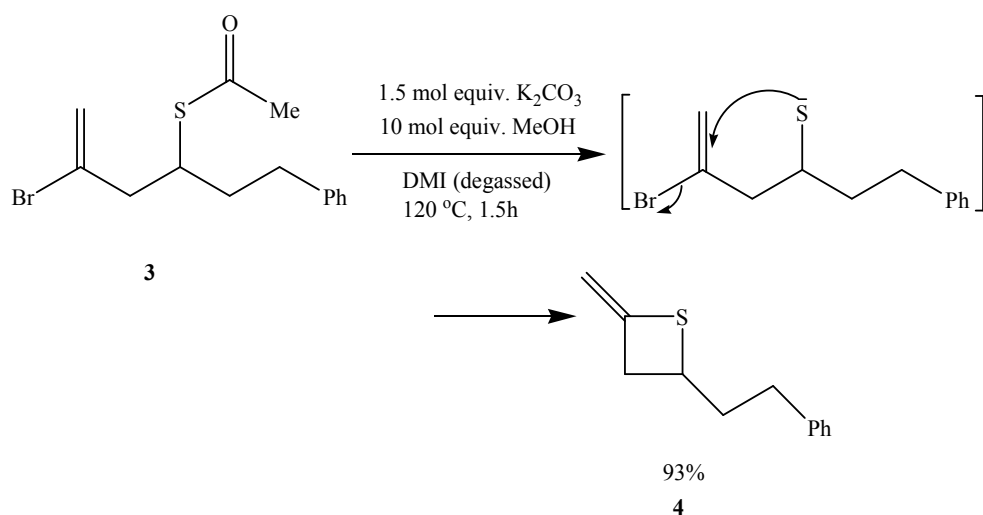
<sup>1</sup> HOMO

<sup>2</sup> LUMO



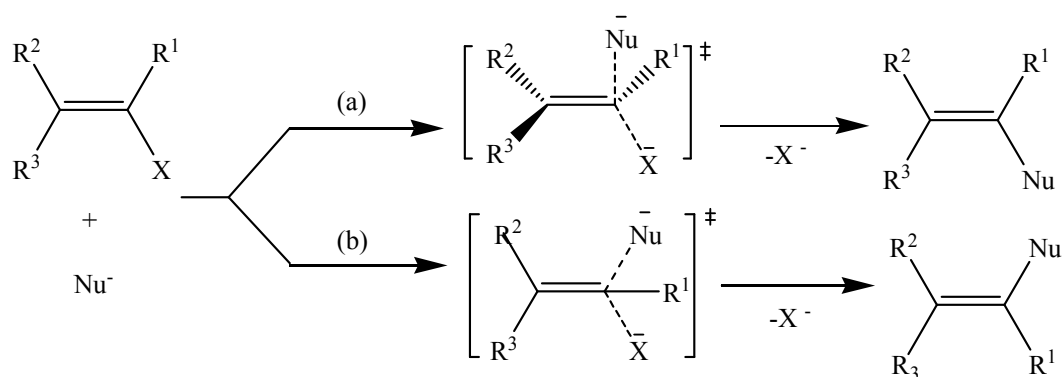
(DMI = N,N-dimethylimidazolidinone)

اشیای<sup>۱</sup> و همکارانش یک واکنش جانشینی درون مولکولی وینیلی را در نمک‌های یدونیوم وینیلی پایه‌گذاری کرده‌اند که در آن محصولاتی با وارونگی در شیمی فضایی ایجاد می‌شوند [۱۷]. همچنین واکنش‌های جانشینی هسته دوستی درون مولکولی هالوآلکن‌های غیرفعالی که دارای یک بخش الکلی، سولفونامیدی، متینی فعال و تیولی درون مولکولی هستند، منجر به ایجاد ترکیبات حلقوی ۴ یا ۵ عضوی در مجاورت باز می‌شود [۱۸]. جانشینی درون مولکولی توسط استخلاف درونی تیول منحصراً ترکیبات حلقوی ۴ عضوی ایجاد می‌کند. به طور مثال، حلقه‌ی ۴ عضوی زیر از واکنش حلقوی شدن S-استیل-۳-برومو-۳-آلکن تیول ایجاد می‌شود [۱۹].



<sup>1</sup> Ochiai

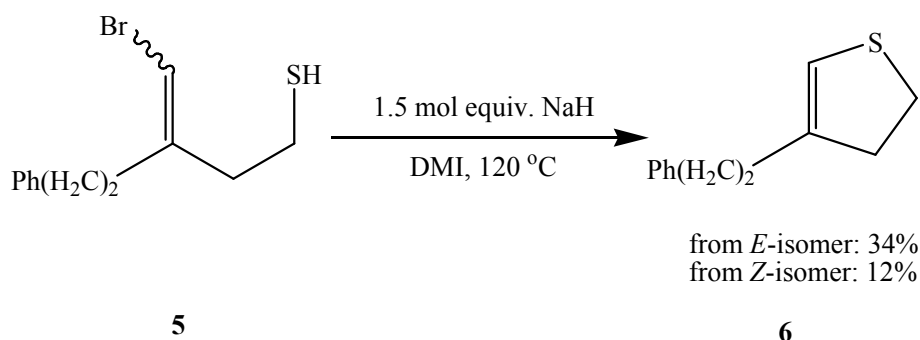
مکانیسم واکنش‌های  $S_NV_{in}$  را بر اساس برهم کنش اوربیتالی به دو دسته تقسیم می‌کنند، که به اختصار مکانیسم‌های  $S_NV\sigma$  و  $S_NV\pi$  نامیده می‌شوند [۲۰]. در مکانیسم  $S_NV\pi$ ، یک هسته دوست با اوربیتال  $\pi^*$  کربن وینیلی برهم کنش می‌کند و یک محصول جانشینی با ابقای پیکربندی می‌دهد (مسیر a). در مکانیسم  $S_NV\sigma$ ، یک هسته دوست به اوربیتال  $\sigma^*$  پیوند C-X حمله می‌کند و جانشینی با وارونگی در پیکربندی رخ می‌دهد (مسیر b) [۲۱].



محاسبات تئوری که توسط گلوخوتسف<sup>۱</sup> انجام شده است، امکان انجام مکانیسم‌های  $S_NV\pi$  و  $S_NV\sigma$  را در کربن‌های وینیلی غیر فعال نشان می‌دهد. بالا بودن انرژی‌های فعال‌سازی هر دو نوع واکنش از طریق مطالعات تئوری تخمین زده شده است و این مطلب نشان می‌دهد که واکنش جانشینی هسته‌دوستی وینیلی تحت شرایط ملایم به سختی انجام می‌شود [۲۲]. در واکنش حلقوی شدن زیر که توسط تیول به صورت درون مولکولی انجام می‌شود، هر دو ایزومر  $Z$  و  $E$  علی‌رغم بازده پایین محصول وارد واکنش می‌شوند [۲۳].

<sup>1</sup>Glukhovtsev



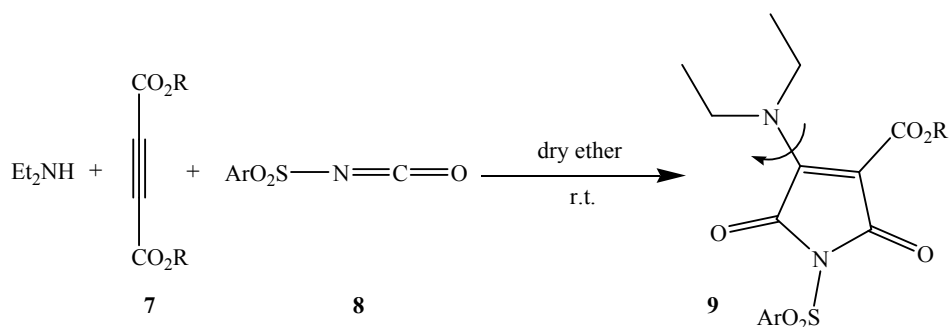


### ۱-۳- مقدمه‌ای بر مالیمیدها و روش‌های سنتز این مواد

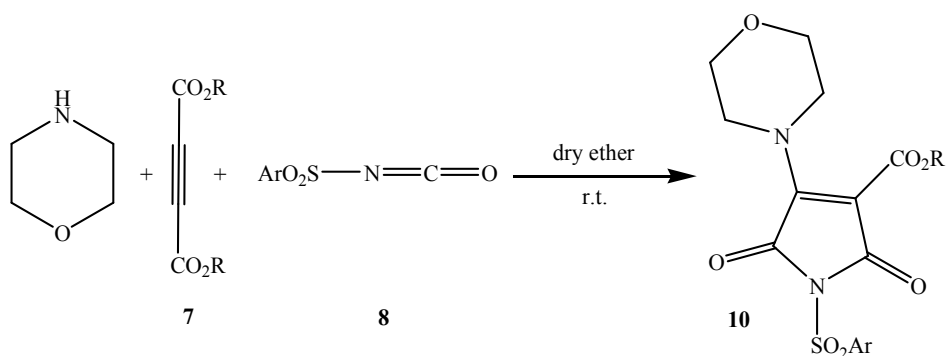
در سال‌های اخیر مالیمیدهای *N*-استخلافی و ۵-یلیدن-پیرول-۲(۵H)-اون‌ها مورد توجه بسیار زیادی قرار گرفته‌اند. این مواد به علت داشتن خاصیت فلورسنت، به عنوان واکنشگر برای نشان‌دار کردن پروتئین‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۴]. مالیمیدهای دارای استخلاف در ناحیه‌ی ۳ و ۴، مولکول‌های مناسبی برای شرکت در واکنش‌های جهت‌گزین هستند [۲۶ و ۲۵]. مالیمیدهای جوش خورده یا دارای گروه عاملی از نظر سنتزی حدواسط‌های بسیار مناسبی برای ایجاد مشتقات پیریدازین جوش خورده یا چند حلقه‌ای محسوب می‌شوند [۲۸ و ۲۷]. این مواد همچنین به عنوان دی‌انوفیل در واکنش‌های دیلزآلدر یا به عنوان واکنشگرهای ۳،۱-دوقطبی عمل می‌کنند [۳۰ و ۲۹]. مالیمیدهای استخلاف‌دار همچنین سیستم‌های مولکولی مناسبی برای تولید پلیمرهای دارویی با خواص و کاربردهای بسیار زیاد می‌باشند [۳۱].

عمده‌ترین روش‌هایی که برای سنتز مالیمیدها گزارش شده است بر پایه واکنش مالئیک-انیدریدها با آمین یا استات‌آمونیم است [۳۲ و ۳۳]. به طور مشابه، واکنش مالئیک اسید با تری‌اتیل آمین در تولوئن یا بنزن منجر به ایجاد *N*-مالویل‌آمین‌استرها می‌شود. یک مورد سنتز مالیمیدها مربوط به واکنش آلکیل‌آمین‌ها با مالئیک‌انیدریدها در مجاورت کاتالیزگر کبالت‌نفتنات گزارش شده است [۲۴]. یکی دیگر از راه‌های مناسب برای سنتز مالیمیدها شامل واکنش مشتقات انامین حاصل از واکنش افزایش آمین نوع دوم به دی‌آلکیل‌استیلن‌دی‌کربوکسیلات‌ها با آریل سولفونیل‌ایزوسیانات‌ها

است. این نوع واکنش در طبقه واکنش‌های چندجزئی<sup>۱</sup> قرار دارد. در مالیمیدهای زیر به دلیل مزدوج شدن زنجیره جانبی نیتروژن با گروه استری  $\alpha$ ،  $\beta$ -غیراشباع همسایه، چرخش به دور پیوند کربن-نیتروژن محدود می‌شود و در نتیجه طیف NMR این ترکیبات در محلول، دینامیک از خود نشان می‌دهد.

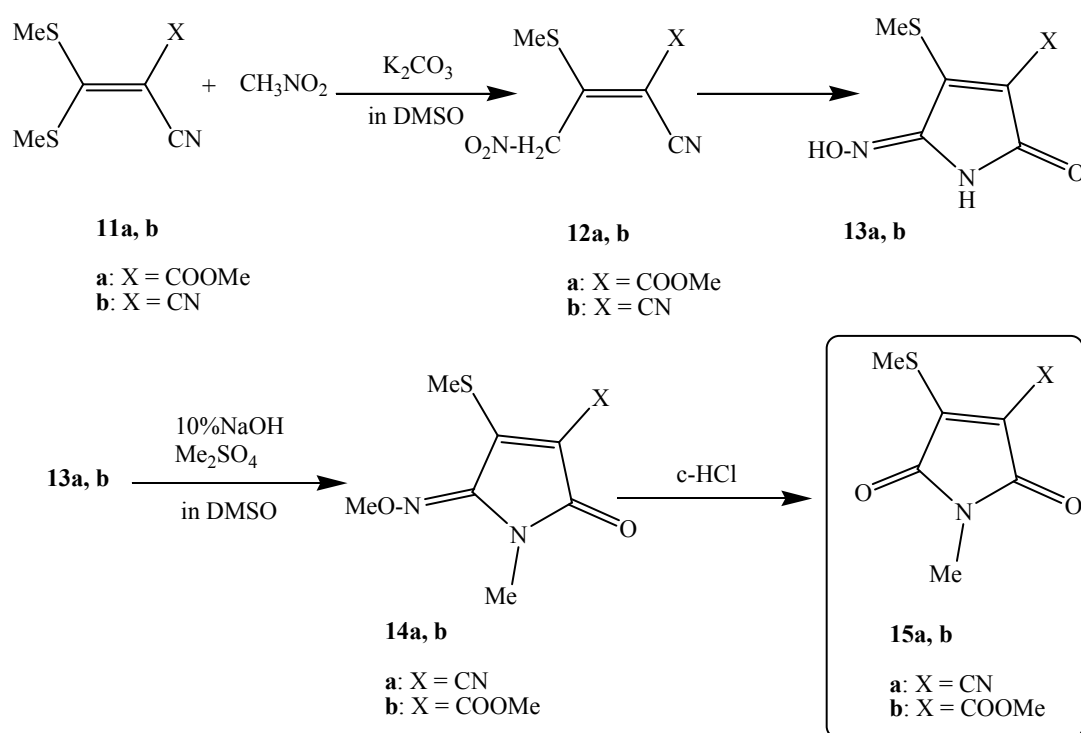


در اینجا یک واکنش ساده تک ظرفی بین انامینون‌های حاصل از واکنش آمین‌ها و دی‌آکیل-استیلن‌دی‌کربوکسیلات‌های ۷ با آریل‌سولفونیل‌ایزوسیانات‌های ۸ که منجر به تولید مشتقات مالیمیدهای ۹ و ۱۰ می‌شود، آمده است. از مزایای واکنش زیر انجام آن تحت شرایط خنثی است. محصولات این واکنش دارای خواص سنتزی و دارویی قابل توجهی هستند [۳۴-۳۶].



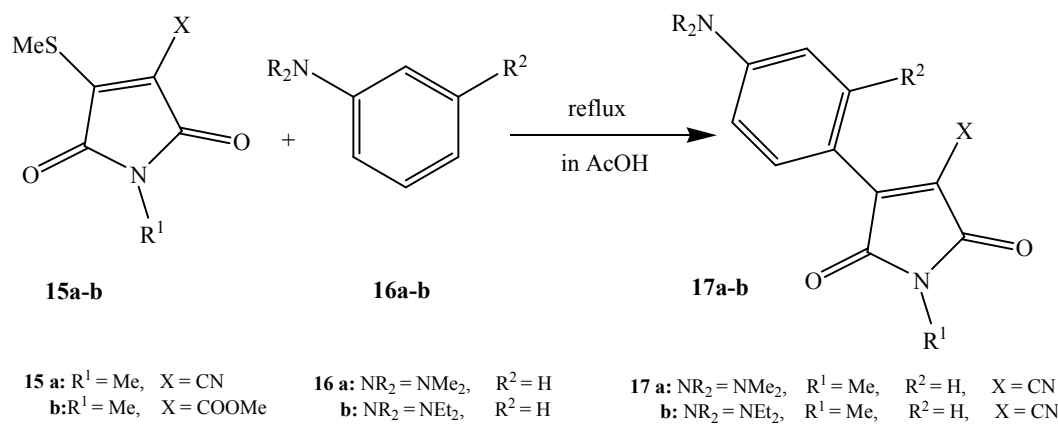
<sup>1</sup> Multicomponent reaction

کتن‌دی‌تیوآستال‌های **11a, b** واحدهای ساختاری بسیار سودمندی برای سنتز حلقه‌های جوش-خورده [۳۷] و حلقه‌های هتروسیکل محسوب می‌شوند [۳۸]. سنتز مشتقات ۲-هیدروکسی‌ایمینو-۴-متوکسی‌کربونیل-۳-متیل‌تیو-۳-متیل‌تیومالیمید **13a, b** از طریق واکنش حلقوی شدن **11a, b** با متیل‌سیانواتات انجام شده است [۳۹]. گونه هیدروکسی‌ایمین **13a, b** نامحلول و واکنش‌ناپذیر است. تبدیل ترکیب **13a** به ۳-متیل‌تیو-۴-متوکسی-۵،۲-دی‌اکسو-۱H-پیرول‌ها **15a** از طریق هیدرولیز حدواسط **14a** این مشکل قابل حل است [۴۰].



مالیمیدهای استخلاف‌دار **15a, b** به عنوان واکنشگرهای الکترون‌دوست فعال در سنتز مشتقات پیریدازین جوش‌خورده [۴۱] و رنگ‌های پلی‌متینی<sup>۱</sup> به کار می‌روند [۴۲]. ترکیبات مالیمیدی **15a, b** واحدهای ساختاری مناسبی برای انجام واکنش با هسته دوست‌های مختلفی نظیر *N,N*-دی‌آلکیل‌آنیلین و *N*-فنیل‌آزا-۱۵-کراون-۵-اثر هستند [۴۳].

<sup>1</sup> Polymethine dyes



ترکیب **15a** با مشتق *N,N*-دی‌متیل‌آنیلین تحت شرایط رفلکس و در استیک اسید برای ایجاد محصول **17a** واکنش می‌دهد [۴۴].

#### ۴-۱- مروری بر نقش آمین‌ها به عنوان هسته‌دوست در واکنش‌های آلی

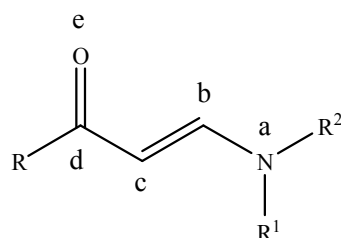
آمین‌ها ترکیبات قابل توجهی در شیمی آلی بوده و کاربردهای مختلفی در واکنش‌ها دارند. از جمله اینکه آمین‌های کایرال یک نقش کلیدی را در عملکرد کاتالیست‌های فلزی به عنوان لیگاند ایفا می‌کنند [۴۵]. همچنین، از آمین‌ها به عنوان هسته‌دوست [۴۶] و کاتالیست‌های انتقال فاز [۴۷] در واکنش‌های آلی استفاده می‌شود.

شیمی آمین‌ها از یک سو به خاصیت بازی آنها و از سوی دیگر به خاصیت هسته‌دوستی آنها مربوط می‌شود که ناشی از وجود جفت الکترون آزاد بر روی نیتروژن آمینی است. واکنش‌پذیری هسته‌دوستی آلکیل‌آمین‌ها اصولاً به اثرات فضایی و الکترون‌دهندگی گروه‌های آلکیلی متصل به نیتروژن مربوط می‌شود. اثرات فضایی گروه‌های آلکیلی، تغییر زاویه پیوندی در اتم نیتروژن را القا کرده و باعث تغییر هیبریداسیون جفت الکترون آزاد از  $sp^3$  به  $sp^2$  خواهد شد. بنابراین تغییر هیبریداسیون جفت الکترون آزاد و افزایش خصلت p اوربیتال آن، عامل اصلی در ایجاد خاصیت هسته‌دوستی در آمین‌ها است [۴۸].

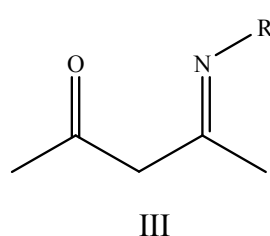
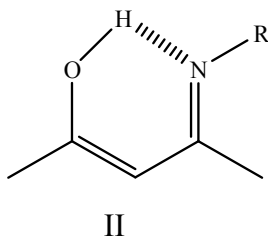
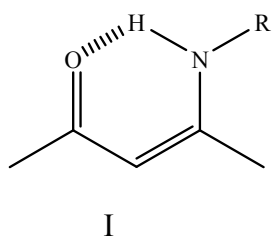
## ۱-۵- شیمی انامینون‌ها و روش‌های سنتز این مواد

انامینون‌ها دارای اهمیت ویژه‌ای در سنتز ترکیبات آلی می‌باشند. این دسته از ترکیبات به عنوان پیش‌ماده بسیاری از واکنش‌های سنتزی ترکیبات هتروسیکل به کار می‌روند. به دلیل تولید این مواد در واکنشی که در این پروژه مورد بحث است، به شیمی و ساختار این دسته از ترکیبات اشاره‌ای کوتاه می‌شود.

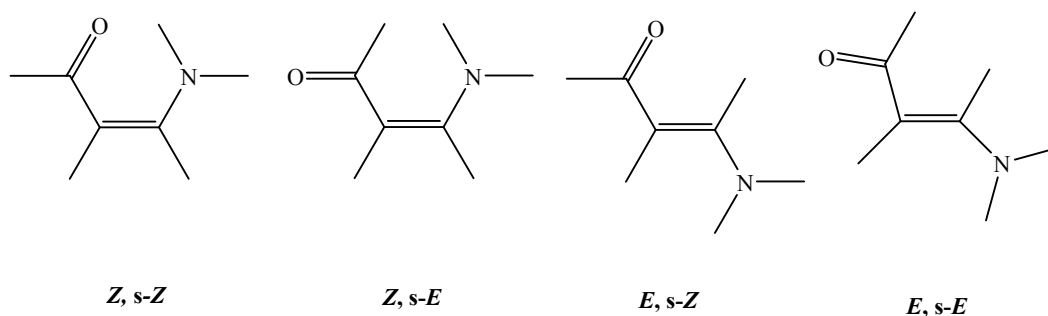
انامینون‌ها عمدتاً اتیلن‌هایی هستند که از یک طرف به یک گروه الکترون‌کشنده و از طرف دیگر به یک گروه الکترون‌دهنده متصل می‌باشند. گروه الکترون‌کشنده همان گروه کربونیل و گروه الکترون‌دهنده گروه آمینی است. گروه کربونیل با بخش انامین مزدوج بوده و به همین دلیل این ترکیبات دارای یک سیستم پایدار می‌باشند و در نتیجه تحت شرایط اتمسفری و در دمای اتاق به آسانی تهیه، جداسازی و انبار می‌شوند. گوناگونی واکنش‌های درون‌مولکولی و بین‌مولکولی که توسط این مواد انجام می‌شود نتیجه‌ی سودمندی خواص الکترونی آن‌ها است. انامینون‌ها دارای سه موقعیت هسته‌دوست a، c و e و دو موقعیت الکترون دوست b و d می‌باشند [۴۹ و ۵۰].



انامینون‌های نوع اول و دوم می‌توانند در سه فرم توتومری (I-III) وجود داشته باشند:

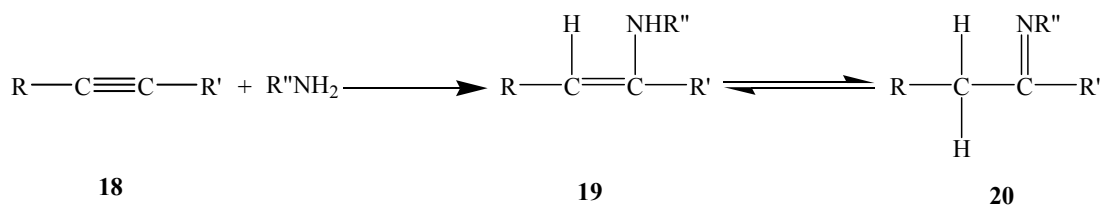


آنالیزهای IR, UV, NMR و X-ray نشان می‌دهند که پایدارترین فرم انامینون‌ها فرم I می‌باشد [۵۱]. همچنین، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد انامینون‌های حلقوی در شکل انامینوکتون I، دارای پایدارترین ساختار می‌باشد [۵۲]. به محض اینکه توتومر پایدار شناسایی شد، فرم‌های هندسی این ترکیبات نیز مطرح شد. این ترکیبات به اشکال زیر وجود دارند:



مزدوج بودن سیستم، تبدیل بین اشکال  $Z$  و  $E$  را آسان می‌سازد. به طور کلی، روش‌های طیف-سنجی نشان داده‌اند که انامینون‌های نوع اول و دوم در حلال‌های غیرقطبی عمدتاً به شکل  $Z, s-Z$  وجود دارند. این مسئله نشان‌دهنده وجود پیوند هیدروژنی درون مولکولی می‌باشد. افزایش در قطبیت حلال، مقدار فرم  $E, s-E$  را افزایش می‌دهد و انامینون‌های نوع سوم بیشتر تمایل به فرم  $E, s-E$  دارند. زیرا در این فرم گروه‌های حجیم در دورترین فاصله ممکن از یکدیگر قرار می‌گیرند [۵۳].

از روش‌های سنتزی این ترکیبات می‌توان به واکنش آمین‌ها با استرهای استیلنی اشاره کرد، آمین‌های نوع اول به پیوند سه‌گانه افزوده شده و انامین‌ها را ایجاد می‌کنند [۵۴]. انامین‌های حاصل بر روی نیتروژن خود دارای یک هیدروژن هستند و (در مقایسه با انول‌ها) به ایمین‌های پایدارتر می‌توانند توتومریزه شوند.



این ترکیبات به قدر کافی پایدار بوده و قابل جداسازی هستند [۵۵]. هرگاه آمونیاک به جای آمین نوع اول استفاده شده باشد، فرم ایمین حاصل پایدار نبوده و قابل جداسازی نمی‌باشد و در نتیجه پلیمریزه می‌شود. آمین‌های نوع دوم انامین‌های نسبتاً پایداری را ایجاد می‌کنند که در آن‌ها نیتروژن موجود در ساختار انامینی فاقد هیدروژن می‌باشد. به طور کلی، آمین‌های نوع اول با دی‌متیل‌استیلن-دی‌کربوکسیلات (DMAD) واکنش می‌دهند و انامین فومارات تولید می‌کنند. تشکیل مشتقات فومارات در واکنش‌های افزایشی، از پایداری نسبی آن‌ها به علت تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی مناسب‌تر، در مقایسه با استرهای مالئات، قابل درک است.

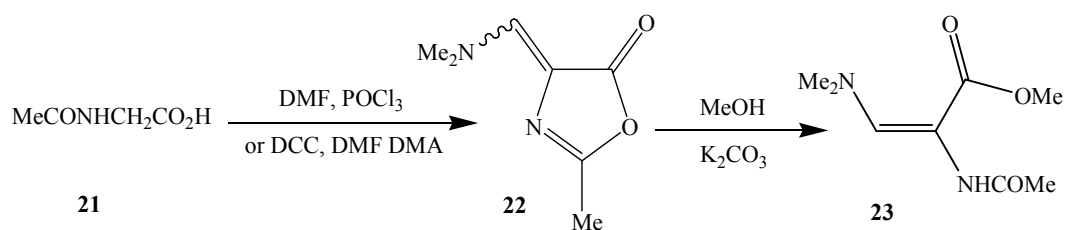
واکنش‌های تراکمی نیز از جمله واکنش‌هایی است که برای سنتز انامینون‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. به طور مثال، *N*-استیل‌گلايسين<sup>۱</sup> با دی‌متیل‌فرمامید تحت شرایط رفلاکس و در مجاورت فسفرتری کلرید یا *N,N*-دی‌سیکلوهگزیل‌دی‌کربودی‌مید<sup>۲</sup> (DCC) و *N,N*-دی‌متیل‌فرمامید دی‌متیل-استال<sup>۳</sup> (DMF DMA)، وارد واکنش تراکمی شده و انامینون حلقوی ۲۲ را ایجاد می‌کند. در ادامه متانول کافت<sup>۴</sup> ترکیب ۲۲ در مجاورت پتاسیم کربنات منجر به ایجاد انامینواستر ۲۳ با بازده ۷۸٪ می‌شود [۵۶].

<sup>1</sup> *N*-acetylglycine

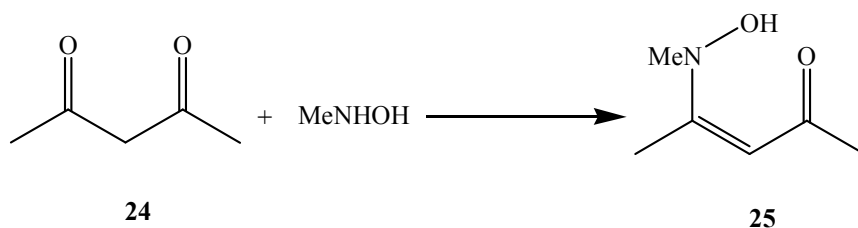
<sup>2</sup> *N,N*-dicyclohexyldicarbodiimide

<sup>3</sup> *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal

<sup>4</sup> Methanolysis

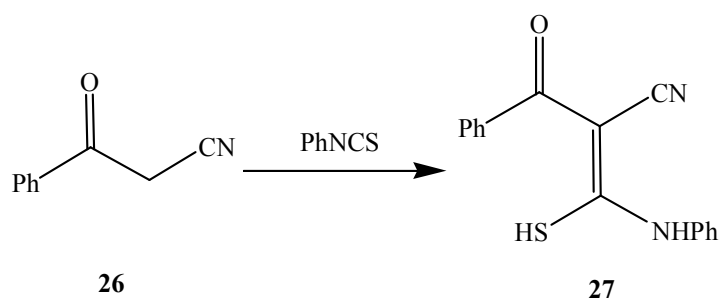


از تراکم استیل استون با *N*-متیل هیدروکسیل آمین انامینون ۲۵ ایجاد می شود [۵۷].



انامینون ها طی واکنش های افزایشی هم ایجاد می شوند. به طور مثال، واکنش افزایشی بنزویل-

استونیتریل ۲۶ با فنیل ایزوسیانید، انامینون ۲۷ را ایجاد می کند [۵۸].

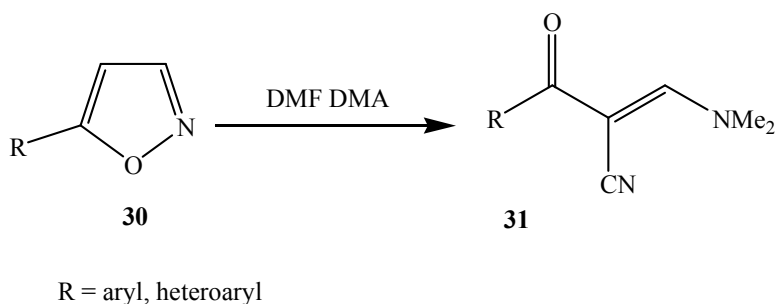
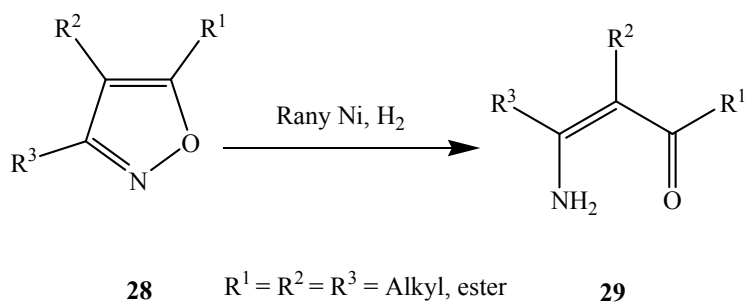


کاهش ایزواکسازول ۲۸ یک روش بسیار سودمند و موثر برای سنتز انامینون ۲۹ است [۵۹].

هنگامی که در این واکنش ایزواکسازول را در مجاورت DMF DMA گرما دهیم انامینون ۳۱ ایجاد

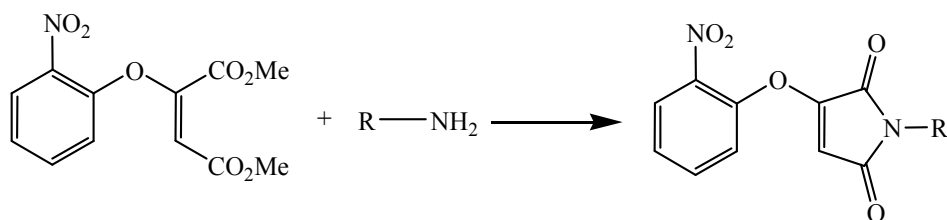
می شود [۶۰ و ۶۱].





#### ۶-۱- هدف از این پایان نامه

در این پروژه قصد داشتیم دی‌متیل (E)-۲-(۲-نیتروفنوکسی)-۲-بوتن‌دی‌اوت را با آمین‌های نوع اول وارد واکنش نموده و امکان تهیه مشتقات جدیدی از مالیمیدها را مورد مطالعه قرار دهیم:



اما مطالعات ما حاکی از آن است که آمین به جای حمله به گروه‌های استری به طور غیر منتظره پیوند دوگانه را به صورت کاملاً جهت‌گزين مورد حمله قرار می‌دهد. در این پروژه از واکنش افزایشی دی‌متیل (E)-۲-(۲-نیتروفنوکسی)-۲-بوتن‌دی‌اوت با آمین‌های نوع اول، ترکیبات انامینو کربونیل و نمک آمونیوم ایجاد می‌شود. این واکنش را در مجاورت اتان ۱،۲-دی‌آمین هم انجام دادیم، انامینون حاصل طی یک واکنش درون‌مولکولی به حلقه شش تایی اکسو پیرازین<sup>۱</sup> استخلاف‌دار تبدیل می‌شود.

<sup>1</sup> Oxopiperazin

---

## فصل دوم

مواد و روش‌ها

## فصل دوم

### مواد و روش‌ها

#### ۲-۱- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی

دمای ذوب محصولات به وسیله دستگاه الکتروترمال ۹۱۰۰ اندازه‌گیری شده است. طیف IR به- وسیله اسپکتروفوتومتر شیمادزو مدل IR-460 و طیف‌های  $^1\text{H NMR}$  و  $^{13}\text{C NMR}$  با دستگاه اسپکترومتر Bruker به ترتیب در ۲۵۰/۱ و ۶۲/۹ مگاهرتز به دست آمده است. تری‌متیل‌آمین ۴۵٪ (در آب)، فنل‌ها، آمین‌های نوع اول، اتان ۱،۲-دی‌آمین، استرهای استیلنی، سایر واکنشگرها و حلال‌های آلی از شرکت مرک تهیه شده و خالص سازی بیشتر روی آن‌ها صورت نگرفته است. دی‌کلرومتان نیز تقطیر شده و بدون نیاز به خشک کردن مورد استفاده قرار گرفته است.

#### ۲-۲- روش عمومی برای انجام واکنش جهت‌گزین دی‌متیل (E)-۲-(۲-نیتروفنوکسی)-۲-

##### بوتن‌دی‌اوآت و آمین‌های نوع اول

در مرحله اول واکنش، به منظور سنتز دی‌متیل (E)-۲-(۲-نیتروفنوکسی)-۲-بوتن‌دی‌اوآت مطابق روش گزارش شده عمل می‌کنیم [۶۴].

در یک بالن ۵۰ میلی‌لیتری، ۸ میلی‌لیتر دی‌کلرومتان ریخته و به آن ۱ میلی‌مول دی‌متیل- استیلن‌دی‌کربوکسیلات اضافه کرده و بالن را در حمام یخ و نمک قرار می‌دهیم. بعد از آن ۰/۲ میلی- مول تری‌متیل‌آمین ۴۵٪ را به آهستگی و در مدت ده دقیقه به داخل بالن منتقل می‌کنیم و اجازه

می‌دهیم مخلوط توسط یک همزن مغناطیسی همزده شود، سپس ۱ میلی‌مول ۲-نیتروفنل را به بالن اضافه می‌کنیم. این مخلوط توسط همزن به مدت ۲ ساعت همزده می‌شود تا محصولات واکنش تولید گردد.

پس از اتمام مرحله اول، بالن ۵۰ میلی‌لیتری حاوی محصول را در زیر هود در حمام آب گرم قرار می‌دهیم تا حلال دی‌کلرومتان کاملاً تبخیر شود. سپس بالن مذکور را به حمام یخ و نمک منتقل می‌کنیم تا دمای آن به صفر درجه برسد. در این دما ۲ میلی‌مول آمین نوع اول را به بالن اضافه می‌کنیم و اجازه می‌دهیم مخلوط در مدت زمان نیم ساعت توسط یک همزن مغناطیسی همزده شود. سپس دمای مخلوط به دمای اتاق رسیده و پس از نیم ساعت بهم‌خوردن در دمای اتاق واکنش انجام می‌گیرد. در ابتدا کریستال‌های زرد رنگی ایجاد می‌شود که آن را با صاف کردن از مخلوط واکنش جدا می‌کنیم و با انجام عمل تصعید، خالص‌سازی بیشتر روی آن انجام می‌گیرد. باقی‌مانده واکنش را به یک ستون کروماتوگرافی سیلیکاژل منتقل نموده و محصول دوم واکنش را با استفاده از مخلوط n-هگزان-اتیل استات به نسبت ۱۰:۱ جداسازی می‌کنیم.

## ۲-۲-۱- روش اختصاصی برای انجام واکنش جهت‌گزين دی‌متیل (E)-۲-۲-

### نیتروفنوکسی)-۲- بوتن دی‌اوات و بنزیل آمین

در اینجا به عنوان الگو، واکنش بنزیل آمین با دی‌متیل (E)-۲-۲-نیتروفنوکسی)-۲- بوتن دی‌اوات آورده شده است. در مرحله اول واکنش، به منظور سنتز دی‌متیل (E)-۲-۲-نیتروفنوکسی)-۲- بوتن-دی‌اوات مطابق روش گزارش شده عمل می‌کنیم [۶۴]. پس از اتمام مرحله اول، بالن ۵۰ میلی‌لیتری حاوی محصول را در زیر هود در حمام آب گرم قرار می‌دهیم تا حلال دی‌کلرومتان کاملاً تبخیر شود. سپس بالن مذکور را به حمام یخ و نمک منتقل می‌کنیم تا دمای آن به صفر درجه برسد. در این دما ۲ میلی‌مول (۰/۲۱۴ گرم) بنزیل آمین را به بالن اضافه می‌کنیم و اجازه می‌دهیم مخلوط در مدت زمان نیم‌ساعت توسط یک همزن مغناطیسی همزده شود. سپس دمای مخلوط به دمای اتاق رسیده و