

۷۵-۲۴ α -آمینو اسیده را با سنتز استرکر می‌توان تهیه کرد. سنتز استرکر، فرایندی در مرحله ای

است، که در آن یک آلدهید با آمونیوم سیانید واکنش می‌دهد و سپس با هیدرولیز آمینو نیتریل حدواسط به وسیله محول آبی اسید، انجام می‌گیرد. مکانیسمی برای این واکنش پیشنهاد کنید (بخش ۲۶-۳ را ببینید).

یک α -آمینو اسید

۷۶-۲۴ یکی از واکنش‌های مورد استفاده در تعیین ترتیب نوکلئوتیدها در زنجیری از DNA واکنش با

هیدرازین است. مکانیسمی برای واکنش زیر که با افزایش مزدوج و سپس تشکیل درون مولکولی آمید همراه

است، پیشنهاد کنید

۷۲-۲۴ فناستین، ترکیبی که پیش‌تر برای درمان سردرد به کار می‌رفت، فرمول $C_{10}H_{13}NO_2$

دارد. فناستین خنثاست و در اسید یا باز حل نمی‌شود. در اثر گرم شدن با محلول آبی $NaOH$ ، فناستین به یک آمین $C_8H_{11}NO$ ، تبدیل می‌شود که طیف $^1H NMR$ آن در زیر نشان داده شده است. آمین حاصل در اثر HI به یک آمینوفنول، C_6H_7NO تبدیل می‌شود. ساختار فناستین، آمین، و آمینوفنول را پیدا کنید.

جابه جایی شیمیایی (δ)

۷۳-۲۴ ساختار آمین‌های دارای طیف‌های $^1H NMR$ زیر را پیدا کنید:

الف) C_8H_9NO

جابه جایی شیمیایی (δ)

ب) $C_4H_{11}NO_2$

جابه جایی شیمیایی (δ)

۷۴-۲۴ ساختار ترکیبات دارای طیف‌های $^1H NMR$ زیر را پیدا کنید:

الف) $C_9H_{13}N$

جابه جایی شیمیایی (δ)

ب) $C_{15}H_{17}N$

جابه جایی شیمیایی (δ)

۶۷ - ۲۴ هنگامی که یک α - هیدروکسی آمید با Br_2 در محلول آبی $NaOH$ در شرایط بازآرایی

هوفمان می‌دهد، با حذف CO_2 ، یک آلدهید با رنجبر کوتاه‌تر، به دست می‌آید. مکانیسمی برای این تبدیل پیشنهاد کنید.

۶۸-۲۴ جابه جایی زیر شامل یک واکنش اضافی هسته دوستی مزدوج است (بخش ۱۹-۱۳) با یک

واکنش جانشین درون مولکولی هسته دوستی آسیل (بخش ۲۱-۲). مکانیسمی برای این واکنش پیشنهاد کنید:

۶۹ - ۲۴ مکانیسمی برای واکنش زیر پیشنهاد کنید.

۷۰-۲۴ یکی از مراحل بیوسنتز مورفین واکنش دوپامین با p - هیدروکسی فنیل استالدهید برای

تشکیل (S) - نوکولورین است. با فرض اسبد کاتالیز بودن واکنش، مکانیسمی برای آن بنویسید.

(S) - نورکولورین p - هیدروکسی - فنیل استالدهید دوپامین

۷۱ - ۲۴ آنتی بیوتیک ضد تومور میتوماپسین C با تشکیل اتصال در زنجیره‌های DNA عمل می‌کند.

میتوماپسین C

انامین

الف) مرحله اول شامل حذف منوکسید و تشکیل یک یون ایمینیوم حدواسط است که در اثر پروتون زدایی به انامین تبدیل می‌شود. مکانیسم این فرایند را بنویسید.

ب) مرحله دوم، واکنش انامین با DNA برای بازکردن حلقه سه تایی نیتروژن دار (آزیریدی) است مکانیسم این مرحله را بنویسید

ج) مرحله سوم، حذف کربامات ($NH_2CO_2^-$) و تشکیل یک یون ایمینیوم حد واسط و سپس، افزایش

مزدوج بخش دیگری از زنجیر DNA به آن است. مکانیسمی برای این مرحله پیشنهاد کنید.

۶۲-۲۴ چگونه می‌توان کنیئین (مسئله ۲۴-۶۱) را از آکریلونیتریل ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$) و اتیل ۳-

اکسوهگزانات ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) سنتز کرد؟ (راهنمایی: مسئله ۲۴ - ۶۰ را ببینید).

۶۳-۲۴ تیرامین، آلکالوئیدی است که در برخی گیاهان و همچنین در پنیر کهنه یافت می‌شود. روش

برای سنتز تیرامین از بنزن پیشنهاد کنید. همچنین از تولوئن.

تیرامین

۶۴-۲۴ ترکیب‌های زیر را از تولوئن سنتز کنید. در مواردی، لازم است به سراغ جانشینی دیازونیو

بروید.

۶۵-۲۴ واکنش آترانیلیک اسید (O-آمینوبنزویک اسید) با HNO_2 و H_2SO_4 منجر به تشکیل نمک

دیازونیوم می‌شود، که در مجاورت باز به یک دیازونیوم کربوکسیلات خنثی تبدیل می‌گردد.

الف) ساختار دیازونیوم کربوکسیلات خنثی را پیدا کنید.

ب) گرم کردن دیازونیوم کربوکسیلات منجر به تشکیل CO_2 ، N_2 و یک حد واسط می‌شود که در اثر و

کنش با ۳،۱-سیکلوپنتادی آن، محصول زیر را به دست می‌دهد.

ساختار ترکیب حدواسط را پیدا کنید، و نوع واکنش آن با سیکلوپنتادی آن چیست؟

۶۶-۲۴ سیکواکتاتتران نخستین بار در سال ۱۹۱۱ با روشی شامل تبدیل زیر، تهیه شد.

چگونه می‌توان این تبدیل را با حذف هوفمان انجام داد؟ چگونه می‌توان از سیکلواکتاتتری آن بالا به سیکلو

اکتا-تتران رسید؟

۵۷-۲۴ تتراکاین داروی هوشبری است که برای هوشبری در حین جراحی به کار می‌رود.

تتراکاین

الف) روشی برای تهیه تتراکاین از مشتق آنیلین مربوطه ArNH_2 پیشنهاد کنید.

ب) چگونه می‌توان تتراکاین را از p - نیتروبنزویک اسید تهیه کرد؟

ج) روش تهیه تتراکاین از بنزن را توضیح دهید.

۵۸-۲۴ آتروپین، $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ، آلکالوئیدی سمی است که از برگ و ریشه آتروپابلاونا، مهرگیاه

(بلادون) مرگ‌آور، استخراج می‌شود. مقادیر جزئی آتروپین نقش آرام‌بخش ماهیچه دارند؛ مقدار 0.5ng ، (

ng یا نانوگرم، 10^{-9}g) آتروپین برای گشاد کردن مردمک چشم کافی است. هیدرولیز بازی آتروپین منجر

به تشکیل تروپیک اسید، $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ ، و تروپین، $\text{C}_8\text{E}_{15}\text{NO}$ می‌شود. تروپین یک الکل

غیر فعال نوری است که در اثر آب زدایی به وسیله H_2SO_4 تبدیل می‌شود. ساختار آتروپین را پیدا کنید.

تروپیدن

۵۹-۲۴ تروپیدن (مسئله ۵۸-۲۴ طی چند مرحله به تروپیلیدن (۵،۳،۱-سیکلوهیتاتری ان) تبدیل

می‌شود. چگونه می‌توان این تبدیل را انجام داد؟

۶۰-۲۴ ساختار محصول کاهشی کاتالیزوری ۲- (۲-سیانواتیل) سیکلوهگزانون با فرمول $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$ را

پیدا کنید.

۶۱-۲۴ کنیئین، $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$ ، از اجزای سمی گیاه شوکران است که باعث مرگ سقراط شد. این

آلکالوئید در اثر حذف هوفمان به ۵- (N,N- دی متیل آمینو)-۱-کتتن تبدیل می‌شود. اگر کنیئین یک آمین

نوع دوم باشد، ساختار آن را پیدا کنید.

افدرین

۵۳-۲۴ یکی از مشکلات آمین دار کردن کاهشی به عنوان روشی برای سنتز آمین‌ها، تشکیل فراورده‌های جانبی است. مثلاً، آمین دار کردن کاهشی بنزآلدهید با متیل آمین منجر به تشکیل مخلوطی از N- متیل بنزیل آمین و N- متیل دی بنزیل آمین می‌شود. تشکیل آمین نوع سوم را چگونه توضیح می‌دهید؟ مکانیسمی برای تشکیل آن پیشنهاد کنید.

۵۴-۲۴ کلروفیل، هم، ویتامین B₁₂، و مجموعه ای از مواد دیگر از پورفوبیلینوژن (PBG) بیوسنتز می‌شوند که خود آن از تراکم دو مولکول ۵- آمینو لوولینات به دست می‌آید. دو مولکول ۵- آمینو لوولینات به آمینو اسید لبسین (Lys) در آنزیم وصل می‌شوند، یکی به فرم انامین و دیگری به فرم ایمین، و ترکم آنها طی مراحل زیر کامل می‌شود. با استفاده از پیکان‌های خمیده، مکانیسم تمام مراحل را نشان دهید.

۵- آمینولوولینات متصل به آنزیم

پورفوبیلینوژن

(PBG)

۵۵-۲۴ کولین، از اجزای فسفولیپید غشای سلول، با واکنش S_N2 تری متیل آمین و انیلین اکسید قابل تهیه است. ساختار کولین را نشان دهید و مکانیسمی برای واکنش بنویسید..

کولین

۵۶-۲۴ سیکلوپنتامین یک محرک دستگاه عصبی مرکزی مشابه آمفتامین است. روشی برای سنتز سیکلوپنتامین از ترکیبات دارای پنج اتم کربن کمتر پیشنهاد کنید.

سیکو پنتامین

۴۶-۲۴ آکسازول یک هتروسیکل آروماتیک پنج عضوی است. آیا اکسازول بازی نر یا اسیدی تر از

پیرول است؟ توضیح دهید.

اکسازول

۴۷-۲۴ پروتون دار شدن آمید در اسیدقوی، بر روی اکسین صورت می گیرد، نه بر روی نیتروژن. دلیل

این رفتار آمیدها را براساس رزونانس توضیح دهید.

۴۸-۲۴ پیرول های استخلاف دار معمولاً از واکنش یک ۴،۱-دی کتون با آمونیاک به دست می آیند.

مکانیسمی پیشنهاد کنید.

۴۹-۲۴ ۵،۳-دی متیل ایزوکسازول طی واکنش ۲، ۴-پنتان دیون با هیدروکسیل آمین سنتز می شود.

مکانیسمی پیشنهاد کنید.

۵،۳-دی متیل ایزوکسازول

۵۰-۲۴ قدرت اسیدی P - نیترو آنیلین ($PK_a=1.0$) حدود ۳۰ برابر کمتر از m - نیترو آنیلین ($PK_a=25$)

است. با ترسیم ساختارهای رزونانسی، این تفاوت را توضیح دهید. (مقادیر PK_a مربوط به یون های آمونیوم مربوطه است).

۵۱-۲۴ واکنشگرهای $a-d$ را در سنتز متآمفتامین راسمیک از بنزن، وارد کنید.

متآمفتامین (R,S)

۵۲-۲۴ چگونه می توان با استفاده از آمین دار شدن کاهشی، افدرین را سنتز کرد. افدرین، یک آمینو

الکل است که به صورت گسترده ای برای درمان آسم برونشی مورد استفاده قرار می گیرد.

۲۴-۳۹ بنزیل آمین، $C_6H_5CH_2NH_2$ ، را از بنزن تهیه کنید. بیش از یک مرحله لازم است.

۲۴-۴۰ پنتیل آمین را از ترکیب‌های زیر تهیه کنید:

الف) پنتان آمید

ب) پنتان نیتریل

ج) ۱- بوتن

د) هگزن آمید

ه) ۱- بوتانول

و) ۵- دسن

ز) پنتانوئیک اسید

۲۴-۴۱ محصول اصلی حذف هوفمان برای آمین‌های زیر را بنویسید:

۲۴-۴۲ فراورده (های) اصلی واکنش‌های زیر را پیش بینی کنید. در صورت تشکیل دو محصول،

فراورده عمده را مشخص کنید.

۲۴-۴۳ واکنشگرهای $a-e$ در نمودار زیر را مشخص کنید:

۲۴-۴۴ اگرچه قدرت بازی پیرول بسیار کمتر از سایر آمین هاست، اما اسیدی قوی تر است (pK_a)

پیرول حدود ۱۵ و pK_a دی اتیل آمین ۳۵ است). پروتون $N-H$ پیرول به آسانی به وسیله باز کننده می‌شود و آنیون پیرول، $C_4H_4N^-$ ، به دست می‌آید. توضیح دهید.

۲۴-۴۵ هیستامین که ترشح آن در بدن سبب آب ریزش بینی و تنگی نفس می‌شود، دارای سه اتم

نیتروژن است. آنها را به ترتیب افزایش قدرت بازی مرتب کنید و دلیل انتخاب این ترتیب را توضیح دهید.

هیستامین

الف) Br_2 (هم ارز) ب) CH_3I (اضافی)

ج) CH_3COCl در پیریدین د) محصول (ج)، سپس HSO_3Cl

۲۴-۳۴ محصول واکنش p -برموآنیلین با هر یک از واکنشگرهای زیر را بنویسید

الف) CH_3I اضافی ب) HCl

ج) HNO_2, H_2SO_4 د) CH_3COCl

ه) CH_3MgBr و) $CH_3CH_2Cl, AlCl_3$

ز) محصول (ج) با $HCl, CuCl$ ح) محصول (د) با $AlCl_3 + CH_3CH_2Cl$

۲۴-۳۵ ترکیب‌های زیر را از ۱- بوتانول سنتز کنید:

الف) بوتیل آمین ب) دی بوتیل آمین

ج) پروپیل آمین د) پنتیل آمین

ه) N,N - دی متیل بوتیل آمین و) پروپین

۲۴-۳۶ ترکیب‌های زیر را از پنتانویک اسید سنتز کنید:

الف) پنتان آمید ب) بوتیل آمین

ج) پنتیل آمین د) ۲- برموپنتانوئیک اسید

ه) هگزان نیتریل و) هگزیل آمین ۲۴-۳۷

۲۴-۳۷ آنیلین را از ترکیب‌های زیر سنتز کنید:

الف) بنزن ب) بنز آمید ج) تولوئن

۲۴-۳۸ چگونه می‌توان آنیلین را به فرآورده‌های مربوط به مسئله ۲۴-۳۷ تبدیل کرد؟

۲۴-۲۸ آمین زیر را با توجه به استریو شیمی SR نام گذاری کنید و محصول واکنش آن با ید و متان

اضافی سپس گرم کردن در مجاورت Ag_2O (حذف هوفمان) را بنویسید. استریو شیمی محصول آلکن به صورت Z است یا E توضیح دهید.

صفحه ۳ ضمیمه رنگی

۲۴-۲۹ کدام اتم نیتروژن در مولکول زیر، بازی تر است؟ توضیح دهید.

صفحه ۳ ضمیمه رنگی

مسئله‌های بیشتر

۲۴-۳۰ هر یک از اتم‌های نیتروژن آمینی در مولکول‌های زیر را به صورت نوع اول، نوع دوم، یا نوع سوم

مشخص کنید:

لیزرژیک اسید دی اتیل آمید

۲۴-۳۱ ساختار مربوط به هر یک از نام‌های آیوپاک ربر را رسم کنید

الف) N,N -دی متیل آنیلین (ب) (سیکلوهگزیل متیل) آمین

ج) N -متیل سیکلوهگزیل آمین (د) (۲-متیل سیکلوهگزیل) آمین

ه) ۳- (N,N) -دی متیل آمینو پروپانویک اسید

۲۴-۳۲ ترکیب‌های زیر را نامگذاری کنید

۲۴-۳۳ ساختار فرآورده‌های آلی عمده حاصل از واکنش m -تولوئیدین (m -متیل آنیلین) با هر یک

از واکنشگرهای زیر را بنویسید:

ح) بازآرایی هوفمان آمیدها

ط) بازآرایی کورتیوس آسیل آزیدها

۲. واکنش‌های آمین‌ها

الف) آلکیل دار شدن با آلکیل هالیدها؛ واکنش (d) را ببینید.

ب) حذف هوفمان (بخش ۲۴-۷)

ج) دیازویی کردن (بخش ۲۴-۸)

۳. واکنش‌های نمک‌های آرن دیازونیوم (بخش ۲۴-۸)

الف) جانشینی هسته دوستی

ب) جفت شدن دیازونیوم

مسئله‌ها شیمی تجسمی

مسئله‌های ۱-۲۴ تا ۲۵-۲۴ در متن فصل آمده است

۲۴-۲۶ آمین‌های زیر را نام‌گذاری کنید و هر یک را به‌صورت نوع اول، نوع دوم، یا نوع سوم مشخص

نمایید.

صفحه ۳ ضمیمه رنگی

۲۴-۲۷ ترکیب زیر دارای سه اتم نیتروژن است اتم‌های نیتروژن را بر حسب افزایش قدرت بازی آنها

مرتب کنید.

صفحه ۳ ضمیمه رنگی

- ✓ ترکیب آزو،
- ✓ $(Ar-N=N-Ar')$ ، ۹۳۵
- ✓ سنتز آمین گابریل، ۹۲۰
- ✓ نمک آرن دیازونیوم
- ✓ $(Ar-N^+=NX^-)$ ، ۹۳۲
- ✓ نمک آمونیم نوع چهارم، ۹۰۸
- ✓ واکنش حذف هوفمان، ۹۲۷
- ✓ واکنش دیازویی کردن، ۹۳۲
- ✓ واکنش سند مایر، ۹۳۲
- ✓ هتروسیکل، ۹۳۶

چکیده واکنش‌ها

۱. سنتز آمین‌ها (بخش ۲۴-۶)

الف) کاهش نیتریل‌ها

ب) کاهش امیدها

ج) کاهش نیتروبنزن‌ها

د) آلکیل دار کردن S_N2 آلکیل هالیدها

نوع اول آمونیاک

نوع دوم نوع اول

نوع سوم نوع دوم

آمونیم نوع چهارم نوع سوم

ه) سنتز آمین گابریل

و) کاهش آزیدها

ز) آمین دار کردن کاهشی آلدئیدها/کتون‌ها

کردن کاهشی، یک کتون یا آلدهید در مجاورت یک عامل کاهنده مانند NaBH_3CN با یک آمین ترکیب می‌شود. علاوه بر اینها، آمین ما را با **روش‌های بازآرایی هوفمان**، و بازآرایی **کورتیوس** بر روی مشتق‌های کربوکسیلیک اسید نیز می‌توان به دست آورد. هر دو روش، شامل مهاجرت گروه R - متصل به کربن کربویل می‌باشند که محصولی با یک اتم کمتر از ماده اولیه به دست می‌دهد.

با بسیاری از واکنش‌های آمین‌ها در فصل‌های پیش آشنا شده ایم. بنابراین، آمین‌ها یا آلکیل هالید در واکنش‌های $\text{S}_{\text{N}}2$ و با اسید کلریدها در واکنش‌های جانشینی هسته دوستی آسیل، وارد واکنش می‌شوند. آمین‌ها، در صورتی که ابتدا به وسیله، یدومتان به نمک آمونیوم نوع چهارم تبدیل شدند، در مجاورت نقره اکسید به آلکن تبدیل خواهند شد، فرایندی که به **حذف هونمان** مشهور است..

مفیدترین واکنش آریل آمین‌ها تبدیل به **نمک‌های آرن دیازونیوم**، ArN_2^+X^- طی واکنش دیازویی شدن به وسیله نیترواسید است. گروه دیازونیو می‌تواند جای خود و به اتم‌ها با گروه‌های دیگری بدهد و طی **واکنش سند مایر**، شمار زیادی از ترکیبات آروماتیک استخلاف شده تولید کند. می‌توان آریل کلریدها، برمیدها، یدیدها و نیتریل‌ها را از نمک‌های آرن دیازونیوم حاصل کرد، همان‌طور که فنول‌ها و آرنها را می‌توان از آنها به دست آورد. علاوه بر واکنش پذیری نمک‌های آرن دیازونیوم در واکنش‌های جانشینی، با فنول‌ها و آریل آمین‌ها نیز واکنش‌های جفت شدن انجام می‌دهند و رنگ‌های دیازو تولید می‌کنند.

- ✓ آریل آمین، ۹۰۷
- ✓ آلکیل آمین، ۹۰۷
- ✓ آمین، ۹۰۷
- ✓ آمین نوع اول (RNH_2)، ۹۰۷
- ✓ آمین نوع دوم (RNH_2)، ۹۰۸
- ✓ آمین نوع سوم (R_3N)، ۹۰۸
- ✓ آمین دار کردن کاهشی، ۹۲۱
- ✓ ایمید ($-\text{CONHCO}-$)، ۹۲۰
- ✓ بازآرایی کورتیوس، ۹۲۴
- ✓ بازآرایی هوفمان، ۹۲۴

چکیده و واژه‌های کلیدی

آمین‌ها، مشتق‌های آلی آمونیاک هستند نام‌گذاری آنها بر اساس قواعد آیو پک، با افزودن پسوند آمین به استخلاف‌های آلکیل یا با در نظر گرفتن گروه آمینو به عنوان استخلاف بر روی یک مولکول پیچیده‌تر، صورت می‌گیرد.

شیمی آمین‌ها به جفت الکترون ناپیوندی نیتروژن مربوط است، که آنها را به صورت باز و هسته دوست در می‌آورد. قدرت بازی آریل آمین‌ها معمولاً کمتر از آلکیل آمین‌ها است زیرا جفت الکترون تنهای نیتروژن در اثر برهمکنش با سیستم آروماتیک π نامستقر شده اند. استخلاف‌های الکترون کشنده واقع بر روی حلقه آروماتیک، از قدرت بازی یک آنیلین استخلاف شده می‌کاهند، در حالی که استخلاف‌های الکترون دهنده بر قدرت بازی می‌افزایند. قدرت بازی آلکیل آمین‌ها به حدی است که در pH فیزیولوژیکی $7/3$ درون سلول، کاملاً به صورت پروتون‌دار شده خود وجود دارند

آمین‌های هتروسیکل ترکیباتی با یک یا چند اتم نیتروژن به صورت بخشی از حلقه خود هستند. شیمی آمین‌های هتروسیکل سیر شده معمولاً به شیمی ترکیبات زنجیری مربوطه شباهت دارد، اما هتروسیکل‌های سیرنشده‌ای مانند پیرول، ایمیدازول، پیریدین، و پیریمیدین، آروماتیک هستند. این چهار ترکیب کاملاً پایدارند و در واکنش با الکترون‌دوست‌ها دستخوش جانشینی آروماتیک می‌شوند. پیرول، به دلیل مشارکت جفت الکترون‌های ناپیوندی اش در سیستم π آروماتیک، غیر بازی است هتروسیکل‌های دارای حلقه جوش خورده، مانند کینولین، ایزوکینولین، ایندول، و پورین نیز در مولکول‌های بیولوژیکی به فراوانی یافت می‌شود.

آریل آمین‌ها با نیتروژن‌دار کردن یک حلقه آروماتیک و سپس کاهش تهیه می‌شوند، آلکیل آمین‌ها از طریق واکنش $\text{S}_{\text{N}}2$ آمونیاک، با یک آمین با یک آلکیل هالید به دست می‌آیند. اما، این روش اغلب بازده ناچیزی دارد و روش‌های دیگری مانند سنتز آمین گابریل ترجیح داده می‌شوند. آمین‌ها را با تعدادی از روش‌های کاهش شامل کاهش آمیدها، نیتریل‌ها، و آزیدها با LiAlH_4 نیز می‌توان تهیه کرد. در روش مهم آمین‌دار

مایعات یونی دارای چندین ویژگی مهم هستند که آنها را برای استفاده به‌عنوان حلال، به‌ویژه در شیمی سبز، مطلوب ساخته است:

- آنها ترکیبات آلی قطبی و غیرقطبی را به میزان بالایی در خود حل می‌کنند و به‌این ترتیب، مقدار حلال موردنیاز را کاهش می‌دهند.
- با تغییر ساختار کاتیون و آنیون مایعات یونی، می‌توان آنها را برای واکنش‌های معین بهینه‌سازی کرد.
- آتشگیر نیستند
- پایداری گرمایی بالایی دارند.
- فشار بخار آنها ناچیز است و تبخیر نمی‌شوند.
- عموماً، قابل بازیافت هستند و می‌توان برای چند بار از آنها استفاده کرد.

برای نمونه، به یکی از کاربردهای آنها در شیمی آلی، یعنی سنتز داروی مسکن پراوادولین طی دو مرحله با استفاده از ۱- بوتیل -۳- متیل ایمیدازونیوم هگزاfluورو فسفات، با نماد اختصاری [bmim][pF₆] به‌عنوان حلال هر دو مرحله، اشاره می‌کنیم. مرحله نخست، واکنش Sn₂ کاتالیز شده به‌وسیله باز، ۲- متیل ایندول با آلکیل هالید نوع اول، و مرحله دوم، یک واکنش آسیل دار شدن فریدل - کرافتس است. هر دو مرحله با بازده ۹۵٪ انجام می‌شود و حلال یونی به‌آسانی با شستن مخلوط واکنش، ابتدا با تولوئن و سپس با آب، بازیابی می‌شود. در سال‌های آینده، خبرهای مهمی در مورد مایعات یونی خواهیم شنید.

این مایعات، به‌جای مواد مولکولی، از مواد بزنی تشکیل شده‌اند.

صفحه ۳ ضمیمه رنگی

پراوادولین

شیمی سبز II : مایعات یونی

مایعی ساخته شده از یون‌ها؟ وقتی به ترکیبات یونی فکر می‌کنیم، اغلب جامداتی با دمای ذوب بالا، مانند سدیم کلرید، منیزیم سولفات، لیتیم کربنات، و غیره به ذهنمان خطور می‌کند. اما، ترکیبات یونی مایع در دمای اتاق، واقعاً وجود دارد و اهمیت شایانی به عنوان حلال، به ویژه برای استفاده در فرایندهای شیمی سبز پیدا کرده اند (بخش نگاهی به ... در فصل ۱۱ را ببینید).

حدود یک قرن از شناسایی مایعات یونی می‌گذرد، وانیل آمونیوم نیتрат، $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \text{NO}_3^-$ با دمای ذوب 12°C ، اولین مایع یونی مشاهده شده است. البته، مایعات یونی مورد استفاده در روزگار ما، نمک‌هایی نامتقارن هستند که یکی از یون‌ها یا هر دو آنها، چنان حجیم می‌باشد که بار الکتریکی آنها در حجم گسترده ای پخش شده است. هر دو عامل سبب کمینه شدن انرژی شبکه بلوری و جلوگیری از جامد شدن آنها می‌شود. کاتیون‌های متداول عبارتند از یون‌های آمونیوم نوع چهارم حاصل از مین‌های هتروسیکل، مانند یون‌های ۱، ۳-دی آکیل ایمیدازویوم، یون‌های N-آکیل پیریدینیوم، یا یون‌های N-آکیل پیریدینیوم استخلاف شده بر روی حلقه.

یون‌های N-آکیل پیریدینیوم یون‌های ۱، ۳-دی آکیل ایمیدازولیوم

آنیون‌ها نیز به اندازه کاتیون‌ها تنوع دارند و بیش از ۲۵۰ نوع مایع یونی با ترکیب‌های مختلف از آنیون / کاتیون به صورت تجارتي در دسترس هستند. برخی از آنیون‌های متداول در مایعات یونی، عبارتند از هگزاfluورو فسفات، tetrafluورو بوت، آکیل سولفات‌ها، tetrafluورو متان سولفونات‌ها (تریفلات‌ها)، و هالیدها.

هالید	تری فلورو متان -	متیل	tetrafluورو -	هگزاfluورو -
	سولفونات	سولفات	بورات	فسفات

طیف سنجی جرمی

بر اساس قاعده نیتروژن در طیف سنجی جرمی، ترکیب نیتروژن داری که وزن مولکولی آن فرد باشد، تعداد نیتروژن‌های آن نیز فرد است. بنابراین، وجود نیتروژن در یک مولکول را به آسانی از طیف جرمی آن می‌توان استنباط کرد. یون مولکولی فرد، معمولاً به معنای وجود یک یا سه اتم نیتروژن است؛ و یون مولکولی زوج نیز اغلب، به معنای وجود صفر یا دو اتم نیتروژن می‌باشد، منطق این قاعده به سه ظرفیتی بودن نیتروژن برمی‌گردد، که تعداد هیدروژن‌های فرد در مولکول را می‌طلبد. مثلاً، فرمول مورفین $C_{17}H_{19}NO_3$ و وزن مولکولی آن 285 amu می‌باشد.

آمین‌های آلیفاتیک در طیف سنج جرمی، مشابه گسست مربوط به الکل‌های آلیفاتیک (بخش ۱۷ - ۱۱)، دستخوش گسست α مشخص می‌شوند. با شکستن نزدیک‌ترین پیوند C-C به اتم نیتروژن، یک رادیکال آلکیل همراه با یک کاتیون نیتروژن‌دار تشکیل می‌شود.

برای مثال، طیف جرمی N-اتیل پروپیل آمین که در شکل ۲۴-۱۰ نشان داده شده است دارای پیک‌هایی در $m/z = 58$ و $m/z = 72$ برای دو شیوه ممکن گسسته α می‌باشد.

شکل ۲۴-۱۰ طیف جرمی N-اتیل پروپیل آمین. دو شیوه ممکن برای گسست α منجر به تشکیل قطعه‌های یونی در $m/z = 48$ و $m/z = 72$ می‌شود.

و بهترین راه برای تشخیص آنها، افزودن اندکی D_2O به لوله حاوی نمونه است. تعویض N-H با N-D صورت می‌گیرد، و پیام N-H از طیف NMR ناپدید خواهد شد

هیدروژن‌های روی کربن مجاور نیتروژن به دلیل اثر الکترون کشندگی نیتروژن، تا حدودی ناپوشیده شده‌اند و نسبت به هیدروژن‌های آلکان در میدان پایین تری جذب می‌کنند. گروه‌های N- متیل به دلیل نشان دادن یک جذب سه پروتونی تیز در δ 2.2 – 2.6، کاملاً مشخص هستند. روزناس N- متیل در δ 2.42 به آسانی در طیف N^1H NMR- متیل سیکلوهگزیل آمین (شکل ۹-۲۴) مشاهده می‌شود

جابه جایی شیمیایی (δ)

شکل ۹-۲۴ طیف NMR پروتون N- متیل سیکلوهگزیل آمین.

کربن‌های مجاور نیتروژن آمینی، در طیف ^{13}C NMR، اندگی ناپوشیده‌ترند. و در حدود 20 ppm پایین‌تر از جایی که آلکان‌های مشابه جذب دارند، ظاهر می‌شوند. مثلاً، در N- متیل سیکلوهگزیل آمین کربن حلقه که به اتم نیتروژن وصل شده است، حدود 24 ppm پایین‌تر از سایر کربن‌های حلقه ظاهر می‌شود.

مسئله ۲۴-۲۵ ترکیب A، $C_6H_{12}O$ ، دارای یک جذب IR در 1715 cm^{-1} است و در اثر آمونیاک $NaBH_3CN$ به ترکیب B، $C_6H_{15}N$ تبدیل می‌شود. طیف‌های IR و 1H NMR ترکیب B نشان داده شده است. ساختار A و B را پیدا کنید.

عدد موج (Cm^{-1})

جابه جایی شیمیایی (δ)

طیف بینی زیرقرمز

آمین‌های نوع اول و نوع دوم را با جذب های کششی مشخص N-H در ناحیه $3500 - 3300 \text{ cm}^{-1}$ طیف IR می‌توان شناسایی کرد. الکل‌ها نیز در این گستره جذب دارند (بخش ۱۷-۱۱)، اما نوارهای جذبی آمین معمولاً تیزتر و کم شدت تر از نوارهای جذبی هیدروکسیل هستند. آمین‌های نوع اول، یک جفت جذب در حدود 3350 و 3450 cm^{-1} نشان می‌دهند، و آمین‌های نوع دوم نیز یک جذب در 3350 cm^{-1} دارند. آمین‌های نوع سوم به دلیل نداشتن پیوند N-H، در این ناحیه جذب ندارند. در شکل ۷-۲۴ نمونه‌هایی از طیف IR سیکلوگزیل آمین نشان داده شده است

عدد موج cm^{-1}

شکل ۷-۲۴ طیف IR سیکلوگزیل آمین .

علاوه بر جستجوی جذب‌های مشخص N-H، راه ساده تری برای تشخیص آمین بودن یک ترکیب وجود دارد. در صورت وجود گروه آمین در نمونه، با افزایش اندکی HCl به نمونه، یک نوار جذبی پهن و قوی برای یون آمونیوم در ناحیه $3000 - 2200 \text{ cm}^{-1}$ ظاهر می‌شود. تمام آمین‌های پروتوندار شده، این جذب قوی و مشخص ر که متعلق به پیوند $\text{R}_3\text{N}^+\text{-H}$ می‌باشد، نشان می‌دهند. در شکل ۸-۲۴ نمونه ای از طیف یون آمونیوم آورده شده است.

عدد موج (cm^{-1})

شکل ۸-۲۴ طیف زیر قرمز تری متیل آمونیوم کلرید.

طیف بینی رزونانس مغناطیسی هسته

تشخیص مطلق آمین‌ها با طیف بینی $^1\text{H NMR}$ دشوار است، زیرا هیدروژن N-H به صورت یک پیام پهن فاقد نشانه‌های روشنی از جفت شدن با هیدروژن‌های C-H همسایه ظاهر می‌شود همان طور که در مورد جذب‌های O-H دیدیم (بخش ۱۷-۱۱)، جذب‌های N-H آمین می‌توانند در گستره وسیعی ظاهر شوند

۵- برموکینولین

۸- برموکینولین

نسبت 51: 49

ایزوکینولین

۵- نیتروایزوکینولین

۸- نیترو ایزوکینولین

نسبت 90:10

ایندول دارای یک نیتروژن شبه پیرولی است و آسان تر از بنزن دستخوش جانشینی الکترون دوستی می شود. جانشینی در C3 حلقه پر الکترون پیرولی رخ می دهد، نه بر روی حلقه بنزنی.

ایندول

۳- برموایندول

پوری دارای سه نیتروژن بازی شبه پیریدینی با جفت الکترون های مستقر در اوربیتال های SP^2 واقع در صفحه حلقه است. نیتروژن چهارم پورین، غیربازی و شبه پیرولی است، و جفت الکترون آن به صورت بخشی از الکترون π سیستم آروماتیک در آمده است.

پودین

مسئله ۲۳-۲۴ کدام نیتروژن آکالوئید ایندولی توهم زای N,N - دی متیل تریپتامین بازی تر است، توضیح دهید.

N,N - دی متیل تریپتامین

صفحه ۳ ضمیمه رنگی

مسئله ۲۴-۲۴ واکنش ایندول با الکترون دوست ها در C3 انجام می شود، نه در C2. با ترسیم

فرم های رزونانسی کانیون های حد واسط حاصل از واکنش در C3 و C2، نتایج مشاهده شده را تبیین کنید

۱۰-۲۴ طیف بینی آمین ها

پیریمیدین

$$pK_a = 1.3$$

مسئله ۲۲-۲۴ واکنش‌های جانشینی الکترون دوستی آروماتیک پیریدین، اغلب در C3 رخ می‌دهد. با ترسیم حد واسط‌های کربوکاتیونی حاصل از واکنش یک هسته دوست در C1، C2، و C3، نتایج مشاهده شده را تبیین کنید.

هتروسیکل‌های چند حلقه‌ای

همان طور که در بخش ۷-۱۵ دیدیم، کینولین، ایزو کینولین، ایندول، و پورین از هتروسیکل‌های چند حلقه‌ای متداول به شمار می‌روند. سه ترکیب اول، دارای یک حلقه بنزن و یک حلقه هتروسیکل آروماتیک هستند، اما پورین شامل دو حلقه هتروسیکل چسبیده به هم است. این چهار سیستم حلقوی در طبیعت وجود دارند و بسیاری از ترکیبات دارای این حلقه‌ها، فعالیت بیولوژیکی قابل توجهی نشان می‌دهند. مثلاً آکالوئید کینولینی کینین به عنوان داروی ضد مالاریا به کار می‌رود، تریپتوفان یک آمینو اسید مهم است، و پورین و آدنین از اجزای نوکلئیک اسیدها به شمار می‌روند.

پورین	ایندول	ایزو کینولین	کینولین
آدنین (بخشی از DNA)	تریپتوفان (آمینو اسید)	کینین (ضد مالاریا)	

شیمی این هتروسیکل‌های چند حلقه‌ای، همان است که از دانش مربوط به هتروسیکل‌های ساده تری مانند پیریدین و پیرول به دست آورده‌اید. کینولین و ایزو کینولین دارای اتم نیتروژن بازی شبه پیریدینی هستند و هر دو در جانشینی الکترون دوستی، اگر چه نه به آسانی بنزن، شرکت می‌کنند. واکنش بر روی حلقه بنزنی صورت می‌گیرد، نه حلقه پیریدینی، و مخلوطی از فراورده‌ها به دست خواهد داد.

کینولین

صورت محکم تری به هسته دارای بار مثبت جذب شده اند و برای تشکیل پیوند به آسانی در دسترس قرار نمی گیرند. در نتیجه خصلت بازی، اتم نیتروژن SP^2 | (۳۳٪ خصلت S) پیریدین کمتر از نیتروژن sp^3 در یک آلکیل آمین (۲۵٪ خصلت S) است .

اوربیتال sp^2

اوربیتال sp^3

پیریدین

برخلاف بنزن، پیریدین در واکنش‌های جانشینی الکترون دوستی آروماتیک، با دشواری بسیار شرکت می کند. هالوژن دار کردن پیریدین در شرایط سخت صورت می گیرد، اما نیترودار کردن آن با بازده بسیار پایین، و واکنش‌های فریدل - کرافتس بر روی آن، ناموفق است. این واکنش‌ها، اغلب محصول استخلاف شده در موقعیت ۳ به دست می دهند.

پیریدین

۳- برموپیریدین

واکنش پذیری ناچیز پیریدین در جانشینی الکترون دوستی آروماتیک ناشی از چند عامل است. نخست تشکیل کمپلکس اسید - باز بین اتم نیتروژن بازی حلقه و الکترون دوست واردشده، سبب پدید آمدن بار مثبت در حلقه می شود و فعالیت آن را کاهش می دهد. ثانیاً، چگالی الکترون حلقه به دلیل اثر القایی الکترون کشندگی اتم الکترون گاتیو نیتروژن کاهش پیدا می کند. به این ترتیب، پیریدین دارای گشتاور دو قطبی ($\mu = 2.26 D$) قابل ملاحظه ای است. که کربن‌های حلقه در سر مثبت دو قطبی قرار دارند. بنابراین، واکنش یک الکترون دوست با اتم‌های کربن قطبیده مثبت، دشوار است.

$$\mu = 2.26 D$$

علاوه بر پیریدین، دی آمین شش تایی پیریمیدین نیز در مولکول‌های بیولوژیکی، به ویژه به صورت بخشی از نوکلئیک اسیدها مشاهده می شود. خصلت بازی پیریمیدین، $pK_a = 1.3$ ، به دلیل اثر نیتروژن دوم، بسیار کمتر از خصلت بازی پیریدین است.

نیز دارای یک اتم نیتروژن بازی می‌باشد، که در تیامین آلکیل دار شده و به صورت یک یون آمونیوم نوع چهارم در آمده است.

ایمیدازول

هیستیدین

تiazول

تیامین (ویتامین B₁)

مسئله ۲۰-۲۴ تصویر اوربیتالی تiazول را رسم کنید. هیبرید اتم‌های نیتروژن و گوگرد را sp^2

فرض کنید، و اوربیتال‌های مربوط به جفت الکترون‌های ناپیوندی را مشخص سازید

مسئله ۲۱-۲۴ درصد پروتون دار شدن اتم نیتروژن ایمیدازول در هیستیدین در pH فیزیولوژیکی

۷/۳ را پیش بینی کنید. (بخش ۲۴-۵ را ببینید).

پیریدین و پیریمیدین

پیریدین، ترکیب هتروسیکل مشابه بنزن است. پیریدین نیز مانند بنزن، مسطح، ملکولی آرومانیک با زوایای پیوندی 120° و طول پیوند C-C حدود 139 pm ، حد میانی بین پیوندهای ساده و دوگانه، است. پنج اتم کربن و اتم نیتروژن دارای هیبرید- sp^2 ، هر کدام یک الکترون π در شش تایی آرومانیک به اشتراک می‌گذارند، و الکترون‌های تا پیوندی نیتروژن نیز در یک اوربیتال sp^2 در صفحه حلقه قرار می‌گیرند (بخش ۱۵-۵).

همانطور که در جدول ۱-۲۴ نشان داده شده است، خصلت بازی پیریدین ($pK_a = 5.25$) بیشتر از پیرول، ولی کمتر از آلکیل آمین هاست. کاهش خصلت بازی پیریدین در مقایسه با یک آلکیل آمین ناشی از قراردادن جفت الکترون ناپیوندی پیریدین در یک اوربیتال sp^2 است، در حالی که جفت الکترون‌های آلکیل آمین در اوربیتال sp^3 هستند. از آنجا که اوربیتال‌های S دارای بیشترین چگالی الکترونی در هسته می‌باشند، و اوربیتال‌های P یک گره در هسته دارند، الکترون‌های واقع در اوربیتالی با خصلت S بیشتر به

نیترژن در مقایسه با ترکیب سیر شده مشابه آن، یعنی پیرولیدین است، در حالی که اتم‌های کربن پیرول پر الکترون تر از کربن‌های ۳،۱-سیکلو-پنتادی آن می‌باشند.

۳،۱- سیکلوپنتادی ان پیرولیدین پیرول

شیمی پیرول به شیمی حلقه‌های بنزنی فعال شده شباهت دارد. اما به طور کلی، هتروسیکل‌ها در برابر الکترون دوست‌ها، فعال‌تر از حلقه‌های بنزنی هستند و برای کنترل واکنش‌های آنها باید از دمای پایین استفاده شود. هالوژن دار کردن، نیترودار کردن، سولفون دار کردن، و آسیل‌دار کردن فریدل - گرافتس را بر روی آنها می‌توان انجام داد. مثلاً:

۲- پرموپیرول (۹۲٪) پیرول

جاننشینی هسته دوستی، معمولاً بر روی C2، موقعیت مجاور نیترژن، صورت می‌گیرد، زیرا واکنش در این موقعیت منجر به حد واسط کانیونی پایدار با سه فرم رزونانسی می‌شود، در حالی که در C3، با کاتیون ناپایدارتری با فقط دو فرم رزونانسی سر و کار خواهیم داشت (شکل ۲۴-۶)

۲- نیتروپیرول

۳- نیتروپیرول (تشکیل نمی‌شود)

شکل ۲۴-۶ نیترودار کردن الکترون دوستی پیرول. حد واسط تشکیل شده با واکنش در C2 پایدارتر

از حد وسط حاصل از واکنش در C3 است.

از سایر آمین‌های هتروسیکل ساده دارای حلقه پنج تایی می‌توان ایمیدازول و تiazول را نام برد.

ایمیدازول که بخشی از ساختار آمینو سید هیستیدین را تشکیل می‌دهد، دارای دو اتم نیترژن است، که

فقط یکی از آنها خصلت بازی دارد. تiazول، سیستم حلقه پنج تایی موجود در ساختار تبامین (ویتامین B₁)

پیرول و ایمیدازول

پیرول، ساده ترین آمین هتروسیکل سیر نشده، به صورت صنعتی از واکنش فوران با آمونیاک بر روی کاتالیزگر آلومینا در 400°C به دست می آید. فوران، ترکیب اکسیژن دار مشابه پیرول، از آب زدایی قندهای پنج کربنی موجود در پوست میوه بلوط و چوب ذرت به وسیله کاتالیزگر اسید به دست می آید.

پیرول فوران

اگرچه پیرول، هم آمین و هم یک سیستم دی ان مزدوج به نظر می رسد، خواص شیمیایی آن با هیچ کدام از این ویژگی های ساختاری سازگار نیست. بر خلاف اغلب آمین ها، پیرول دارای خصلت بازی نیست - PK_a یون پیرولینیوم $4,0$ ؛ بر خلاف اغلب دی ان های مزدوج، پیرول در واکنش های جانشینی الکترون دوستی شرکت می کند، نه در واکنش های افزایشی. دلیل این دو خاصیت، همان طور که در بخش ۱۵-۵ گفته شد، وجود شش الکترون π در پیرول و آروماتیک بودن آن است. هر یک از چهار اتم کربن، یک الکترون π نیتروژن دارای هیبرید SP^2 ، نیز دو الکترون ناپیوندی خود را به اشتراک می گذارند.

جفت الکترون

ناپیوندی در اوربیتال P

پیرول

هیبرید SP^2

شش الکترون π

از آنجا که جفت الکترون نیتروژن بخشی از شش تایی آروماتیک است، پروتون دار کردن نیتروژن سبب تخریب خصلت آروماتیکی حلقه می شود بنابراین، اتم نیتروژن پیرول کم الکترون تر، غیر بازی تر، و ناهسته دوست تر از نیتروژن یک آمین الیفاتیکی است. همین طور، اتم های کربن پیرول پرالکترون تر هسته دوست تر از کربن های پیوند دوگانه معمولی می باشند. به این ترتیب، حلقه پیرول، مانند انامین ها (بخش ۲۳-۱۱) واکنش پذیری خوبی در برابر الکترون دوست ها دارد. نقشه پتانسیل الکتروستاتیکی بیانگر کم الکترون بودن

ترکیبات جفت شده آزو به دلیل سیستم گسترده مردوج π که باعث وقوع جذب آنها در ناحیه مرئی طیف الکترومغناطیسی (بخش ۱۴-۹) می‌شود، کاربرد وسیعی در رنگ سازی نساجی پیدا کرده اند. مثلاً، (دی متیل آمینو) آزوبنزن، ترکیبی با رنگ زرد روشن، زمانی برای رنگ کردن مارگارین (کره نباتی) به کار می‌رفت.

p - (دی متیل آمینو) آزوبنزن N-N بی متیل آنیلین بنزودیازونیوم
(بلورهای زرد رنگ، دمای ذوب $127^{\circ}C$) بیسولفات

مسئله ۱۹-۲۴ روشی برای سنتز P- (دی متیل آمینو) آزو بنزن از بنزن به عنوان تنها ماده اولیه آلی، پیشنهاد کنید.

۹-۲۴ هتروسیکل‌ها

هتروسیکل، ترکیبی حلقوی شامل اتم‌های دو یا چند عنصر، معمولاً کربن همراه با نیتروژن، اکسیژن، با گوگرد، در حلقه خود است. آمین‌ها ی هتروسیکل فراوانند و بسیاری از آنها دارای خواص بیولوژیکی مهمی هستند. کوآنزیم پیریدوکسال فسفات؛ داروی مشهور سیلد نافیل (ویاگرا)؛ و هم، عامل انتقال اکسیژن در خون، نمونه‌هایی از ترکیبات هتروسیکل هستند.

هم سیلدنافیل پیرید و کسال فسفات
(ویاگرا) (یک کوآنزیم)

شیمی اغلب هتروسیکل‌ها به ترکیبات زنجیری مربوطه شباهت دارد. لاکتون‌ها و استرهای غیر حلقوی، رفتاری مشابه لاکتام‌ها و آمیدهای غیر حلقوی دارند، و همین‌طور، رفتار اترهای حلقوی و نالحقوی نیز مشابه یکدیگر است. ما، در موارد معینی، به ویژه در صورتی که حلقه سیر نشده باشد، هتروسیکل‌ها دارای خواص جالب و منحصر به فردی می‌باشند.

حل

m- هیدروکسی استوفنون استوفنون بنزن

مسئله ۲۴-۱۸ ترکیبات زیر را با استفاده از واکنش جانشینی دیازونیوم از بنزن سنتز کنید:

الف) p- برموبنزویک اسید ب) m- بر موینزویک اسید

ج) m- برموکلو بنزن د) p- متیل بنزویک اسید

ه) ۱،۲،۴- تری بر موبنزن

واکنش‌های جفت شدن دیازونیوم

نمک‌های آرن دیازونیوم با حلقه‌های آروماتیک فعال شده واکنش می‌دهند و ترکیبات آزو رنگی، تولید

می‌کنند $Ar-N=N-Ar'$

یک ترکیب آزو

$Y = -OH$ یا $-NR_2$ که در آن

واکنش‌های جفت شدن دیازونیوم، نوعی واکنش جانشینی الکترون دوستی آروماتیک هستند که در

آنها، یون دیازونیوم مثبت به عنوان الکترون دوست با حلقه پر الکترون یک فتول یا آریل آمین واکنش

می‌دهد. واکنش معمولاً در موقعیت پارا صورت می‌گیرد، اگرچه در صورت مسدود بودن موقعیت پارا، حمله

به موقعیت ارتو نیز انجام می‌گیرد.

بنزن دیازونیوم

فنول

بیسولفات

p- هیدروکسی آزوبنزن

(بلورهای پرتقالی رنگ، دمای ذوب $152^\circ C$)

۴،۲-دی بر موتولوتن تولوئن

این واکنش‌های جانشینی دیازونیم با مکانیسم رادیکالی انجام می‌شوند نه مکانیسم قطبی. مثلاً، در مجاورت نمک‌های مس (I) تصور می‌رود که یون آرن دیازونیم ابتدا به یک رادیکال آریل به اضافه مس (II) تبدیل می‌شود و سپس، محصول به اضافه کاتالیزگر مس (I) را به دست می‌دهد.

آریل	ترکیب
رادیکال	دیازونیم

مثال تمرین ۲۴-۴ استفاده از واکنش‌های جانشینی دیازونیم

چگونه می‌توان m- هیدروکسی استوفنون را از بنزن با استفاده از واکنش جایگزینی یک دیازونیم تهیه کرد؟

m- هیدروکسی استوفنون

استراتژی مانند همیشه، سنتز آلی با شیوه بازگشت از محصول نهایی، به صورت گام به گام طراحی می‌شود. ابتدا، گروه‌های عاملی در محصول را شناسایی کنید و روش‌های سنتز آنها را به یاد بیاورید، m- هیدروکسی استوفنون دارای یک گروه OH - و یک گروه COCH₃ - در موقعیت متا بر روی حلقه بنزن است. گروه هیدروکسی معمولاً طی فرایندی چهار مرحله‌ای شامل نیترودار کردن، کاهش، دیازویی کردن، و جایگزینی دیازونیم وارد حلقه می‌شود. گروه استیل نیز طی واکنش آسیل دار کردن فریدل-کرافتس بر روی حلقه قرار می‌گیرد.

سپس، از خود بپرسید که ماده حد واسط چه می‌تواند باشد؟ از آنجا که گروه استیل یک هدایت کننده متا و گروه هیدروکسیل هدایت کننده ارتو و پاراست، استوفنون می‌تواند پیش ماده تولید m-هیدروکسی استوفتون باشد، بنزن نیز می‌تواند پیش ماده استوفنون به شمار آید.

p- برموتولوئن**p- متیل آنیلین**

یدوبنزن (۶۷٪)

آنیلین

همین طور از واکنش یک نمک آرن دیازونیوم با CuCN به نیتریل ArCN می‌توان رسید. این نیتریل را طی واکنش‌های دیگری می‌توان به سایر گروه‌های عاملی مانند گروه کربوکسیل تبدیل کرد. مثلاً، واکنش سند مایر O -متیل بنزن دیازونیوم بیسولفات با CuCN منجر به O -متیل بنزونیتریل می‌شود، که در اثر هیدرولیز O -متیل بنزوئیک اسید به دست می‌دهد. این محصول را نمی‌توان با شیوه اکسایش زنجیر جانبی از O -زایلین تولید کرد، زیرا هر دو گروه متیل اکسیده خواهند شد.

O-متیل بنزوئیک	O-متیل بنزونیتریل	O-متیل بنزن دیازونیوم	O-متیل آنیلین
اسید		بیسولفات	

گروه دیازونیوم قابل تعویض با OH و H - نیز می‌باشد، که به ترتیب، فنول و آرن به دست می‌دهد. فنول‌ها طی واکنش نمک آرن دیازونیوم با مس (I) اکسید در محلول آبی مس (II) نترات تولید می‌شوند، این واکنش به ویژه مفید است، زیرا روش‌های زیادی برای نشان دادن گروه OH - بر روی حلقه آروماتیک وجود ندارد.

P- کرزول (۹۳٪)**P- متیل آنیلین (p- تولویدین)**

کاهش نمک دیازونیوم برای تولید یک آرن در اثر واکنش با هیپوفسفر و اسید، H_3PO_2 انجام می‌گیرد. این واکنش هنگامی مورد استفاده قرار می‌گیرد که نیاز به وارد کردن موقعی یک استخلاف آمینو برای، بهره گیری از اثر هدایت کنندگی آن پیدا شود. مثلاً، فرض کنید سنتز ۳،۵-دی برموتولوئن مورد نظر باشد. این محصول را نمی‌توان از برم دار کردن مستقیم تولوئن به دست آورد، زیرا واکنش در موقعیت‌های ۲ و ۴ انجام خواهد شد، اما، با شروع از p -متیل آنیلین (p- تولویدین)، دی برم دار کردن در موقعیت ارتو نسبت به استخلاف آمینو که هدایت کننده قوی تری است، صورت می‌گیرد، و دیازویی کردن و سپس واکنش با H_3PO_2 منجر به محصول دلخواه خواهد شد.

p- متیل آنیلین**۳،۵-دی برموتولوئن**

مسئله ۲۴-۱۶ سنتزی برای سولفاتیازول از بنزن وهر آمین لازم، بنویسید.

سولفاتیازول

مسئله ۲۴-۱۷ ترکیبات زیر را از بنزن تهیه کنید:

الف) N,N- دی متیل آنیلین

ب) p-کلروآنیلین

ج) m-کلروآنیلین

د) ۲،۴ - دی متیل آنیلین

نمک‌های دیازونیوم: واکنش سند مایر

آریل آمین‌ها ی نوع اول با نیتروآسید، HNO_2 ، واکنش می‌دهند و نمک‌های آرن دیازونیوم، $\text{Ar}-\text{N}^+ \equiv \text{NX}^-$ پایدار تولید می‌کنند. این واکنش، به **دیازویی** کردن مشهور است. آلکیل آمین‌ها نیز با نیتروآسید واکنش می‌دهند، اما فراورده‌های آلکان دیازونیوم این واکنش‌ها چنان ناپایدارند، که امکان جداسازی آنها وجود ندارد. نمک‌های آلکان دیازونیوم به سرعت نیتروژن از دست داده و کربوکاتیون به دست می‌دهند. حذف نیتروژن از یون آرن دیازونیوم آریل کاتیون به دست می‌دهد، که به دلیل ناپایداری کاتیون حاصل، صورت نمی‌گیرد.

نمک‌های آرن دیازونیوم به دلیل امکان جایگزینی گروه دیازونیو (N_2) در واکنش‌های جانشینی رادیکالی یا هسته دوستی، بسیار مفید هستند:

هسته دوست‌های گوناگونی با نمک‌های آرن دیازونیوم واکنش می‌دهند و انواع بنزن‌های استخلاف دار را به دست می‌دهند. ترتیب کلی فرایند به این صورت است (۱) نیترودار کردن (۲) کاهش، (۳) دیازویی کردن، و (۴) جانشینی هسته دوستی که آن را به صورت مهم‌ترین و متداول‌ترین روش جانشینی آروماتیک در آورده است.

آریل کلریدها و برمیدها طی واکنش یک نمک آرن دیازونیوم با مس (I) هالید مربوطه، CuX طی فرایندی به نام **واکنش سند مایر** تولید می‌شوند. آریل پدیدها را با واکنش مستقیم NaI بدون استفاده از نمک مس (I) می‌توان تهیه کرد. بازده این واکنش‌ها بین ۶۰ و ۸۰٪ است.

کربونیل مجاور نامستقر شده است. در نتیجه، برم دار کردن N- آریل آمید به محصول مونوبر مو ختم می‌شود، که با هیدرولیز به وسیله محلول آبی باز، آمین آزاد به دست خواهد داد. برای مثال، ρ - تولوئیدین (۴- متیل آنیلین) را با استفاده از این روش می‌توان به خوبی استیل دار، برم دار، و هیدرولیز کرد و با بازده ۷۹٪ به ۲- برم مو ۴- متیل آنیلین تبدیل کرد. طی این فرایند، م ۲، ۶- دی بر مو تولید نخواهد شد.

۲- برنو - ۴- متیل - آنیلین (۷۹٪) - ρ - نونوید بن

آلکیل دار کردن و آسیل دار کردن N - آریل آمیدها با روش فریدل - کرافتس نیز به خوبی انجام می‌گیرد. مثلاً، بنزوئیل دار کردن استانیلید- (N- استیل آنیلین) در شرایط فریدل - کرافتس، پس از هیدرولیز، ۴- آمینوبنزوفنون با بازده ۸۰٪ تولید می‌کند.

۳- آمینوبنزوفنون (۸۰٪)

تعدیل واکنش پذیری یک بنزن دارای استخلاف آمینو با تشکیل یک آمید، روش مفیدی است که انجام بسیاری از واکنش‌های جانشینی الکترون دوستی آروماتیک را امکان پذیر می‌سازد. تهیه داروهای سولفا، مثال خوبی است. داروهای سولفا، مانند سولفایل آمید، از نخستین داروهای مورد استفاده برای درمان عفونت‌ها بوده‌اند. اگر چه عمدتاً به وسیله آنتی بیوتیک‌های قوی تر و ایمن‌تر جایگزین شده‌اند، در دهه ۱۹۴۰ به صورت گسترده‌ای به کار می‌رفتند و نجات جان هزاران زخمی جنگ دوم جهانی را مدیون این داروها می‌دانند. داروهای سولفا با کلروسولفون دار کردن استانیلید، سپس واکنش ρ - (N- استیل آمینو) بنزن سولفونیل کلرید با آمونیاک یا آمین دیگر برای تولید یک سولفون آمید تولید می‌شود. با هیدرولیز آمید، داروی سولفا به دست خواهد آمد. توجه داشته باشید که هیدرولیز آمید را می‌توان در مجاورت گروه سولفون آمید انجام داد زیرا هیدرولیز سولفون آمیدها بسیار آهسته است.

استانیلید

سولفانیل آمید (یک داروی سولفا)

مسئله ۲۴-۱۴ فراورده‌های واکنش حذف هوفمان برای آمین‌ها ی زیر را پیش بینی کنید. در صورت تشکیل بیش از یک محصول، فراورده اصلی را مشخص کنید.

مسئله ۲۴-۱۵ محصول واکنش هوفمان برای یک آمین هتروسیکل مانند پپیریدین را بنویسید. تمام مراحل را نشان دهید

پپیریدین (Piperidine)

۲۴-۸ واکنش‌های آریل آمین‌ها جانشینی الکترون دوستی آروماتیک

استخلاف‌های آمینو، فعال سازان قوی هستند و در واکنش‌های جانشینی الکترون دوستی آروماتیک (بخش ۱۶-۴)، نقش گروه‌های هدایت کننده ارتو - و پارا را دارند. واکنش پذیری شدید بنزن‌های داری استخلاف آمینو، به دلیل دشوار شدن مهار ادامه واکنش جانشینی، مایه در دسر می‌شوند. مثلاً واکنش آنیلین با برم به سرعت ۲، ۴، ۶-تری بر مو آنیلین به دست می‌دهد. گروه آمینو چنان گروه فعال کننده نیرومندی است که متوقف کردن فرایند در مرحله تشکیل مشتق مونوبرمو، امکان پذیر نیست.

۲، ۴، ۶-تری بر مو آنیلین (۱۰۰٪) آنیلین

یکی دیگر از در دسرهای ناشی از کاربرد بنزن‌های دارای استخلاف آمینو در واکنش‌های جانشینی الکترون دوستی آروماتیک، ناموفق بودن واکنش‌های فریدل-کرافتس (بخش ۱۶-۳) است. گروه آمینو با تشکیل یک کمپلکس اسید - باز با کاتالیزگر، مانع ادامه واکنش می‌شود. برای رفع کاستی‌های مربوط به واکنش پذیری شدید و خصلت بازی آمین‌ها، می‌توان واکنش‌های جانشینی الکترون دوستی را بر روی آمیدها انجام داد نه آمین‌ها.

همان طور که در بخش ۲۱-۵ آمده است، واکنش آمین با استیک انیدرید منجر به تشکیل محصول استیل آمید یا استامید می‌شود. استخلاف آمید و (NHCOR-) با وجود هدایت کنندگی ارتو و پارا، قدرت بازی، واکنش پذیری کمتری از گروه‌های آمینو درد، زیرا جفت الکترون تنهای نیتروژن به وسیله گروه

(۱- متیل بوتیل) تری متیل آمونیوم

هیدروکسید



۲- پنتن

(۹۴٪)

۱- پنتن

(۶٪)

اهمیت واکنش حذف هوفمان، بیشتر به خاطر نقش تاریخی آن به عنوان ابزار تجزیه ساختار بسیاری از آمین‌ها ی طبیعی پیچیده بوده است و امروزه کاربرد آزمایشگاهی چندانی ندارد، اما حذف‌های مشابه آن در سیستم‌های بیولوژیکی از طریق یون آمونیوم پروتون‌دار شده و نه نمک‌های آمونیوم نوع چهارم، رخ می‌دهند. مثلاً، در بیوسنتز نوکلئیک اسیدها، ترکیبی به نام آدنیلو سوکسینات با حذف نیتروژن دارای باز مثبت، فومارات و آدنوزین مونوفسفات به دست می‌دهد.

آدنیلوسوکسینات

فومارات

آدنوزین مونوفسفات

مثال تمرین ۲۴-۳ پیش بینی محصول حذف هوفمان

محصول واکنش حذف هوفمان برای آمین زیر را بنویسید؟

استراتژی حذف هوفمان یک واکنش E2 است که طی آن، یک آمین به آلکن تبدیل می‌شود. این

فرایند با جهت‌گزینی ضدزایتسف انجام می‌شود و پیوند دوگانه کم‌استخلاف‌تر به دست می‌دهد. برای پیش‌بینی محصول به سراغ ترکیب واکنشگر برومید و با شناسایی موقعیت‌های مناسب برای انجام حذف (موقعیت‌های دوکربن دورتر از اتم نیتروژن)، با استفاده از در دسترس‌ترین هیدروژن، حذف را انجام دهید. در این مورد، سه موقعیت برای وقوع حذف وجود دارد - یک نوع اول، یک نوع دوم، یک نوع سوم. موقعیت نوع اول، مناسب‌ترین موقعیت است و منجر به تشکیل کم‌استخلاف‌ترین آلکن، یعنی اتیلن، می‌شود.

حذف هوفمان

آمین‌ها نیز مانند الکل‌ها به وسیله یک واکنش حذفی به آلکن تبدیل می‌شوند. از آنجا که یون آمید، NH_2^- ، گروه ترک‌کننده بسیار ضعیفی به شمار می‌رود، نخست باید آن را به گروه ترک‌کننده مناسبتری تبدیل کرد. در واکنش حذف هوفمان، آمین به وسیله یدومتان اضافی متیل دار می‌شود و نمک آمونیوم نوع چهارم تشکیل می‌دهد، که در اثر گرما در مجاورت نقره اکسید، Ag_2O ، به عنوان بازی به آلکن تبدیل می‌شود. برای مثال، ۱-متیل پنتیل آمین، تبدیل می‌شود به ۱-هگزن با بازده ۶۰٪.

۱- هگزن (۶۰٪) (۱- متیل پنتیل) تری متیل آمونیوم یدید ۱- متیل پنتیل آمین

نقش نقره اکسید، تعویض یون هیدروکسید با یون یدید نمک نوع چهارم، و تامین باز لازم برای انجام حذف است. مرحله حذف، واکنش E2 (بخش ۱۱-۸) است که در آن، یون هیدروکسید با حذف یک پروتون همزمان با خروج اتم نیتروژن دارای بار مثبت، انجام فرایند را عملی می‌کند.

آلکن نمک آمونیوم نوع چهارم

یکی از ویژگی‌های جالب حذف هوفمان تولید فراورده‌های متفاوت با اغلب واکنش‌های E2 است. در حالی که اغلب واکنش‌های E2 با تولید آلکن پراستخلاف تر از یک آلکیل هالید همراه هستند (قاعده زایتسف؛ بخش ۱۱-۷)، طی واکنش حذف هوفمان از یک نمک آمونیوم نوع چهارم، آلکن کم استخلاف تر محصول غالب است. دلیل این گزینش، احتمالاً ازدحام است. به دلیل بزرگی اندازه گروه ترک‌کننده تری آلکیل آمین، باز حمله‌کننده باید به سراغ کندن هیدروژن از موقعیت خلوت تری برود. (به نمایش فضایی زیر توجه کنید).

پرازدحام: دسترسی دشوار

کم ازدحام: در دسترس