

# سنجش قدرت اسیدی پروتونهای N-H در دو همپار انامین با استفاده از طیف بینی رزونانس مغناطیسی هسته پروتون

عیسی یآوری و آذرمیدخت حسین نیا

انستیتوی شیمی، دانشگاه مازندران، بابلسر

## چکیده:

طیفهای NMR پروتون دو همپار انامین (E)، (Z)، ۲،۱- بیس (متوکسی کربونیل) وینیل آمینو تولوئن در محلولهای خنثی و بازی در ۲۵°C گرفته شده اند. تبادل، کاتالیز شده با باز، پروتون N-H همپار (E) حدود ۵۰ بار سریعتر از تبادل پروتون N-H همپار (Z) است. نتایج به دست آمده، در پرتو اثرهای الکترونی و پیوند هیدروژنی تبیین شده اند.

## مقدمه

پدیده تبادل پروتون در فرایندهای شیمیایی، اهمیت انکارناپذیری دارد زیرا، اغلب واکنشهای آلی و، دست کم، ۹۵ درصد واکنشهای آنزیمی با تبادل پروتون همراه هستند. در تمام این فرایندها، پروتون، چه به عنوان کاتالیزور و چه به عنوان واسطه انجام واکنش، نقش اساسی دارد (۱-۵).

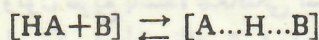
این واکنشها که، در ظاهر، ساده به نظر می رسند، می توانند دارای مکانیسمهای پیچیده ای باشند، که پی بردن به آنها مستلزم اندازه گیری سرعت فرایند است. سنجش سرعت انتقال پروتون در سیستمهای شیمیایی، توجه بسیاری از شیمیدانها را جلب کرده و در سه دهه اخیر، با بهره گیری از اسلوبهای پیشرفته و ابزارهای دقیق، سرعت و انرژی شمار زیادی از واکنشهای تبادل پروتون در محلول مورد بررسی قرار گرفته است (۱-۵).

به طور کلی، انتقال پروتون از مولکول HA (دهنده پروتون) به مولکول B (پذیرنده پروتون) با سرعتهای متفاوتی انجام می گیرد. سرعت فرایندهای تبادل پروتون به عوامل گوناگونی مانند ساختار مولکولی، pH، دما، حلال، و غیره بستگی دارد. برای نمونه، برخی پپتیدها به سرعت، پروتون «اسیدی» خود را با پروتونهای آب تعویض می کنند، در حالی که، برخی دیگر، این تبادل را با کندی انجام می دهند.

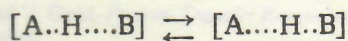
در واکنش تبادل پروتون، می توان سه مرحله متمایز را در نظر گرفت:

• برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد آذرمیدخت حسین نیا، خرداد ماه ۱۳۶۴.

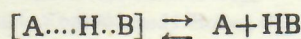
(الف) برخورد پروتون دهنده (HA) با پروتون پذیر (B)، که منجر به تشکیل کمپلکس می شود،



(ب) پدید آمدن تعادل مجدد در توزیع پروتون بین دو واحد تشکیل دهنده کمپلکس،



(ج) در تبادل پروتون، اگر پذیرنده پروتون قوی باشد، پروتون روی پذیرنده می ماند و در غیر این صورت، پروتون به مولکول دهنده بازمی گردد.



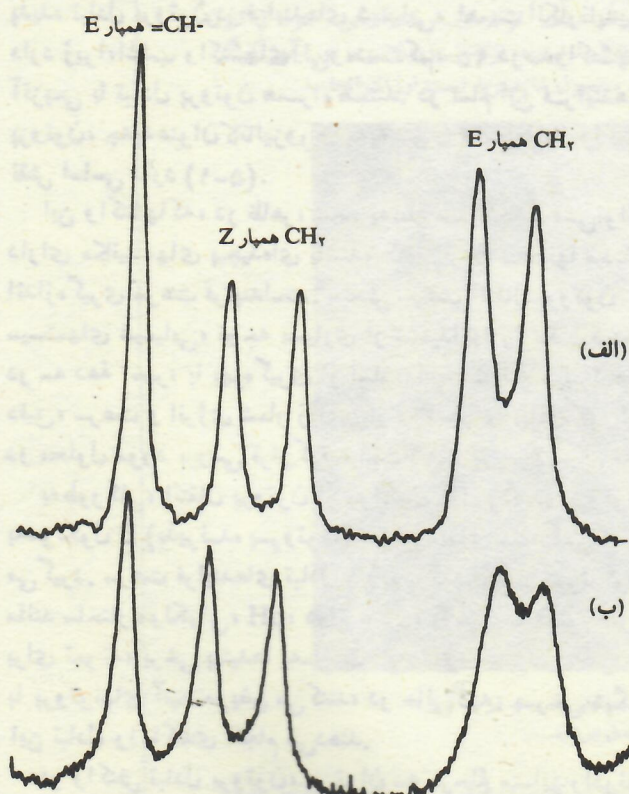
برای سنجش سرعت فرایندهای تبادل پروتون، راههای گوناگونی وجود دارد: انتخاب روش مناسب برای مطالعه تبادل پروتون در یک فرایند، به سرعت این تبادل بستگی دارد. برای نمونه، اگر سرعت تبادل پروتون بسیار زیاد باشد، مثلاً ۱۰<sup>۱۱</sup> بار در ثانیه، از طیف بینی آسایش استفاده می شود. سرعتهای میانی، که دارای ثابت سرعتی حدود ۱۰<sup>۵</sup>-۱۰<sup>۱۰</sup> بار در ثانیه باشند، باروشهای جهش دما (۳)، روش جریان و طیف بینی فرابنفش (۲) قابل سنجش هستند. برای اندازه گیری سرعت فرایندهایی که تبادل پروتون در آنها به کندی صورت می گیرد، معمولاً، از روشهای تعادل سازی (equilibration) استفاده می شود. در مواردی که ثابت سرعت تبادل پروتون حدود ۱۰<sup>۳</sup>-۱۰<sup>۱۰</sup> بار در ثانیه باشد، می توان از طیف بینی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) استفاده کرد. امتیاز تکنیک NMR در دقت و سرعت آن نهفته است.

با وجود اهمیت انامینها به عنوان مواد حد واسط در سنتز ترکیبات آلی، واکنشهای تبادل پروتون در آنها مورد بررسی قرار نگرفته است (۷۰۶). برای انامینهایی که به صورت مناسبی استخلاف دار شده باشند، تبادل پروتون N-H را می توان با مشاهده رمبش (collapse) پیامهای چند گانه NMR پروتونهای جفت شده

جدول ۱. جابه‌جایی‌های شیمیایی پروتون و ثابت‌های جفت شدن در همپارهای انامین ۱-E و ۱-Z.

ترکیب	$\delta/\text{ppm}$ ( $\text{CDCl}_3-\text{Me}_4\text{Si}$ )
۱-E	$3.43, 3.68$ (۶H, ۲s, $\text{OCH}_3$ ), $4.03$ (۲H, d, $J_{5,16}\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ), $4.58$ (۱H, s, $\text{C}=\text{CH}$ ), $5.50$ (۱H, t, $J_{5,16}\text{Hz}$ , NH), $7.10$ (۵H, m, $\text{C}_6\text{H}_5$ ).
۱-Z	$3.48, 3.58$ (۶H, ۲s, $\text{OCH}_3$ ), $4.30$ (۲H, d, $J_{6,24}\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ), $5.02$ (۱H, s, $\text{C}=\text{CH}$ ), $7.19$ (۵H, m, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), $8.20$ (۱H, t, $J_{6,24}\text{Hz}$ , NH).

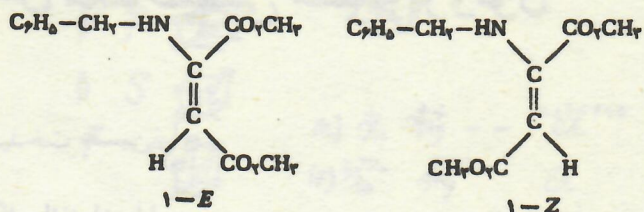
افزایش حدود ۵۰٪ هم ارز از بوتیل آمین نوع سوم به محلول حاوی آمیزه انامینها منجر به پهن شدن چشمگیر دوتایی مربوط به همپار ۱-E می‌شود، در حالی که دوتایی همپار ۱-Z، به نسبت، تیز می‌ماند. پس از افزودن ۵۰٪ هم ارز دیگر از باز، پیام‌های ۱-E به صورت تکی پهن در می‌آیند، ولی در پیام دوتایی همپار ۱-Z تنها اندکی پهن‌شدگی مشاهده می‌شود. با افزودن مقدار زیادتری از آمین، شکافتگی اسپین-اسپین از میان رفته و دو پیام تکی به ترتیب برای ۱-E و ۱-Z مشاهده می‌شود. تغییرات مشاهده شده در طیف انامینها در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. نمونه‌هایی از طیف NMR پروتون همپارهای ۱-E و ۱-Z. (الف) پس از افزایش ۵۰٪ هم ارز از بوتیل آمین نوع سوم و (ب) پس از افزودن یک هم ارز از باز آلی.

با پروتونهای تبادل پذیر، زیر نظر گرفت. این روش با موفقیت برای آمیدها، هیدرازینها، و اوردهای استخلاف دار به کار برده شده است (۸-۱۱).

در این نوشتار، استفاده از شکافتگی اسپین-اسپین پروتون در طیف بینی NMR پروتون برای سنجش سرعت‌های تبادل پروتونهای N-H دو انامین همپار ۱-E و ۱-Z در کلروفرم و در دی‌متیل سولفو کسید، در محلولهای خنثی و بازی، گزارش می‌شود:



هنگامی که تبادلهای بین مولکولی پروتون نسبت به مقیاس زمانی NMR پروتون آهسته باشند، طیف هریک از انامینها باید یک دوتایی ۱:۱ برای پروتونهای متیلن بنزیلی، به علت جفت شدن اسپین-اسپین با پروتون N-H، نشان دهد. هنگامی که تبادلهای بین مولکولی پروتون سریع باشند، شکافتگی اسپین-اسپین بایستی ناپدید شده، و پیام تکی در طیف ظاهر شود. برای به دست آوردن سرعت‌های نسبی تعادلهای پروتون N-H و برای کاستن از خطاهای تجربی احتمالی، طیفهای دو انامین همپار در آمیزه‌ای از آنها گرفته شده است.

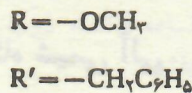
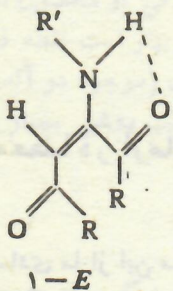
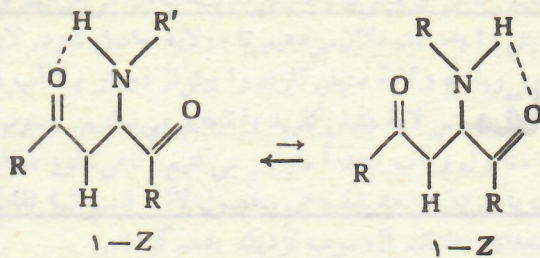
#### تجربی

دی‌متیل استیان دی کربوکسیلات، بنزیل آمین، و بوتیل آمین نوع سوم از شرکت فلوکای سویس گرفته شده و پیش از مصرف به سرعت تقطیر شدند.

(E)-۱،۲-بیس (متوکسی کربونیل) وینیل آمینوتولون، ۱-E، در باز افزودن بنزیل آمین به استراستیلنی تهیه شده ترکیب ۱-E، در کلروفرم، به آهستگی به همپار ۱-Z تبدیل می‌شود، پس از حدود ۱۰ ساعت در دمای اتاق، آمیزه‌ای ۱:۱ از دو همپار در محلول پدید می‌آید. ترکیب آمیزه، طی ۱ تا ۲ ساعت لازم برای انجام سنجش‌های مربوط به تبادل پروتون N-H، تقریباً ثابت می‌ماند (۱۲). طیفهای NMR پروتون در ۶۰ مگاهرتز با یک طیف سنج NMR مدل EM-۳۶۰ شرکت واریان در  $25^\circ\text{C}$  گرفته شده‌اند. تترامتیل سیلان به عنوان مرجع استاندارد درونی مورد استفاده قرار گرفت.

#### نتایج و بحث

طیف NMR پروتون یک محلول هم مول از ۱-E و ۱-Z (بعرض تجربی رابینید) در کلروفرم دوتریم دار ( $\text{CDCl}_3$ ) پیامهای جداگانه‌ای برای هریک از همپارها نشان می‌دهد (جدول ۱). چشمگیرترین جنبه طیف، دوتاییهای ۱:۱ متیلن بنزیلی ناشی از جفت شده اسپین-اسپین با گروههای NH است. ثابت‌های جفت شدن اسپین-اسپین برای پروتونهای  $\text{CH}_2$  برای همپارها ۱-E و ۱-Z به ترتیب، ۵۱۶ هرتز و ۶۲۴ هرتز می‌باشد.



شکل ۲. روند تشکیل پیوند هیدروژنی در همپارهای ۱-Z و ۱-E. پروتون N-H در همپار ۱-Z به علت امکان بیشتری که برای تشکیل پیوند هیدروژنی دارد، کمتر در دسترس باز قرار می‌گیرد و سرعت تبادل آن حدود ۵۰ بار کمتر از پروتون N-H در همپار ۱-E می‌باشد

#### مراجع

1. R.P. Bell, *The Proton in Chemistry*, 2nd Ed, Cornell University Press, New York (1973).
2. E. Caldin and V. Gold, *Proton-Transfer Reactions*, Chapman and Hall, London (1975).
3. M. Eigen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **3**, 1 (1964).
4. R.P. Bell, *Faraday Symp. Chem. Soc.*, **10**, 7 (1975).
5. A.J. Kresge, *Acc. Chem. Res.*, **8**, 354 (1975).
6. A.G. Cook (Editor), *Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions*, Marcel-Dekker, New York, (1969).
7. E. Czerwinska, L. Kozerski, and J. Boksa, *Org. Magn. Resonance*, **8**, 345 (1976).
8. I. Yavari and J.D. Roberts, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 4662 (1978).
9. —, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **83**, 635 (1978).
10. —, *Org. Magn. Resonance*, **14**, 61 (1980).
11. —, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 5217 (1978).
12. K. Herbig, R. Huisgen, and H. Huber, *Chem. Ber.*, **99**, 2546 (1966).
13. A. Berger, A. Loewenstein, and S. Meiboom, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 62 (1959) (Appendix A).
14. E.L. Simmons, *Progr. Reaction Kinetics*, **8**, 161 (1977).
15. N.S. Isaacs, *Reactive Intermediates in Organic Chemistry*, Wiley, London, 1974, p 57.

پهن شدگیهای خط طیفهای NMR پروتون در ناحیه تبادل متوسط با استفاده از پهنای مؤثر (۱۳) حدود ۴ره هرتز برای خطها و ثابتهای جفت شدن به دست آمده از طیف، شبیه سازی شدند. این محاسبات نشان می‌دهند که سرعت تبادل کاتالیز شده با باز پروتون N-H برای همپار ۱-E حدود  $50 \pm 5$  بار سریعتر از همپار ۱-Z است.

چون دی متیل سولفو کسید، اغلب، در مطالعه تبادل پروتون به عنوان حلال به کار برده می‌شود (۱۴)، به نظر رسید که سرعت تبادل پروتون N-H برای همپارهای ۱-E و ۱-Z در این حلال نیز اندازه گیری و با نتایج به دست آمده در کلروفرم مقایسه شود. طیف NMR پروتون آمیزه‌ای هم مول از همپارهای ۱-E و ۱-Z در دی متیل سولفو کسید دو پیام دوتایی برای پروتونهای متیلن نشان می‌دهد.

افزایش ۱ره هم ارز از بوتیل آمین نوع سوم منجر به پهن شدن چشمگیر دوتایی برخاسته از همپار ۱-E می‌شود، اما در دوتایی مربوط به ۱-Z تغییری مشاهده نمی‌شود. افزایش ۲ره هم ارز از باز منجر به رمبش پیام دوتایی ۱-E و پیدایش پهنای چشمگیر در دوتایی ۱-Z می‌شود. محاسبات شکل خط (line-shape calculations) نشان داد که تبادل پروتون N-H در همپار ۱-E در دی متیل سولفو کسید و دردمای اتاق حدود  $50 \pm 10$  بار سریعتر از همپار ۱-Z می‌باشد. به علت خاصیت حلال-پوشی ویژه‌ای که حلالهای دوقطبی بی پروتون نظیر دی متیل سولفو کسید (۱۵) دارا هستند، تبادل پروتونهای N-H همپارهای انامین با غلظتهای کمتری از بوتیل آمین نوع سوم آغاز می‌شود. راستی، چرا تبادل پروتونهای N-H برای دو همپار انامین در حضور باز تا این حد متفاوت است؟ یک دلیل، این است که پروتون N-H در همپار ۱-Z به گونه‌ای مؤثر در تشکیل پیوند هیدروژنی با دو اتم اکسیژن گروههای کربونیل استر درگیر شده است (شکل ۲ را ببینید) در حالی که پروتون N-H در همپار ۱-E تنها با یک اتم اکسیژن گروه کربونیل تشکیل پیوند هیدروژنی داده و، به همین دلیل، بیشتر در دسترس باز قرار دارد.

این نتایج نشان می‌دهد که سرعتهای تبادل پروتون N-H برای انامینهای مشابه، در پیکر بندیهای E و Z می‌بایستی یک تادو مرتبه (ده برابر تا صد برابر) تفاوت داشته باشند. بررسی اثرهای ناشی از فشار، حلال پوشی، برهم کنشهای دوقطبی-دوقطبی، ممانعت فضایی و غیره بر روی سرعت این فرایندهای تبدلی می‌تواند جالب باشد.

