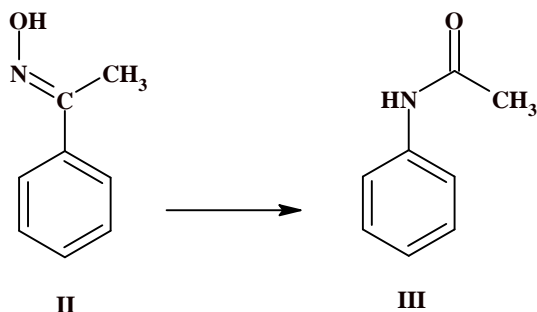


دستور کار جلسه چهارم: واکنش نوآرایی (بازآراسته شدن مولکولی) بکمن (Beckmann Rearrangement)

مرحله دوم: سنتز استانیلید از حدواسط استوفنون اکسیم



۲- الف) آماده سازی سیستم واکنش (reaction apparatus):

مشابه جلسات قبلی ظرف کریستالیزور را بر روی هیتر استیرر تنظیم کرده، بالن دو دهانه واکنش (بالن ۱۰۰ میلی لیتری)، در وضعیت خالی از محتویات، را در ارتفاع مناسب با فاصله مناسب از کف ظرف کریستالیزور قرار داده، مقداری از پارافین مایع برای فراهم نمودن حمام روغن در آن بریزید به حدی که در زمان قرار گیری بالن در ظرف کریستالیزور روغن سرریز نشود. یک دماسنج را با سیم به گیره متصل به پایه در ارتفاع مناسب در میان روغن داخل ظرف حمام روغن (کریستالیزور) تنظیم بفرمایید. سپس موقعیت کندانسور مجهز به رابط حاوی پودر جاذب رطوبت (کلسیم کلراید بدون آب) را بر روی دهانه بالن تنظیم نمایید. شیر آب شهری ورودی به کندانسور را بررسی کنید که باز باشد. بعد از این تنظیمات بالن را از سیستم واکنش آزاد کرده با دو درپوش به مرحله ۲-ب انتقال دهید.

به دلیل محدودیت زمان کلاس از همین ابتدای کار دمای هیتر را به تدریج تا رسیدن به حرارت اولیه حدود ۵۰ درجه سانتیگراد افزایش دهید.

۲-ب) آماده سازی محتویات بالن واکنش:

۲-ب-۱- به بالن دو دهانه واکنش یک مگنت وارد کرده، بالن را با درپوش ها به زیر هود منتقل کرده، مقدار ۱ میلی لیتر اسید سولفوریک غلیظ را با پیپت از یکی از دهانه های بالن به قسمت کاملاً داخلی بالن وارد کرده، بلافاصله درپوش بالن را قرار دهید؛ و بالن را به سکوی گروه خود منتقل کنید.

پرسش کلاسی اول: مقدار اسید سولفوریک را با توجه به وزن اکسیم II، حاصل سنتز جلسه سوم، از نظر مولی محاسبه و مقایسه نمایید.

۲-ب-۲- بالن را در موقعیت مناسب تنظیم شده در ۲-الف در داخل حمام روغن (حرارت غیرمستقیم) قرار داده، آن را با کمک گیره به کندانسور مجهز به رابط حاوی پودر جاذب رطوبت (کلسیم کلراید بدون آب) اتصال دهید.

۲-ب-۳- همینطور که بالن روی حمام روغن در حال گرم شدن اولیه است، یک کاغذ صافی را به صورت قیفی در موقعیت پایداری از دهانه دوم بالن قرار دهید. رسوب به دست آمده از محصول مرحله ۱ در جلسه سوم (استوفنون اکسیم II) را در حالت کاملاً خشک (بدون آب) به تدریج و در شرایط کنترل شده از مسیر کاغذ صافی قیفی به



دستور کار جلسه چهارم: واکنش نوآرایی (بازآراسته شدن مولکولی) بکمن (Beckmann Rearrangement)

مرحله دوم: سنتز استانیلید از حدواسط استوفنون اکسیم

صورت قسمت به قسمت بر روی دهانه دوم بالن به اسید داغ در بالن در حالی اضافه کنید که استیرر فعال باشد و جامد اکسیم II با اسید سولفوریک در بالن به خوبی هم بخورد. با توجه به اینکه واکنش اکسیم II با اسید غلیظ یک واکنش گرمایزا می باشد، آثار گرمایزی در داخل بالن قابل مشاهده می باشد. دقت کنید ماده جامد در قسمت دهانه بالن تلف نشود.

۲-ب-۴- پس از اتمام عمل افزودن اکسیم II به اسید غلیظ در بالن، درپوش دهانه دوم بالن را قرار دهید؛ و در ادامه دمای حمام روغن را تا حدود ۹۰ درجه سانتیگراد افزایش دهید. مخلوط را به مدت ۱۵ دقیقه در حمام روغن با دمای ۹۰ درجه سانتی گراد در حال استیرر شدن حرارت دهید تا واکنش نوآرایی بکمن کامل شود.

۲-ج) آماده سازی مقدمات work up:

۲-ج-۱- تهیه حمام آب با دمای اتاق:

در یک بشر ۵۰۰ میلی لیتری تا حدود یک سوم حجم از آب شهری ریخته شود.

۲-ج-۲- تهیه حمام یخ:

در یک بشر ۲۵۰ میلی لیتری مقدار زیادی یخ (از آب شهر) که کاملاً خرد شده باشد اضافه نمایید.

۲-ج-۳- تهیه حمام یخ از آب مقطر (بشر A):

زمانی که به مرحله ۲-د-۳ نزدیک شدید، در یک بشر ۲۵۰ میلی لیتری مقداری یخ (از آب مقطر) که کاملاً خرد شده باشد اضافه نمایید.

۲-ج-۴- آماده سازی بشر با آب مقطر سرد (بشر B):

در یک بشر کوچک (۵۰ یا ۱۰۰ میلی لیتری) مقداری آب مقطر ریخته، بشر را برای مدتی در حمام یخ (قسمت ۲-ج-۲) نگهدارید.

۲-د) مراحل work up برای واکنش:

۲-د-۱- بعد از پایان یافتن زمان واکنش بالن را از میرد جدا کرده، درپوش آن را قرار دهید و بالن را، در شرایطی که روغن از دیواره های بالن با دستمال مناسب در آزمایشگاه پاک شده باشد، بر روی استندهای چوبی روی سکوی آزمایشگاه در شرایط کنترل شده (با اتصال به گیره و پایه) قرار دهید تا کمی خنک شده، به دمای اتاق نزدیک شود.

• با توجه به دمای بالای واکنش (۹۰ درجه سانتی گراد) قبل از قراردادن بالن واکنش در حمام آب با

دمای اتاق پیشنهاد می شود مدتی بالن واکنش در دمای اتاق قرار داده شود.

۲-د-۲- در این مرحله بالن را به حمام آب با دمای اتاق منتقل کنید تا بیشتر خنک شده به دمای اتاق نزدیک شود.



دستور کار جلسه چهارم: واکنش نوآرایی (بازآراسته شدن مولکولی) بکمن (Beckmann Rearrangement)

مرحله دوم: سنتز استانیلید از حدواسط استوفنون اکسیم

۲-د-۳- سپس در این مرحله بالن را برای دقایقی به حمام آب یخ منتقل نمایید تا زمانی که در تماس با دیواره بالن دمای خنک حس شود. آنگاه بالن را به سکوی گروه خود منتقل کرده، روی استند چوبی در اتصال به گیره و پایه قرار دهید.

۲-د-۴- در این مرحله بشر A، بشر یخ آماده شده در مرحله ۲-ج-۳، را در اختیار گرفته و در شرایط کنترل شده (در زیر هودهای کناری آزمایشگاه یا زیر هود سقفی سکوی گروه خود) محتویات بالن را به آرامی و تدریجی به بشر حاوی یخ (بشر A) در حال هم زدن دستی اضافه نمایید.

* **توجه توجه:** بدیهی است افزودن محلول دارای اسید غلیظ بر روی خرده های یخ گرمایزاده، منجر به تغییر سریعتر یخ به آب در دمای اتاق شده، و در این مرحله رسوبات محصول امید III در مخلوط آب یخ ظاهر می شود.

در پایان باقیمانده های بالن را با آب مقطر سرد در بشر B (تهیه شده در مرحله ۲-ج-۴) شستشو داده، به بشر یخ A منتقل نمایید. * ترجیح دارد این مرحله در زیر هود آزمایشگاه انجام گیرد.

۲-۵ آماده سازی سیستم قیف بوخزر در خلا:

برای جدا کردن رسوبات از مخلوط، اصول صاف کردن مخلوط با استفاده از سیستم خلا را به کار می گیریم: به این منظور قیف بوخزر متناسب با قطر دهانه ارلن خلا به صورت عمومی در اختیار کلاس می باشد.

۲-۵-۱- ابتدا کاغذ صافی را به اندازه قطر داخلی قیف بوخزر مورد استفاده گروه خود بریده، در داخل قیف قرار دهید.

۲-۵-۲- سپس قیف بوخزر را بر روی ارلنی که به خلا آبی (آسپیراتور) وصل است قرار دهید.

۲-۵-۳- در حالتی که آب شیر فراهم کننده خلا آبی باز باشد، برق پمپ آب را روشن نموده، کمی آب مقطر از داخل قیف بوخزر و کاغذ صافی داخل آن عبور دهید تا کاغذ صافی با رطوبتی که به خود می گیرد به خوبی بر روی سطح قیف بوخزر ثابت شود. در این مرحله از آب که به عنوان حلال اصلی مخلوط واکنش برای آماده سازی سیستم بوخزر استفاده شد.

در این مرحله و قبل از عبور دادن محتوای بالن از قیف لازم است توجه شود که بین کاغذصافی و قیف بوخزر به هیچ عنوان فضای آزاد برای عبور هوا و ذرات مخلوط باقی نماند.

به این ترتیب با عبور حلال (آب) از کاغذ صافی در خلا، کاغذ صافی داخل قیف ثابت شده و سیستم برای صاف کردن رسوب محصول (آمید III که در دمای حمام یخ به دست آمد) آماده می باشد.



دستور کار جلسه چهارم: واکنش نوآرایی (بازآراسته شدن مولکولی) بکمن (Beckmann Rearrangement)

مرحله دوم: سنتز استانیلید از حدواسط استوفنون اکسیم

۲-۱) ادامه مراحل work up برای واکنش: صاف کردن رسوب محصول (آمید III):

بشر A را از داخل حمام یخ به سکوی قیف بوخنر انتقال داده، محتویات آن را روی قیف بوخنر متصل به خلا و در مسیر یک همزن شیشه ای که روی کاغذ صافی به صورتی ثابت شده بر روی قیف بوخنر قرار گرفته عبور داده، رسوب به دست آمده را بر روی این کاغذ صافی جمع آوری نمایید.

در این مرحله معمولاً پیشنهاد می شود رسوب روی کاغذ صافی را با افزودن مقدار بیشتری از حلال مورد استفاده در دمای خنک (در این واکنش آب حلال اصلی بوده است) یعنی محتویات بشر B به آرامی و با هم زدن ملایم به صورتی که کاغذ صافی آسیب نخورد شستشو دهید تا اثر واکنشگرهای مورد استفاده از میان ذرات جامد محصول حذف شود.

رسوب جمع آوری شده استانیلید III می باشد، که با هماهنگی با کارشناس آزمایشگاه در اولین فرصت بعدی بعد از خشک شدن توزین شده، برای گزارش بازده واکنش برای گروه خود به کار بگیریید.

• بدیهی است کریستال گیری از رسوبات محصول III برای دستیابی به محصول کاملاً خالص پیشنهاد می شود؛ که در کلاس آموزشی از آن صرف نظر می شود.

پرسش کلاسی دوم: با ارایه اطلاعات خصوصیات شیمیایی و حلالیت (solubility) برای استانیلید، حلال مناسب برای کریستال گیری استانیلید را بر اساس منبع معتبر معرفی کنید.

۲-۲) اجرای کروماتوگرافی بر روی غشا نازک (TLC): به منظور تایید محصول سنتز شده و تمایز آن از مواد اولیه و بررسی خلوص آن از تکنیک کروماتوگرافی TLC استفاده می شود:

۲-۱- به این منظور در تانک مناسب TLC، حلال مناسب به حجم کل ۲ mL شامل ۰/۲ mL اتیل استات و ۱/۸ mL کلروفرم وارد کنید و درپوش تانک را قرار دهید. بهتر است یک تکه کاغذ صافی در دیواره داخلی تانک قرار گیرد تا اشباع بودن تانک از بخار حلال با مشاهده رطوبت حلال روی کاغذ صافی تعیین شده تایید شود.

۲-۲- مقدار کمی از استوفنون (کتون I)، ماده اولیه جلسه سوم، رسوب محصول از جلسه دوم (اکسیم II) و رسوب استانیلید به دست آمده در این جلسه (آمید III) را در لوله آزمایش کوتاه (micro tube) وارد کرده، حدود ۰/۵ میلی لیتر حلال مناسب (کلروفرم پیشنهاد می شود) به هر یک اضافه کنید تا کامل حل شود.

۲-۳- کاغذ TLC برش داده شده در ابعاد مناسب را بر روی سکوی کار خود آماده نمایید. با مداد نرم یک خط مستقیم برای محل بارگیری لکه از نمونه ها رسم نمایید. سپس با استفاده از لوله موئینه از هر یک از محلول های حاصل در لوله های میکرو در ۲-۲ شامل ماده اولیه I و رسوب اکسیم II از جلسه سوم و رسوب آمید III در این جلسه یک لکه بر روی خط بارگیری نمونه بر روی کاغذ TLC گذاشته، پس از خشک شدن لکه ها کاغذ را با استفاده از پنس در داخل تانک TLC قرار دهید.



دستور کار جلسه چهارم: واکنش نوآرایی (بازآراسته شدن مولکولی) بکمن (Beckmann Rearrangement)

مرحله دوم: سنتز استانیلید از حدواسط استوفنون اکسیم

۲-۴- پس از جابجایی حلال تا حد مناسبی از کاغذ TLC (کمی پایینتر از انتهای کاغذ صافی حد نهایی برای عبور حلال می باشد) آن را از تانک خارج کرده، به صورت افقی روی میز قرار دهید تا خشک شود.

۲-۵- کاغذ TLC خشک شده را به جعبه لامپ UV منتقل کرده نقاط رنگی را با مداد علامت بزنید. مقادیر R_f برای ماده اولیه و محصول این جلسه را محاسبه کرده، با R_f برای جلسه قبل مقایسه نمایید.

پرسش کلاسی سوم: تفاوت R_f در TLC برای ماده اولیه I، محصول جلسه سوم (اکسیم II) و محصول این جلسه (آمید III) را گزارش و استدلال نمایید.

۲-ح) محاسبه بازده: پس از تایید خلوص محصول با استفاده از کروماتوگرافی TLC، در روز دیگری با هماهنگی کلاس با کارشناس به آزمایشگاه مراجعه کرده، رسوبات خشک شده بر روی کاغذ صافی را وزن کرده، بازده محصول مرحله دوم از بکمن و نیز بازده از ماده اولیه را جداگانه با نوشتن روش محاسبه گزارش نمایید.

پرسش کلاسی چهارم: بازده سنتز استانیلید III را:

یک بار از استوفنون اکسیم II و واکنش مرحله دوم محاسبه و گزارش کنید؟

یک بار از استوفنون I و واکنش دو مرحله ای محاسبه و گزارش کنید.

پرسش کلاسی پنجم: اسکلت ساختار استانیلید در یکی از داروهای رایج کاربرد دارد. با ذکر نام دارو روش سنتز برای آن دارو را بر اساس منبع معتبر با شکل بنویسید.