استراتيجية جديدة في الإرجاع الأميني المباشر للألدهيدات والكيتونات باستخدام المغنزيوم/ميتانول وحفاز البالاديوم المحمل على الكربون

الباحث: محمد باسل البحره – كلية العلوم – جامعة دمشق

الملخص: لقد قمنا بتطوير نهج جديد وفعال لتصنيع الأمينات الثانوية من خلال الإرجاع الأميني لمركبات الكربونيل مع الأمينات الأولية، تستخدم عملية الإرجاع معدن المغنسيوم في الميتانول، بوجود البلاديوم/ كربون كمحفز في درجة حرارة الغرفة، والجدير بالذكر أنه لم تظهر الأمينات الثالثية أو الأغوال كمنتج ثانوي أثناء التفاعل، بالإضافة إلى ذلك، تظل المجموعات الوظيفية الأخرى، بما في ذلك OH- و OCH_3- و CH_3-، سليمة، فهذه الطريقة فعالة من حيث التكلفة، سريعة نسبياً، سهلة التنفيذ، ومناسبة للإنتاج على نطاق واسع.

الكلمات المفتاحية: الأمينات الثانوية، الإرجاع الأميني، معدن المغنسزيوم، مركبات الكربونيل، بالاديوم/كربون.

A novel strategy for direct reduction of aldehydes and ketones using magnesium/methanol and carbon-loaded palladium catalyst

Abstract: We have developed a new and efficient approach for the synthesis of secondary amines through the reductive amination of carbonyl compounds with primary amines. This reduction process employs metallic magnesium in methanol, utilizing palladium /carbon as a catalyst at room temperature. Notably, there is no formation of tertiary amines or alcohols during the reaction. Additionally, other functional groups, including –OH, $–OCH_3$, and $–CH_3$, remain undamaged. This method is cost-effective, relatively fast, easily application, and suitable for large-scale production.

Key words: Secondary amines - Reductive amination - Metallic magnesium - Carbonyl compounds - Pd/C.

1- مقدمة:

تلعب الأمينات الثانوية دور هام في التركيب الكيميائي للعديد من المواد الصيدلانية والمبيدات الزراعية، وتتجلى أهميتها في الكيمياء المعاصرة من خلال دورها الأساسي في تكوين العديد من المركبات النشطة بيولوجياً.

غالباً ما تفتقر الطرق التقليدية لاصطناع الأمينات الثانوية إلى الإنتقائية، فطريقة الألكلة للأمينات الأولية من خلال آلية SN_2، حيث تعمل الأمينات الأولية كنيوكليوفيلات في تفاعلات الاستبدال النيوكليوفيلية مع هاليدات الألكيل، مما ينتج عنه أمينات ثانوية، لكن ينشأ تحدٍ كبير من الميل إلى المزيد من الألكلة overalkylation، مما يؤدي إلى تكوين أمينات ثالثية ورباعية، وهذا يستلزم خطوات تنقية إضافية، وبالتالي تزيد تكلفة الإنتاج.[1]

يمكن اصطناع الأمينات الثانوية بشكل بديل من خلال استخدام مجموعات الحماية، يتضمن هذا النهج حماية الأمينات من خلال زمرة السيلينيوم، حيث يتم معالجة الأمين بكلوريدات السيلينيوم، مثل كلوريد ثلاثي إيثيل السيليلنيوم (TES-Cl) أو كلوريد ثلاثي ميثيل السيلينيوم (TMS-Cl)، في وجود أساس، تعمل الأسس على تعزيز تنشيط الأمين، وبالتالي تسهيل تكوين إيثر السيلينيوم الأكثر استقراراً، والذي يحمي الأمين بشكل فعال من التفاعلات الجانبية غير المرغوب فيها أثناء خطوات التصنيع اللاحقة، على الرغم من أنه يمكن إزالة مجموعة الحماية السيليينيوم لاحقاً، مما يؤدي إلى انتقائية عالية للأمين الثانوي المطلوب، إلا أن هذه المنهجية تتميز بتكاليف مرتفعة وضرورة خطوات إجرائية إضافية.[2]

ورغم أن الطرق السابقة في تصنيع الأمينات الثانوية أثبتت فعاليتها، فإنها كثيراً ما تتطلب استخدام حجوم كبيرة من الكواشف الكيميائية، الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة من النفايات waste (إعادة تدوير المذيبات وزمر الحماية وتنقيتها) وتؤكد التطورات الأخيرة في طرائق الكيمياء الخضراء Green Chemistry Methods المستخدمة في تصنيع الأمينات الثانوية على العواقب البيئية الخطيرة المرتبطة بهذه التقنيات التقليدية، الأمر الذي يؤكد على ضرورة تطوير بدائل أكثر استدامة[3].

ظهرت تطورات حديثة استجابة للتحديات السائدة في الكيمياء التركيبية، تؤكد بشكل خاص على تبني الأنظمة الحفزية، وقد اكتسب استخدام محفزات المعادن الانتقالية اهتماماً

كبيراً،[5,4] لأن هذه المحفزات تعمل بشكل فعال في ظل ظروف أكثر اعتدالاً، وبالتالي تقلل من الحاجة إلى الكواشف المفرطة وزمر الحماية، لا يعمل هذا النهج على تحسين انتقائية التفاعل فحسب، بل يخفف أيضاً من توليد المنتجات الثانوية غير المرغوب فيها مثل الأمينات الثالثية.[6,7]

استناداً إلى هذه الاعتبارات، قمنا بدراسة المغنسيوم المعدني كعامل ارجاع محتمل، يُعرف المغنيزيوم في الميثانول منذ فترة طويلة بأنه يُظهر فعالية كعامل مناسب للعديد من التفاعلات الارجاع، وكانت أولى الاكتشافات التي أظهرت فائدة المغنيزيوم والميثانول كعامل نقل إلكترون نتائج أبحاث العالم زيشمايستر[8].

$$Mg + 2MeOH \longrightarrow Mg(MeO)_2 + H_2 \qquad [1]$$

يُعتبر استخدام المغنسيوم كعامل إرجاع في عملية ارجاع الأمينات لتصنيع الأمينات الثانوية موضوعاً ذا أهمية كبيرة، نظراً لفعاليته من حيث التكلفة وكذلك الظروف المعتدلة التي يتطلبها التفاعل، هذه الخصائص تجعل من المغسيوم خياراً مناسباً للتطبيقات الصناعية، حيث يساهم في تحقيق كفاءة اقتصادية وعملية دون الحاجة إلى شروط قاسية،[9] علاوة على ذلك، من الممكن تحقيق تحسينات في كفاءة وإنتاجية التفاعلات المحفزة بالبلاديوم، مما يشير إلى إمكانية التوصل إلى منهجيات جديدة في اصطناع مشتقات الأمين المعقدة.[10]

تشير الدراسات على فعالية استراتيجيات الإرجاع الأميني في الاصطناع العضوي، وضرورة الاستمرار في البحث للوصول لمزيد من التحسين والتطبيقات الأوسع في الاصطناع العضوي.

2- هدف البحث:

الهدف الأساسي من هذه الدراسة هو تطوير منهجية مباشرة وفعالة لطريقة الارجاع الأميني للألدهيدات والكيتونات باستخدام نظام المغنسيوم /ميتانول بالاشتراك مع البلاديوم الحفزي على

الكربون (Pd/C)، وتحسين شروط التفاعل لزيادة المردود والانتقائية، عبر مختلف الركائز لتحقيق طريقة آمنة صديقة للبيئة وفعالة في الاصطناع العضوي.

3- مواد وطرائق البحث:

جميع الكواشف والمواد الكيميائية المستخدمة في الاصطناع العضوي الألدهيدات والكيتونات والأمينات من شركة Aldrich، Merck وقد استخدمت مباشرة بدون تنقية.

حفاز بالاديوم محمل على الكربون من شركة Sigma–Aldrich مواصفاته: pH : 6 – 7, ACTIVATED(10% Pd)

الكثافة: 3.71 g/cm^3 ، معدن المغنزيوم من شركة Sigma–Aldrich مواصفاته: الكثافة: 1.74 g/cm^3، الميتانول: من شركة Merck نقاوة 99.99%.

الاجهزة المستخدمة: قياس نقاط الانصهار باستخدام جهاز Reichert Thermovar، أطياف الرنين المغناطيسي النووي (NMR) باستخدام مطياف Bruker AC-300، بتردد 300MHz للكشف عن البروتون H^1 مع استخدام $CDCl_3$ كمذيب واستخدام رباعي ميتيل السيلان (TMS) كمعيار داخلي، التعبير عن الإنزياحات الكيميائية بوحدات δ أجزاء في المليون، وثوابت الاقتران (J) بالهرتز، أطياف كروماتوغرافيا الغازية GC باستخدام جهاز Varian model 3400 مزودة بعمود شعري غير قطبي5-DB.

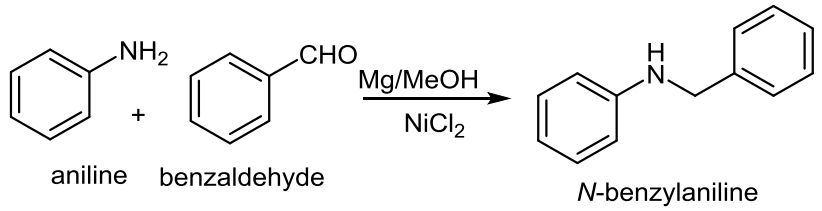
تفاعل اصطناع نموذجي: تم إضافة البنزالدهيد (0.106 g, 1.0 mmol) والأنيلين (0.930 g, 1.0 mmol) في حوجلة التفاعل، مصحوباً بكمية محفزة من $NiCl_2$ (1 mmol) و Pd/C %5 .

ثم يحريك المزيج الناتج في درجة حرارة الغرفة لمدة 30min، وبعد ذلك تم تحديد كمية التحويل إلىN- بنزيليدين أنيلين باستخدام مطيافية الرنين المغناطيسي النووي H^1 ، بعد ذلك يتم إضافة المغنيزيوم (10mmol) والميتانول (15ml) في خليط التفاعل مع الحفاظ على التحريك عند نفس درجة الحرارة، وبعد التحقق من اكتمال التفاعل من خلال مراقبة كروماتوغرافيا الطبقة

الرقيقة (TLC) يتم استخلاص باستخدام ثنائي إيثيل الأثير (3 × 30 mL)، و تبخير المذيب، ثم التنقية عبر كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة على هلام السيليكا (Hexane: AcOEt 5:1)، المنتج النهائي أصفر شاحب اللون درجة الانصهار 37-40 °C المردود (0.170 g ; yield 93%).

4- النتائج ومناقشتها:

في هذه الدراسة، استخدمت طريقة الإرجاع الأميني للأنيلين ومشتقاته باستخدام الألدهيدات والكيتونات. وتحفيز هذا التفاعل بواسطة البلاديوم على الكربون (Pd/C) ويستخدم المغنيزيوم في الميثانول (Mg/MeOH) كمصدر للهيدروجين Hydrogen donor، لتحسين شروط التفاعل، قمنا بدراسة التفاعل بين الأنيلين – و البنزالدهيد، وبنسب مولية متكافئة، العامل المرجع Mg/MeOH بالتزامن مع الكميات التحفيزية من كلوريد النيكل ($NiCl_2$) و Pd /C 5% وفق التفاعل التالي:



[2]

تتضمن عملية الارجاع الأميني المباشر خطوتين رئيسيتين:

الخطوة الأولى: التكوين الأولي للإيمين (المركب الانتقالي) من خلال تكاثف الأمين الأولي مع مركب الكربونيل، والذي يتم تسهيله عن طريق إزالة الماء في وجود محفز من حمض لويس، وهذه الخطوة بالغة الأهمية لأنها تمهد الطريق للاختزال اللاحق.

الخطوة الثانية: إرجاع الإيمين الناتج للحصول على الأمين الثانوي النهائي، حيث يسهل توليد الهيدروجين مباشرة من المغنيزيوم /الميثانول عملية الارجاع، ويلعب محفز البلاديوم دوراً محورياً في هذه العملية، حيث يعزز كفاءة نقل الهيدروجين ويعزز التفاعل الكلي.

في التجارب الأولية، قمنا بتقييم تأثير أحماض لويس مختلفة على تكوين الإيمين من خلال مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون H^1 NMR، من خلال مقارنة الانزياح الموافق للرابطة CH– في كل من الألدهيد والإيمن ، الموضحة في الجدول 1.

n	$MCl_2(1mmol)$	yield (%)
1	$FeCl_2$	80
2	$ZnCl_2$	75
3	$NiCl_2$	100

جدول رقم 1 : تأثير حمض لويس على نسبة التحويل من أمين أولي إلى إيمن

أظهرت النتائج أن كلوريد الزنك $ZnCl_2$ أعطى أقل نسبة تحويل، بينما كلوريد النيكل $NiCl_2$ أعلى إنتاجية، وبالتالي تم استخدامه في التجارب اللاحقة.

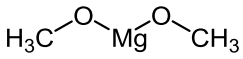
في المجموعة الثانية من التجارب، درسنا تأثير النسبة المغنيزيوم المثلى وتأثيرها على تفاعل الارجاع الجدول 2.

n	$Mg(mmol)$	yield (%)
1	5	60
2	10	100
3	15	92

جدول رقم 2 : تأثير نسبة المغنسيوم في تفاعل الارجاع للإيمن المتشكل

أشارت النتائج باستخدام 5 mmol من المغنسيوم لم يكن هناك إنتاج كافٍ من الهيدروجين، وهو ما ثبت أيضاً باستخدام 10 mmol من المغنيزيوم تصل نسبة التحويل إلى 100%.

بينما أظهرت الزيادة الإضافية في المغنسيوم 15 mmol انخفاضاً في تفاعل الإرجاع، بسبب ضعف نشاط جزيئات المغنسيوم نتيجة الزيادة الكبيرة لتشكل ميتانولات المغنسيوم لـ $Mg(OMe)_2$ كبيرة الحجم.[11]



magnesium methanolate

تُظهر جسيمات المغنيزيوم الأصغر، وخاصة تلك الموجودة في نطاق $0.1 - 0.5\mu m$، معدل تحويل 100% يمكن أن يُعزى هذا الأداء الأمثل إلى مساحة السطح الأكبر التي توفرها الجسيمات الصغيرة، مما يعزز التفاعل بين المغنيزيوم والميثانول، مما يؤدي إلى نقل الهيدروجين بكفاءة أكبر.

على العكس من ذلك، أدت جسيمات المغنيزيوم الأكبر، في نطاق $0.75 - 1.5\mu m$ ميكرومتر، إلى معدل تحويل أقل بنسبة 75% فقط، يمكن تفسير هذه الظاهرة بعاملين رئيسيين:

- انخفاض مساحة السطح: تتمتع الجسيمات الأكبر بنسبة مساحة سطح إلى حجم أصغر، مما يقلل من مساحة التلامس المتاحة للتفاعل مع الميثانول، وبالتالي يقلل من معدل التفاعل الإجمالي.
- تكوين التكتلات: تميل جزيئات المغنيزيوم الأكبر إلى تكوين كميات كبيرة من تكتلات ميثانولات المغنيزيوم ، لا تعيق هذه التكتلات الصلبة التلامس المباشر بين المغنيزيوم المتبقي والميثانول فحسب، بل قد تعمل أيضاً كحواجز مادية، مما يمنع نقل الهيدروجين الفعال[12].

علاوة على ذلك، فإن المعدل الظاهري لتكوين ثنائي الهيدروجين سيعتمد على التوافر الكلي لمواقع المغنيزيوم غير المتفاعلة، والتي ستزداد عموماً مع زيادة مساحة السطح، نفترض أن كلوريد النيكل لا يسهل تكوين مركب الإيمين الوسيط، بل إنه يعدل البيئة الفيزيائية الدقيقة للمغنيسيوم، مما يسهل اقتراب الركيزة العضوية، كما يعمل كمحفز لتعزيز إنتاج الهيدروجين.

في غياب محفز البالاديوم/الكربون، لم يحدث أي اختزال، باستثناء تطور الهيدروجين، في حين أظهرت نسبة 0.5mol% من الحفاز تحويلًا كاملاً بنسبة 100%، موضحاً في الجدول رقم 3.

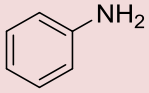
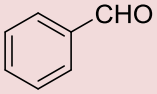
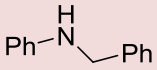
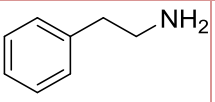
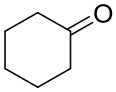
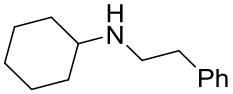
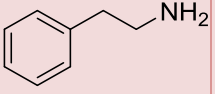
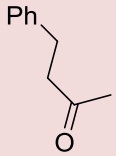
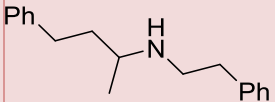
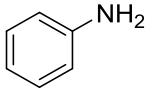
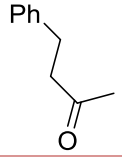
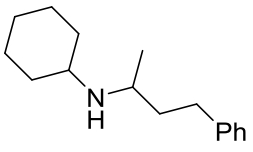
n	$Pd(mol\%)$	yield (%)
1	*None*	0
2	0.05	80
3	0.50	100
4	1.00	100

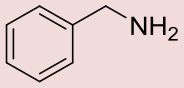
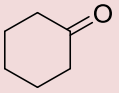
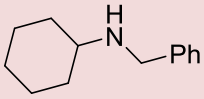
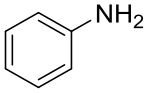
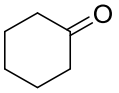
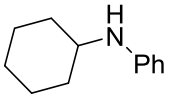
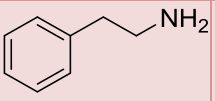
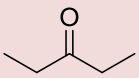
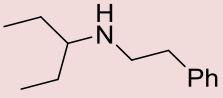
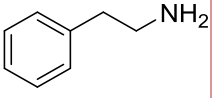
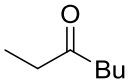
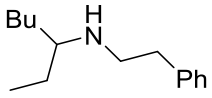
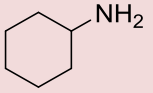
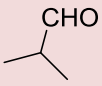
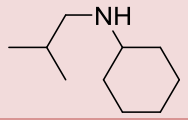
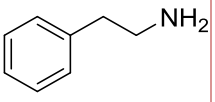
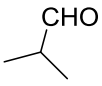
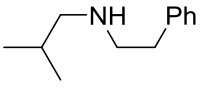
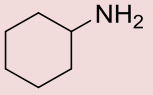
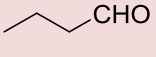
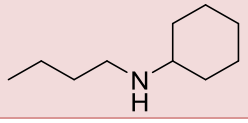
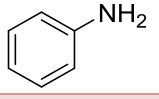
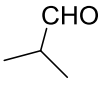
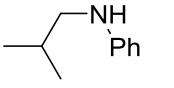
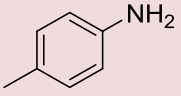
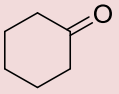
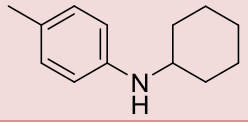
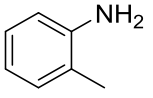
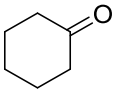
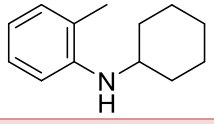
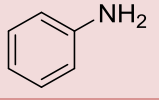
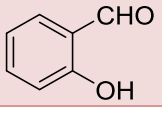
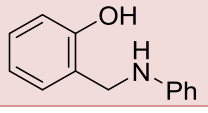
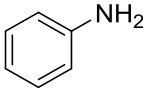
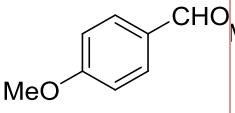
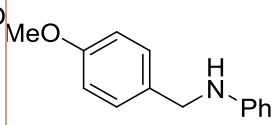
جدول رقم 3 : تأثير نسبة الحفاز Pd/C على نسبة التحويل

في حين أظهر وجود الحفاز بنسبة 0.05mol% تحويلًا بنسبة 80% وهذا يشير بوضوح إلى وجود عدم كفاية في كمية المحفز لإكمال التفاعل، بينما زيادة النسبة إلى 1.0mol% لم تظهر تأثير على نسبة التحويل.

لدراســة تأثر التفاعل بالبنية للأمين الأولي وتأثير المتبادلات أيضــاً بنية الألدهيد أو الكيتون وتأثير المتبادلات على مردود التفاعل، تم اختزال العديد من الأمينات ومركبات الكربونيل، يلخص الجدول 4 النتائج:

جدول رقم 4 : نتائج الارجاع الأميني باستخدام مركبات كربونيل محتلفة

n	*Amine*	Carbonyl	product	Yield (%)	m.p or b.p (C^0) reported - observed
1				93	37[13] 37
2				79	199[14] 200
3				70	172[15] 175
4				65	170[16] 172

5				65	218[17] 118
6				75	192[18] 193
7				48	183[19] 184
8				45	135[20] 135
9				72	228[21] 230
10				75	236[22] 236
11				52	185[23] 210
12				58	154[24] 155
13				81	182[25] 182
14				60	228[26] 230
15				96	112[27] 113
16				93	48 [28] 49

يؤدي التفاعل بين الأنيلين ومركبات الكربونيل إلى تكوين الإيمين imines أســس شــيف من خلال الهجوم النكليوفيلي المحبب للمجموعة الأمينية للأنيلين على ذرة الكربون الكربونيل، يتأثر مردود هذه التفاعلات بالبنية والمستبدلات الموجودة في مركبات الكربونيل.

كان التركيز الأساسي للتحقيق هو تقييم تأثير هياكل الألدهيد والكيتون المختلفة مع الحفاظ على الأنيلين كأمين أساسي ثابت، تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها على اختلافات المردود بناءً على الخصائص الإلكترونية والفراغية لمركبات الكربونيل:

1 .الألدهيدات العطرية المردود 93% (رقم 1 و 16) يمكن أن يُعزى المردود الملحوظ المرتبط بالألدهيدات العطرية إلى تثبيت الترافق، حيث يعمل النظام العطري الغني بالإلكترونات على تثبيت الشـــحنة الموجبة على ذرة الكربون الكربونيل، مما يزيد من محبتها للإلكترون ويجعلها أكثر عرضة للهجوم المحب للنواة بواسطة الأنيلين.

2 .الكيتونات الحلقية المردود 75% (الرقم 6) المردود المنخفض الملحوظ مع الكيتونات الحلقية يرجع السبب الأول إلى العائق الفراغي والاستقرار المتأصل في بنية الكيتون، الكيتونات الحلقية يكون كربون الكاربونيل أقل كهرسلبية مقارنة بالألدهيدات، مما يؤثر على تفاعليته ويؤدي إلى انخفاض المردود.

3 .الألدهيدات الأليفاتية المتفرعة المردود 58% (الرقم 12) يتأثر انخفاض العائد في الألدهيدات الأليفاتية المتفرعة بالعائق الفراغي المرتبط بالتفرع. بالإضـــافة إلى ذلك، فإن الافتقار إلى اســـتقرار الطنين الملحوظ في هذه الألدهيدات مقارنة بنظيراتها العطرية يســـاهم بشكل أكبر في انخفاض المردود.

4 .الألدهيدات العطرية أورثو هيدروكســي: 96% (الرقم 15) بارا هيدروكســي: 93% (الرقم 16) وجود مجموعة هيدروكسي في موضع أورثو أ، بارا يعزز بشكل كبير من المردود بسبب

ستقرار الحالة الانتقالية، ويتم تعزيز هذا الاستقرار بشكل أكبر من خلال تأثيرات الطنين، مما يزيد من الكهرسلبية لكربون الكربونيل.

يقدم هذا القســـم تحليلاً مقارناً لتأثير الأمينات المختلفة وركائز الكربونيل على المردود في التفاعلات، تأثير متبادلات الأمين على مردود التفاعل ودراســـة تأثير الأمينات المختلفة على التفاعل مع تثبيت الكيتون الحلقي سيكلوهكسانون:

1 .تأثير وجود متبادل على الأنيلين: أنيلين بارا–ميثيل: المردود 81% (الرقم 13) أنيلين: المردود 75% (الرقم 6) أنيلين أورثو–ميثيل: المردود 60% (الرقم 14) تشير النتائج إلى أن أنيلين بارا–ميثيل مردوده أعلى مقارنة بالأنيلين. ويمكن أن يعزى هذا الارتفاع إلى انخفاض العائق الفراغي عند موضــع البارا، مما يســمح بتفاعلات إلكترونية أكثر ملاءمة أثناء الهجوم على كربون الكاربونيل في الكيتون الحلقي، وعلى النقيض من ذلك، يتعرض أنيلين أورثو–ميثيل، مع مجموعة الميثيل المجاورة للأمين، لعائق فراغي كبير، مما يعيق اقتراب النيتروجين من الكاربونيل ويؤدي إلى انخفاض المردود.

2 . تأثير وجود فاصـــل بين حلقة البنزن والزمرة الأمينية: فينيل ميثيل أمين المردود 79% (الرقم 2) وهو مـا يفوق المردود من الأنيلين ولكنـه أقـل من إيثيـل فينيـل أمين المردود 65%(الرقم 5) . ويؤكد هذا الاتجاه أيضـاً أن العوامل الفراغية تلعب دوراً حاسـماً؛ فعندما يتم تقليل العوائق الفراغية، يصبح التفاعل أكثر فعالية.

3 .الكيتونات العطرية مقابل الأليفاتية: الكيتونات الأليفاتية العطرية: المردود 70% (الرقم 3) و الكيتونات الأليفاتية: المردود 45% و48% (الرقم 7 و 8) فالكيتونات الأليفاتية أقل بشكل ملحوظ، مما يعكس زيادة اســـتقرار البيئة الإلكترونية للكربونيل، مما يقلل من قابليته للهجوم النووي. إن العائق الفراغي الذي تفرضـــه المجموعات الأليفاتية الضـــخمة يزيد من تعقيد التفاعل، مما يؤدي إلى انخفاض المردود بشكل كبير.

4 .الأداء المقارن للألدهيدات: ألدهيد إيزوبوتيل مع إيثيل فينيل أمين: المردود 75% (الرقم 10) و مقارنة مع فينيل إتان أمين: المردود 58% (الرقم 12) تكشـف النتائج أن الألدهيدات أكثر تفاعلية بشـكل عام من الكيتونات بسـبب مجموعة الكربونيل الأقل إعاقة فراغياً، مما يسـهل الهجمات النكليوفيلية الأكثر كفاءة، تسـاهم ذرات الكربون الإضـافية بين مجموعات الأمين والفينيل في إيثيل فينيل أمين في تعزيز الإستقرار والمردود مقارنة بالأنيلين.

– دراسة تأثير الكيتونات والألدهيدات على التفاعل باستخدام السيكلوهكسيل أمين: الكيتون الأليفاتي العطري المردود 65% (الرقم 4) إن ارتفاع محبة الكيتونات العطرية للإلكترونات بسبب استقرار الطنين، مما يسهل الهجوم النووي بواسطة الأمين، مثال اتخفاض مردود التفاعل مع ألدهيد أليفاتي خطي ألدهيد بوتيل المردود 52% (الرقم 11).

على النقيض من ذلك، أعطى تفاعل مع ألدهيد بوتيل الخطي 52% فقط، يمكن أن يعزى المردود المنخفض إلى كل من العوامل الفراغية والتأثيرات الإلكترونية المحتملة، يوفر الهيكل الخطي عائقاً فراغياً أقل مقارنة بنظيراته المتفرعة؛ ومع ذلك، فإنه يفتقر إلى تثبيت الطنين، إن غياب مثل هذا الاستقرار أدى إلى انخفاض المردود.

5- الاستنتاجات والتوصيات:

في هذه الدراسة، نجحنا في تطوير طريقة جديدة وفعالة لاصطناع الأمينات الثانوية من خلال الإرجاع الأميني لمركبات الكربونيل مع الأمينات الأولية، ويتمثل جوهر هذا النهج في استخدام المغنيزيوم المعدني في الميثانول، إلى جانب البلاديوم/الكربون كمحفز، وكل ذلك يتم في درجة حرارة الغرفة، تتمثل إحدى المزايا المهمة لعملية الاختزال هذه في التكوين الانتقائي للأمينات الثانوية، دون ظهور أي منتجات ثانوية غير مرغوب فيها مثل الأمينات الثلاثية أو الكحولات أثناء التفاعل. هذه الخصوصية ضرورية للحفاظ على سلامة منتجات الأمين المطلوبة. وعلاوة على ذلك، تظهر الطريقة قوة في وجود مجموعات وظيفية مختلفة، بما في ذلك زمر الهيدروكسيلOH- والميثوكسي OCH_3- الميثيلCH_3- والتي تظل غير متأثرة طوال التفاعل، تؤكد الكفاءة الإجمالية لهذه الطريقة على فعاليتها من حيث التكلفة والسرعة والبساطة، مما يجعلها مستقبل في الاصطناع العضوي للأمينات الثانوية لاستخدام أوسع في التطبيقات الصناعية.

لمزيد من تحسين تخليق الأمينات الثانوية من خلال تفاعلات التكثيف، يتم اقتراح التوصيات التالية:

- استخدام الألدهيدات المتفرعة: نظراً لعوائدها المواتية، يجب إعطاء الألدهيدات المتفرعة الأولوية في استراتيجيات التصنيع المستقبلية، ويمكن أن تكون خصائصها الفراغية الفريدة مفيدة في زيادة كفاءة التفاعل النكليوفيلي.
- استكشاف الكيتونات البديلة: في حين تظهر الكيتونات العطرية نتائج واعدة، فإن استكشاف هياكل الكيتون الأخرى، بما في ذلك المتغيرات المتفرعة، قد يؤدي إلى رؤى إضافية وتفاعلات محسنة بشكل أكبر.
- الدراسات الحركية: قد يوفر إجراء دراسات حركية مفصلة حول معدل التفاعل مع ركائز مختلفة رؤى أعمق في الآليات التي تعمل، مما يساعد في التنبؤ بالعائدات بشكل أكثر دقة بناءً على بنية مركب الكربونيل.

من خلال تنفيذ هذه التوصـــيات، يمكن تعزيز كفاءة وفعالية اصـــطناع الأمين الثانوي في الكيمياء العضوية الاصطناعية، مما يساهم في تطوير منتجات كيميائية أكثر تنوعاً وقيمة، ولا تعمل طريقة التوليف المبتكرة هذه على تعزيز مجموعة الأدوات المتاحة لاصـــطناع الأمينات الثانوية فحسب، بل تساهم أيضاً في التقدم المستمر في الكيمياء الخضراء، وتعزيز الممارسات المستدامة في التصنيع العضوي.

6- المراجع

1. CAREY, F 2007- Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms Springer, 5th Edition, United States, p 752.
2. GRENNE, W 2007 Protective Groups in Organic Synthesis Wiley 4th Edition P 800.
3. SMITH, J 2023 - Green Chemistry Approaches in the Synthesis of Secondary Amines Journal of Sustainable Chemistry vol. 12, no 3, 210-220.
4. ZHANG, J 2024 - Catalytic Continuous Reductive Amination with Hydrogen in Flow Reactors Chem.CatChem 16(11).
5. BROWN, J 2023 - Catalytic Methods for the Synthesis of Secondary Amines: A Comprehensive Review Chemical Reviews, vol 115, no. 4, pp. 330-350.
6. BERDINI, J V 2012 - A Modified Palladium-Catalyzed Reductive Amination Procedure Tetrahedron 58(28):5669 - 5674
7. XANG, J 2020 - Transition-Metal-Catalyzed Reductions of Carbonyl Compounds: A Review Chem. Soc. Rev, 49, 1, PP.123-163.
8. MUMAMMAD, O 2008 - Palladium/Carbon Catalyzed Hydrogen Transfer Reactions using Magnesium/Water as Hydrogen Donor Catalysis Letters 125(1):46-51.
9. ZHU, D 2020 - Magnesium as a Reducing Agent in Organic Synthesis: Applications in the Synthesis of Amines Chemical Reviews, 120(4) PP.1234-1260.
10. KNAUS,T 2012 - Recent Advances in the Pd-Catalyzed Synthesis of Amines Synthesis, 44(2), PP163-173.
11. GOWAN, K 2008 Magnesium Compounds in Organic Synthesis Wiley, 1st Edition, P820.

12. ABBOT, K 2012 - Effects of Particle Size on the Reactivity of Magnesium in Chemical Reactions Journal of Materials Chemistry, Volume: 22 Pages: 12345-12354.

13. KAWAKAMI,T 1995 Reactions of Magnesium with Alcohols: Mechanistic Studies and Synthesis of Magnesium Alkoxides Journal of Organic Chemistry, 60, 2677-2682.

14. HARRIS, D 2009 - Characterization of N-phenethylcyclohexanamine and Related Compounds Elsevier Journal of Chemical Thermodynamics, vol. 41, no. 2, pp. 203-210.

15. RONG, J 2013 - Synthesis and Characterization of N-Phenethyl-4-phenylbutan-2-amine: A New Potential Psychoactive Substance Elsevier Forensic Science International, vol. 230, no. 1-3, pp 150-156..

16. DOLEZEL, P 2014 - Synthesis and Physicochemical Properties of N-(4-phenylbutan-2-yl)cyclohexanamine and Related Compounds Wiley European Journal of Organic Chemistry, vol.no. 16, pp. 3510-3520.

17. XIE, Y 2018 -Thermodynamic and Kinetic Study of N-Benzyl cyclohexanamine Molecules, vol. 23, no. 4, 2018, p. 847.

18. VASUVEDAN, S 2016 - Thermodynamic Properties of N-Cyclohexylaniline: Experimental Measurements and Theoretical Predictions. Elsevier Journal of Chemical Thermodynamics, vol. 92, pp. 184-192.

19. CZECHOVSKY, J 2021 - Synthesis, Structure, and Thermochemical Properties of N-Phenethylpentan-3-amine Elsevier Journal of Molecular Structure, vol. 1234.

20. MAYNARD, R 2019 - thermodynamic Properties of N-Phenethylheptan-3-amine: Experimental and Computational Study Journal of Chemical Physics, vol. 150, no. 5.

21. HOFFMAN, R 2017 - Synthesis and Characterization of N-Isobutyl Derivatives of Cyclohexanamine: Structural and Thermodynamic Properties Journal of Organic Chemistry, vol. 82, no. 14, pp. 6971-6980.

22. SANTOS, M 2018 - Thermal and Spectroscopic Characterization of Substituted Amines: 2-Methyl-N-phenethylpropan-1-amine Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, vol. 134, no. 3, pp. 1275-1282.

23. ALDRICH, C 2021- Cyclohexanamine, N-butyl." Aldrich Chemical Company, Inc.

24. SHIRLEY, D 2017 - Thermodynamic Properties of N-Isobutyl aniline Journal of Chemical Thermodynamics, vol. 113, pp. 140-145.

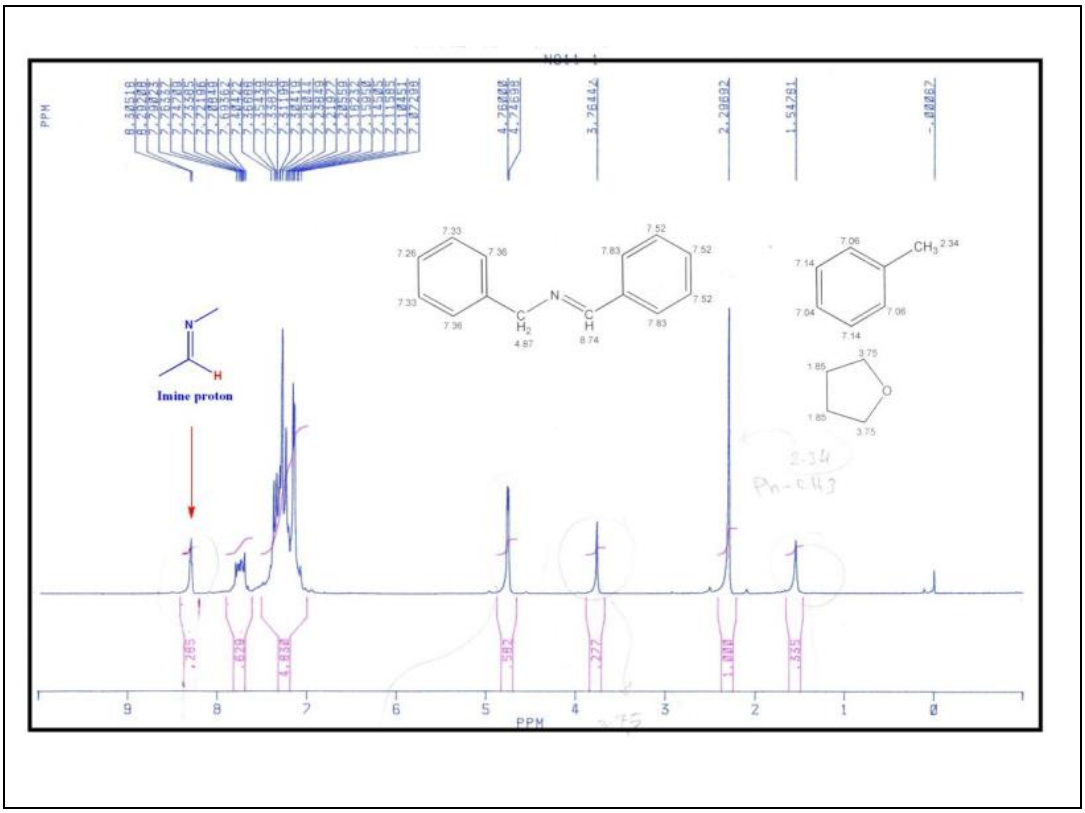
25. JIANG, Z 2019 - Thermal Properties and Phase Transitions of N-Cyclohexyl-4-methylaniline: A Study of Phase Change Materials Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, vol. 135, no. 1, pp. 145-153.

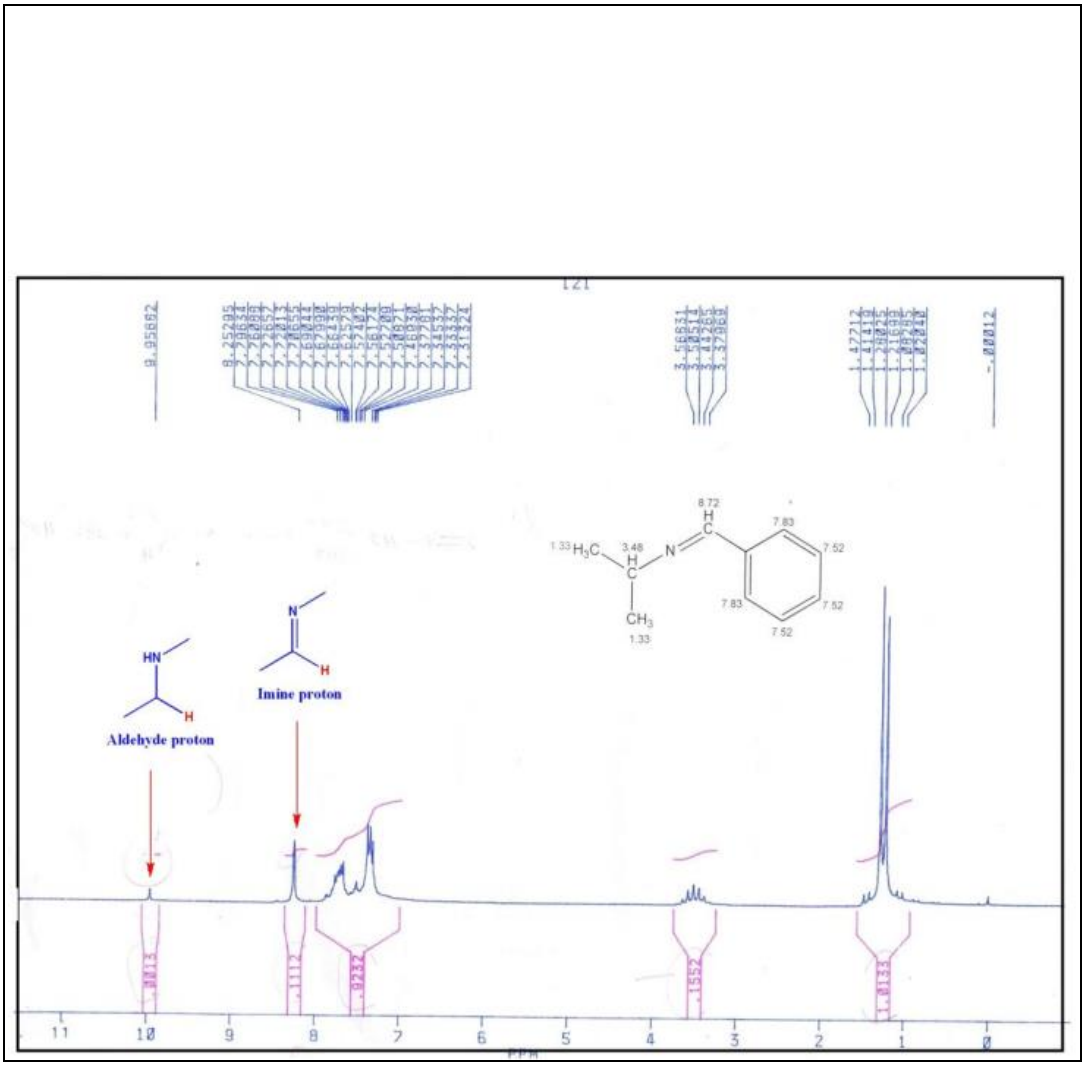
26. WONG, W 2019 - Thermal Analysis of N-Cyclohexyl-2-methylaniline and Its Derivatives Journal of Chemical & Engineering Data, vol 64, no. 3, pp. 1019-1026.

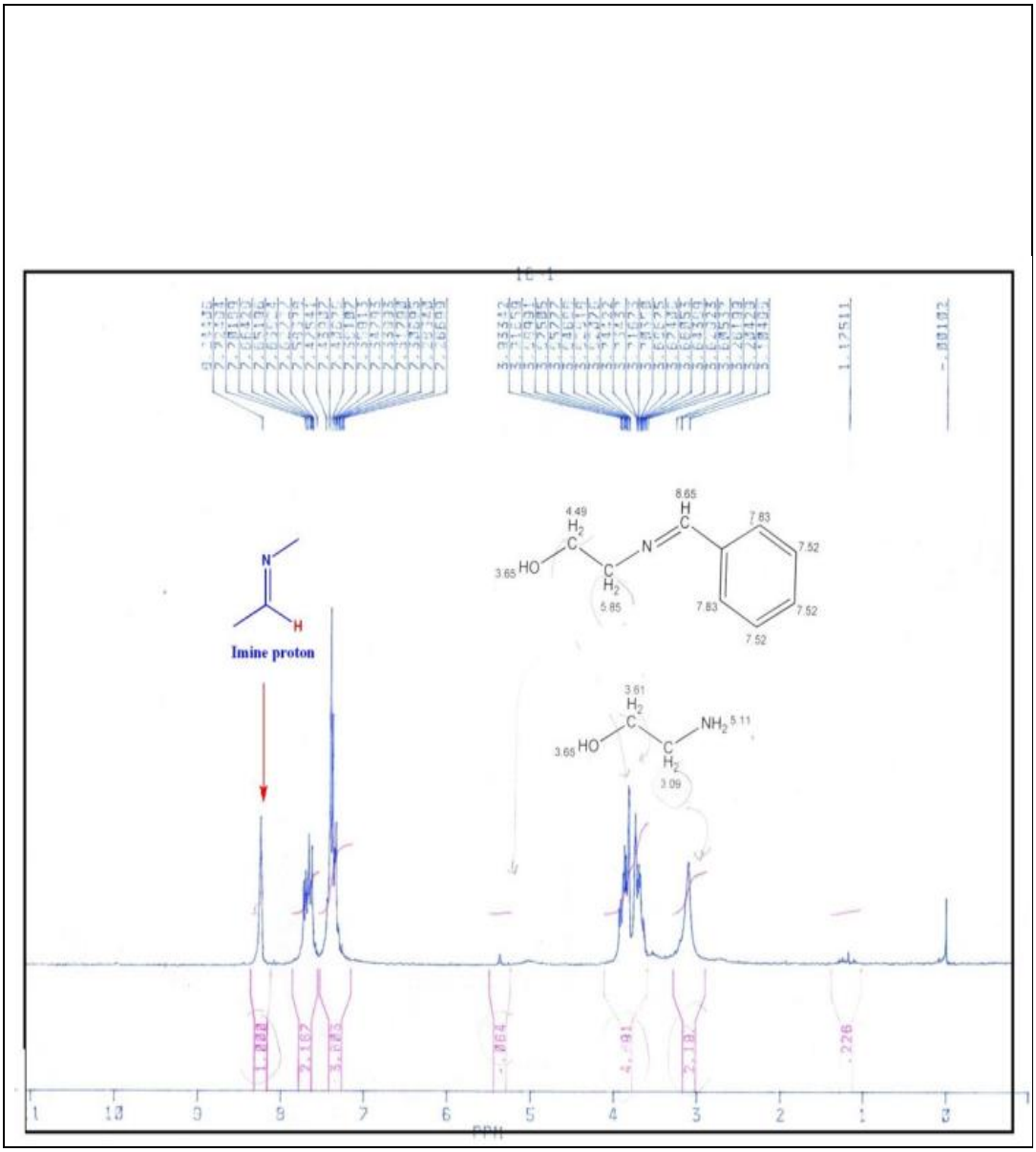
27. GONZALEZ,J 2020 - Synthesis and Characterization of 2-((Phenylamino)methyl)phenol Derivatives: Thermodynamic Properties and Melting Points Journal of Organic Chemistry, vol. 85, no. 12, pp. 7620-7629.

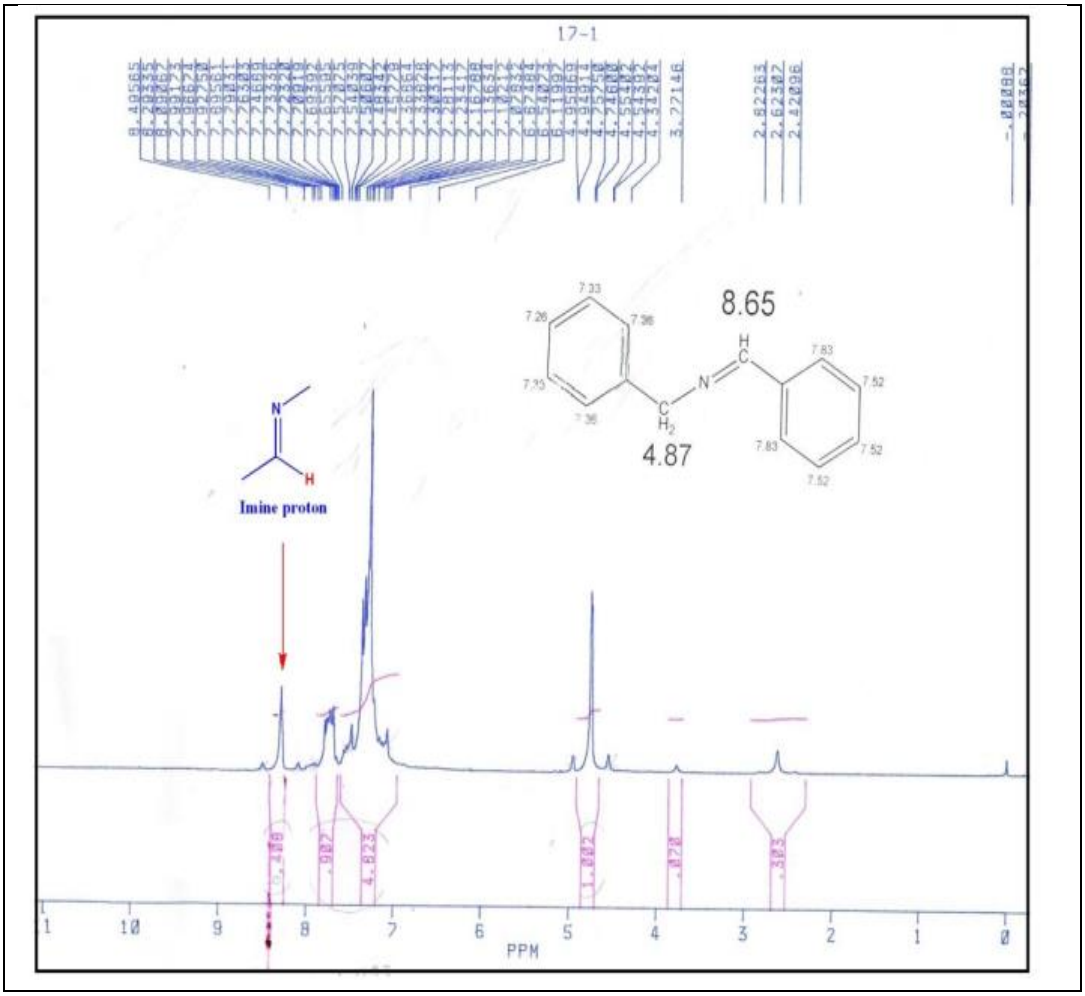
28. KHAN, M 2018 Synthesis and Characterization of N-(4-Methoxybenzyl)aniline Derivatives: Study of Thermal Properties Asian Journal of Chemistry, vol. 30, no. 6, pp. 1355-1360.

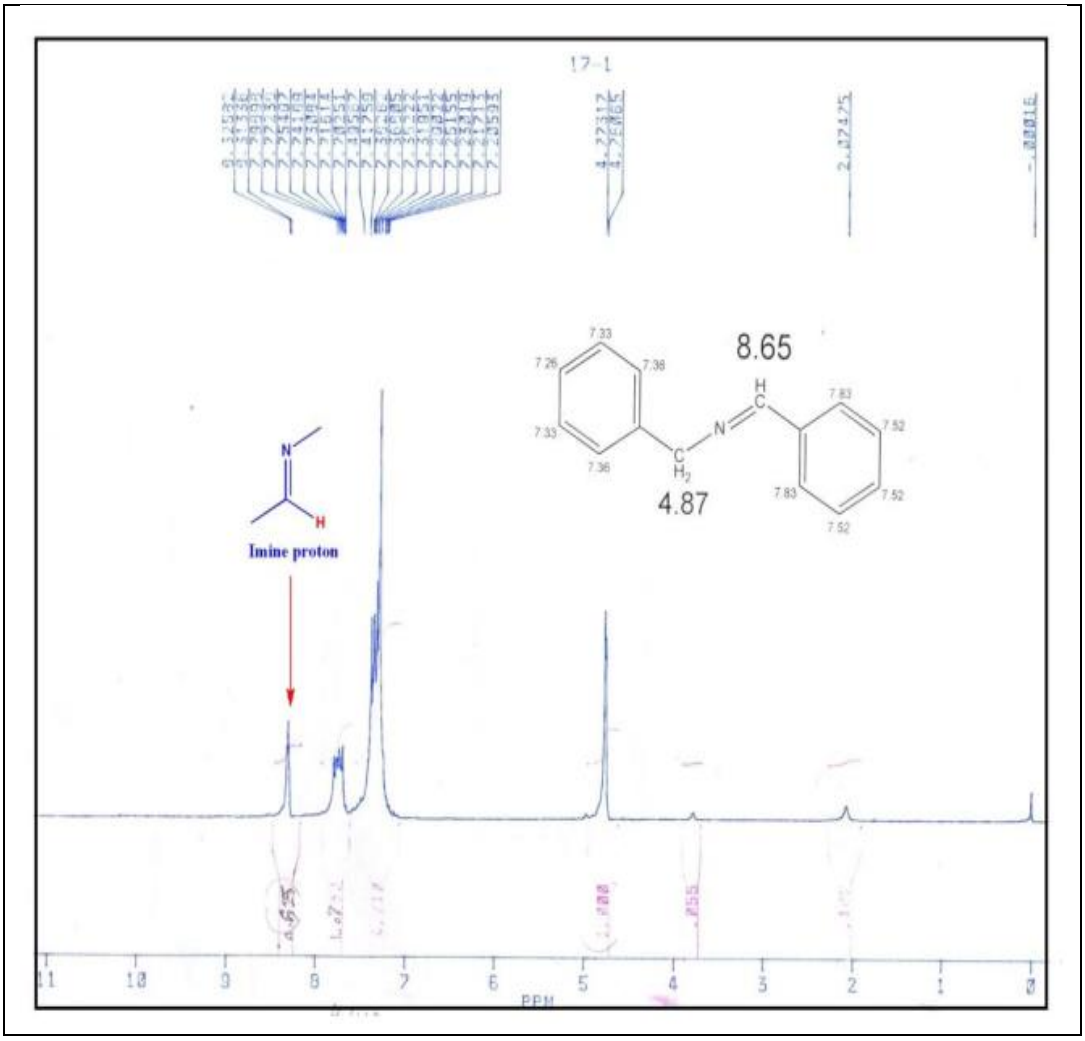
أطياف التحليل:

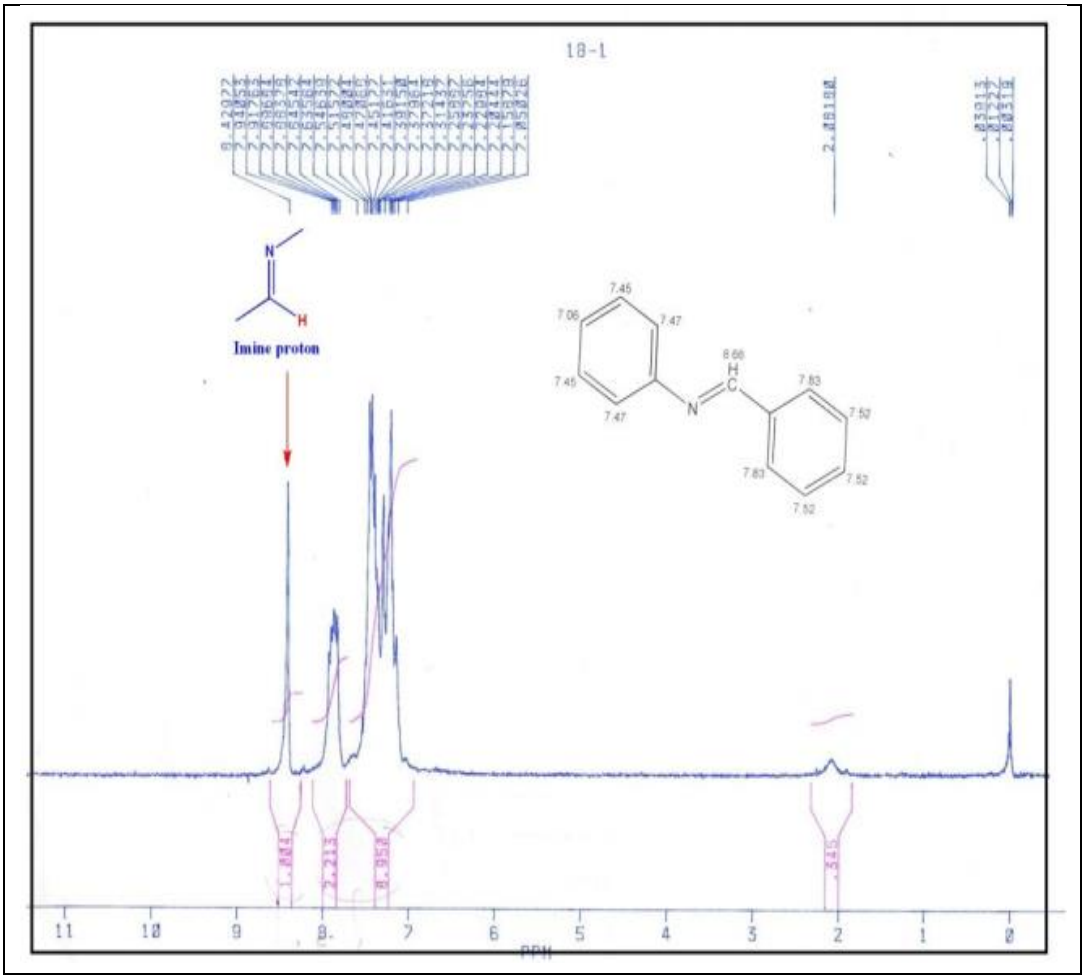


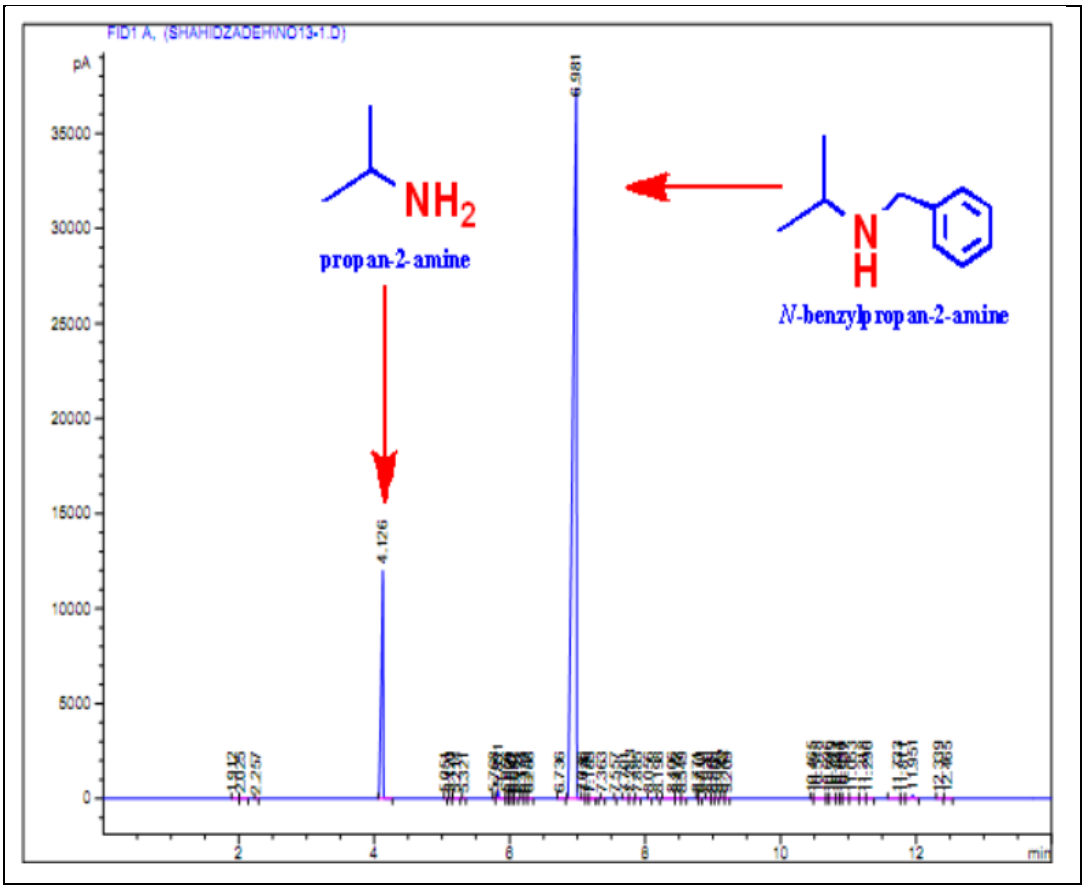

Aldehyde proton
Imine proton
8.72
7.83
7.52
3.48
1.33
PPM

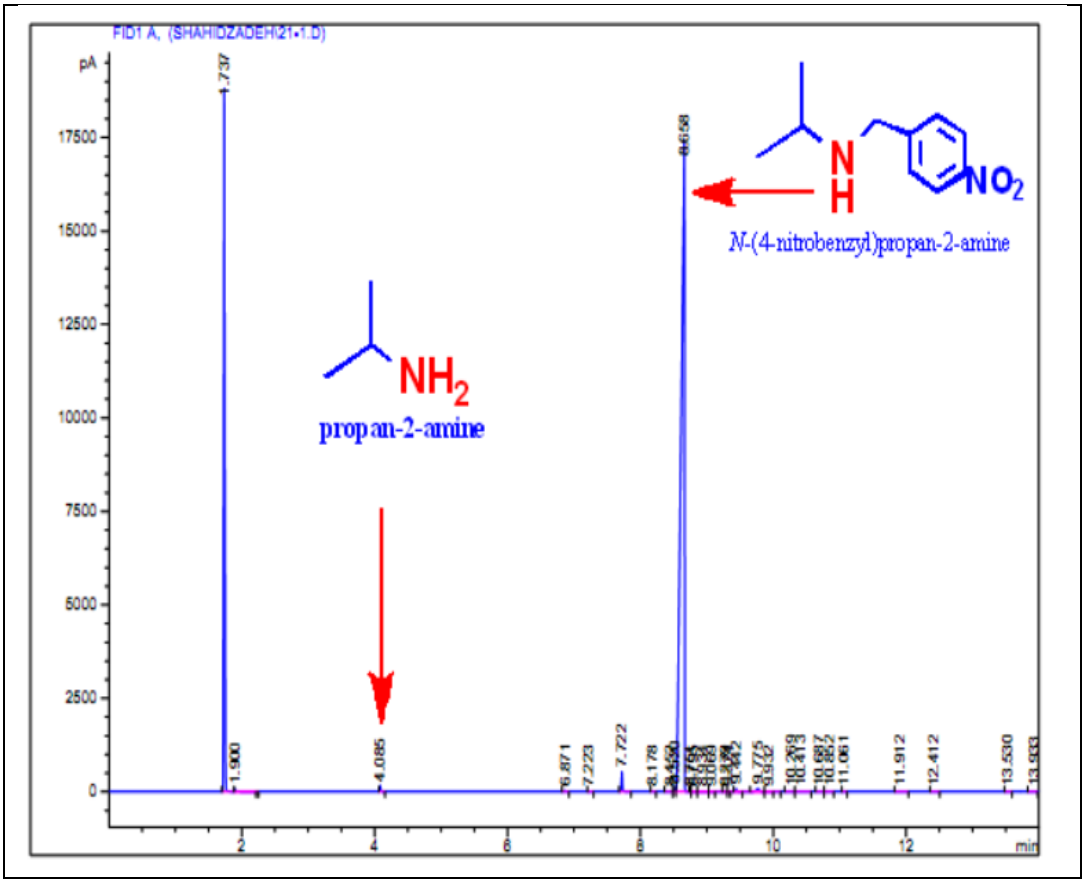

Imine proton
PPM

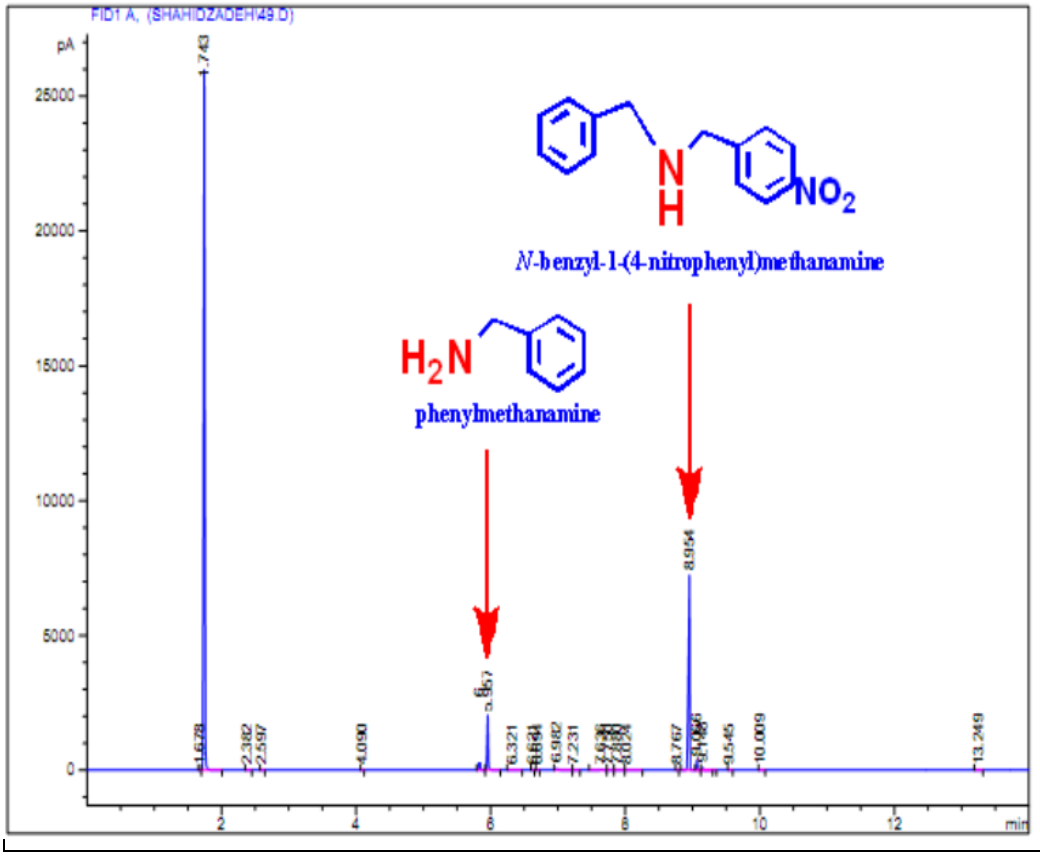

17-1
8.65
4.87
Imine proton
PPM


17-1
8.65
4.87
Imine proton
PPM


18-1
Imine proton
7.45
7.06
7.47
7.45
7.47
8.66
7.83
7.52
7.83
7.52
1.000
2.213
8.958
.345
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
PPM


FID1 A, (SHAHIDZADEHNO13-1.D)
pA
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
4.126
6.981
NH2
propan-2-amine
N
H
N-benzylpropan-2-amine
2
4
6
8
10
12
min


FID1 A, (SHAHIDZADEH\21-1.D)
pA
17500
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
1.737
1.900
4.085
6.871
7.223
7.722
8.178
8.658
9.775
10.269
10.413
10.687
10.852
11.061
11.912
12.412
13.530
13.933
2
4
6
8
10
12
min
NH2
propan-2-amine
N
H
NO2
N-(4-nitrobenzyl)propan-2-amine


FID1 A, (SHAHIDZADEH\49.D)
pA
25000
20000
15000
10000
5000
0
1.743
3.557
8.954
2
4
6
8
10
12
min
N
H
NO2
N-benzyl-1-(4-nitrophenyl)methanamine
H2N
phenylmethanamine