

السمات التخليقية: ١- المرتبطات الحرة

Synthetic Aspects: 1. Free Ligands

المقدمة

Introduction

سوف يقدم هذا الفصل القصير بعض الطرق المستعملة لتشييد المرتبطات الحلقية الضخمة. ولا يعتزم تجهيز المقدمة الصارمة إلى الطرق التخليقية العضوية المستخدمة لكنه سيعطي مجرد نظرة عامة للاستراتيجيات المتبعة.

(٣،١) التخليقات غير المعيارية للمرتبطات الحرة

Non-templated Syntheses of Free Ligands

سوف يتضح معنى التعبير "غير معياري" "non-templated" في الفصل القادم. في الوقت الحاضر نلاحظ أنه يُشير إلى المنهج التقليدي لتشييد المركبات التناسقية التي تتضمن تفاعل المرتبط العضوية سابق التشكيل مع المصدر الفلزّي الملائم في الخطوة النهائية من التفاعل. يجب أن يكون المرتبط العضوي ثابتاً وغير ذائب وهو المتطلب الضروري السابق لهذا المنهج وتتضمن الخطوة الأولى في معظم الكيمياء التناسقية المعاصرة تشييد المرتبط المستهلك للوقت.

قد تصنف الغالبية من المرتبطات الحلقية الضخمة موضع الاهتمام إلى كيميائي التناسق كامتلاك حلقات كبيرة أو متوسطة. على الرغم من أن الطرق التشييدية لتحضير حلقات ذات حجم صغير أو عادي قد تطورت بشكل جيد وعالية التخصص، إلا أنه لا يمكن أن يقال الشيء نفسه عن الطرق إلى حلقات متوسطة وكبيرة^(١). ما هي المشاكل المرتبطة بتشيد مثل هذه المركبات؟

العامل الأول للتمتع هو إجهاد الحلقة. يظهر هذا عندما يتطلب التركيب الحلقي زوايا رابطة غير مثالية وأطوال روابط، وعندما يُجبر الشكل على الحلقة مثل حدوث تلك التفاعلات الفراغية غير المناسبة بين المستبدلات. فعلى سبيل المثال، ستكون الزوايا الداخلية للحلقة الثلاثية قريبة من 60° ، وتعتبر أصغر من الزاوية النموذجية المشتركة بذرات الكربون المهجنة sp^3 . إن التراكيب مرنة بما فيه الكفاية بالنسبة للحلقات المكونة من ١٢ ذرة أو أكثر وقد يتم الحصول على أطوال الروابط والزوايا تلك في أشكال خالية من الإجهاد^(٢) ويكون إجهاد الحلقة صفرًا أساسياً.

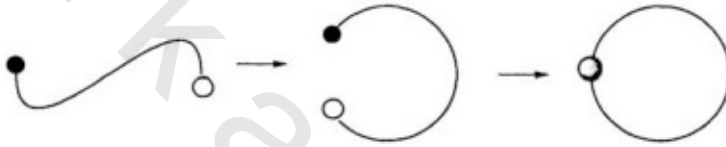
إن الأنثروبي (درجة التعادل الحراري) entropic هو العامل المهيمن الذي يتحكم في تشيد مركبات الحلقة الكبيرة. على الرغم من أن مركبات الحلقة الكبيرة قد تحضر، من حيث المبدأ، من أي عدد من المكونات، إلا أنها في أغلب الحالات تتضمن

(١)

حجم الحلقة	
3,4	صغيرة
5-7	عادية
8-11	وسط
≥ 12	كبيرة

(٢) إن المرتبطات الحلقية الضخمة المهمة لكيميائي التناسق هي الخالية من الإجهاد أساساً.

خطوة التفاعل النهائية عملية التحلق (تكوين الحلقة) cyclization في كلا طرفي السلسلة، يميلان وظائف تفاعلية بشكل متبادل، ويصلان معاً لتشكيل الرابطة وتكوين الحلقة (شكل رقم ٣.١). حتى إذا تضمن انضباط نسب ذرات التفاعل مكونين أو أكثر، إلا إذا استخدمت التفاعلات المقررة (المدبرة)، وهي الحالة التي تكون عادةً بالحلقات الكبيرة، ويعني مسار التفاعل المتسلسل أن خطوة التحلق سوف تشبه العملية الموجودة في الشكل رقم (٣.١).



الشكل رقم (٣.١). منظر تخطيطي لخطوة التحلق المشتركة في تشييد الحلقة الضخمة. تمثل الدوائر المفتوحة والمغلقة مجموعات وظيفية تفاعلية بشكل متبادل. تتضمن الخطوة الأولى تبني الشكل الذي يكون فيه المجموعتان التفاعليتان قريبتان من بعضهما البعض وفي التوجيه الصحيح للتفاعل. في النهاية، تتشكل الرابطة الجديدة وتكون الحلقة الضخمة.

إن المشكلة الموضحة في الشكل رقم (٣.١)، يمكن أن تحدث قبل تفاعل التحلق، يجب أن تجلب المجموعتان الوظيفيتان بالقرب من بعضهما البعض. ما لم تكن هناك تفاعلات ثانوية خاصة داخل السلسلة، أو ما لم تتضمن أنظمة منظمة بشكل عالٍ سابقاً أو أنظمة صلبة، فإن هذا يؤدي للشكل الممتد على الأرجح إلى التفاعل. بعبارة أخرى، إنه من غير المحتمل نسبياً أن المجموعة التفاعلية ستقابل شريك التفاعل عند الطرف الآخر للجزيء نفسه - والأكثر احتمالاً بكثير أنها ستقابل الوظيفة التفاعلية

لجزئيء ثانٍ. نتائج هذا القيد الأنتروبي هو أن تشكيل النوع البوليمري (المتعدد) سيكون المسار البديل الهام إلى تفاعلات تحلق الحلقة المضخمة المرغوبة.

إن الطريقة المتبناة على نحو واسع لتفادي هذه المشاكل تتضمن استعمال ظروف تفاعل "تخفيف عالي" "high dilution". تقل الاحتمالية لمقابل الجزيء إلى جزيء ثانٍ كلما قل التركيز؛ لذلك، فإن المحلول الأكثر تخفيفاً، أفضل نسبة للحلقة المضخمة إلى البوليمر. تتضمن التفاعلات التخفيف العالي^(٣) المثالية المليلجرامات أو عشرات المليلجرامات من المتفاعلات في حجوم مذيب من الليترات! وهو ضروري عادةً أيضاً لضمان أن خلط المتفاعلات بطيء جداً ويتطلب جهازاً خاصاً يسمح بإضافة متتالية للمتفاعلات بطيئة جداً إلى مذيب التفاعل خلال ساعات أو أيام. إن العديد من البوادر الفعالة حساسة للماء وتكون ضرورية للعمل تحت ظروف تفاعل لا مائية تماماً.

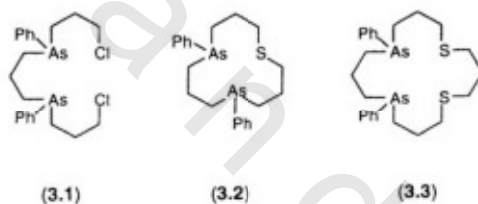
(٣.٢) تفاعلات تشكيل الحلقة

The Ring-Formation Reactions

بالتعريف، فإن المرتبطات الحلقية المضخمة المحتوية على ذرات مانحة، هي ذرات في أغلب الأحيان مثل النتروجين، الأكسجين، الفوسفور أو الكبريت التي تكون إما أكثر ساليه كهرية من الكربون أو التي قد تتحول بسهولة إلى أنيونات يمكنها أن تعمل كنيوكليوفيلات. طبقاً لهذا، فإن كثيراً من طرق التشييد لتحضير مرتبطات حرة تعتمد على تفاعلات نيوكليوفيلية- إلكتروفيلية داخل الجزيء وخارج الجزيء.

(٣) التفاعل عالي التخفيف مع ٠.١ ملي مول من مركب غير مستقر للتحلل مائياً hydrolytically في واحد لتر من المذيب يتطلب ١.٨ ملليجرام من الماء لتحطيم المتفاعل بالكامل- الذي يكون ٠.٠٠٠٢٪ (وزن/الحجم) فقط من الماء في المذيب!

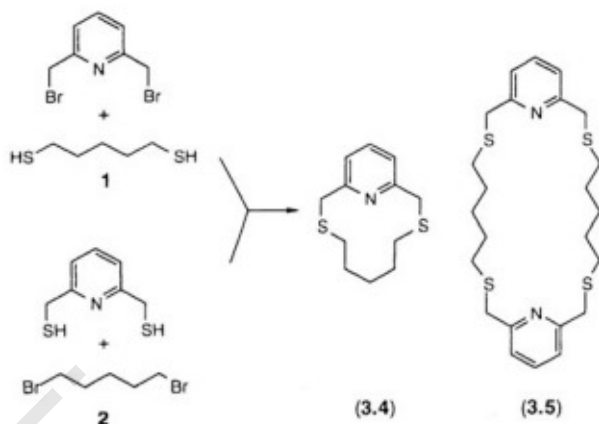
ويشاهد المثال النموذجي في تشكيل بعض الحلقات الضخمة مختلطة الذرات المانحة من الزرنيخ والكبريت. إن الوظائف الفعالة الرئيسة هي CH_2Hal الإلكتروليفية ومجموعات الثيولات thiolate النيوكليوفيلية. وينتج التفاعل 3.1 مع كبريتيد الصوديوم تحت ظروف التخفيف العالي حلقة As_2S الضخمة 3.2 بينما التفاعل مع $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ و KOH يعطي النوع As_2S_2 3.3. في هذه الحالات، فإن المحاصيل من المرتبطات الحلقية الضخمة مقبولة (٢٥ - ٤٠٪)، على الرغم من أن هذه ليست حقيقية دائماً لتفاعلات التخفيف العالي. وتستعمل التفاعلات المماثلة لتحضير إثيرات الثيا التاجية thiacrown ethers والمتعلقة بالمرتبطات مختلطة الذرات المانحة المحتوية على كبريت.



التلميح بأن التفاعلات ليست بسيطة جداً فعلاً كما يشار إليها تشاهد في سلاسل التفاعلات 1 و 2 المكتملة افتراضياً في الشكل رقم (٣.٢). إن هذه التفاعلات تعطي نسباً متنوعة جداً من الحلقات الضخمة $[1+1]$ ^(٤) و $[2+2]$. تتضمن ظروف التفاعل معالجة بهيدروكسيد الصوديوم أو البوتاسيوم لنزع برتونات الثيولات thiols، وهذه حالة كلاسيكية حيث قد يكون التفاعل بسيطاً على ما يبدو، في الحقيقة يُظهر تأثير الصوديوم المعياري. ولن نخوض أكثر في هذه النقطة.

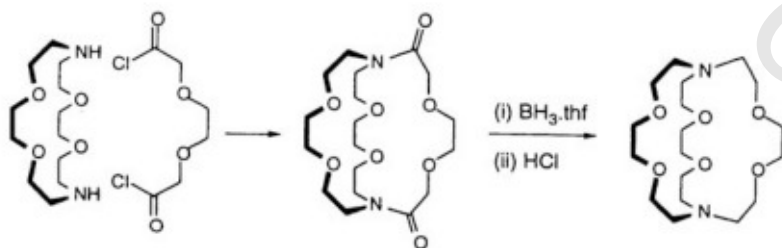
(٤) إن $[1+1]$ يعني أن الحلقة الضخمة مشتقة من جزيء واحد من كلا المتفاعلين.

إن $[2+2]$ يعني أن الحلقة الضخمة مشتقة من جزيئين من كلا المتفاعلين.



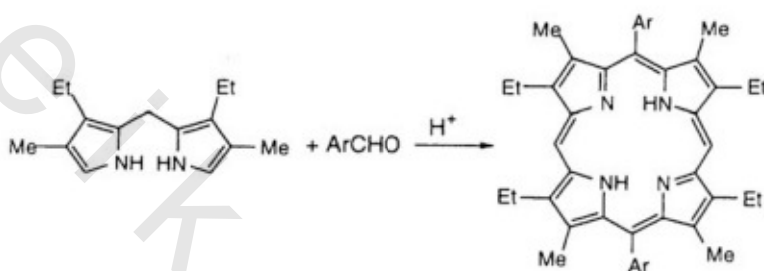
الشكل رقم (٣.٢). مساران من مسارات التحلق المكتملة التي تعطي النسب المتنوعة بالأحرى من المرتبطات الحلقية الضخمة [١+١] و [٢+٢].

إن تحضير الكريبتاندات cryptands يُجرى عادةً تحت ظروف التخفيف العالي. والقليل من الخطوات النهائية من تشييد النموذجي لـ [2+2+2] موجودة في الشكل رقم (٣.٣). في هذه الحالة، فإن الإلكتروليت المختار ليس هاليد الألكيل لكنه الكلوريد الحمضي. إن تفاعل الكلوريد الحمضي مع مجموعات الأمين يعطي الأמיד الوسيط الذي يخنزل بعد ذلك بواسطة $BH_3 \cdot thf$. ويحصل على الكريبتاند بنسبة محصول حوالي ٥٠٪ وقد تمدد الطريقة التشييدية لتحضير الكريبتاندات بأعداد متنوعة من ماخات الأكسجين ضمن الجسور.



الشكل رقم (٣.٣). يتضمن تشييد الكريبتاندات ثنائي الأמיד الوسيط الذي يخنزل بمشتق البوران.

تستعمل تفاعلات التخفيف العالي أيضاً لتشبيد مشتقات البورفيرين porphyrin الوظيفية تحديداً. خطوات التفاعل الرئيسة لهذا النوع مبينة في الشكل رقم (٣.٤)، التي توضح تشبيد المرتبط المستبدل بثنائي الأريل diaryl.

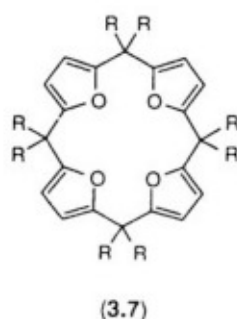
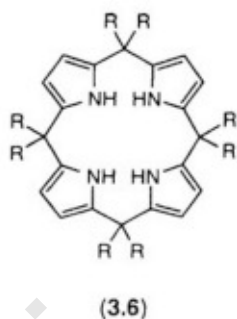


الشكل رقم (٣.٤). يستعمل تفاعل التخفيف العالي في تشبيد مشتقات البورفيرين الوظيفية تحديداً. نموذجياً، سينفذ التفاعل في CH_2Cl_2 بمحس ثلاثي فلورو الخل.

(٣.٣) عندما يكون التخفيف العالي غير ضروري

When High Dilution is not Necessary

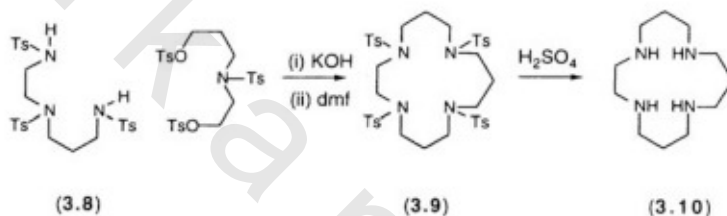
في بعض الحالات، ليس ضرورياً استعمال تفاعلات التخفيف العالي لتشبيد المرتبطات الحلقية الضخمة. إذا كانت الوحدات الفرعية الصلبة مدمجة، فإن وسيطات لا حلقية acyclic متنوعة قد تكون منظمة سابقاً في الشكل الصحيح للتحلق. إن هذه التفاعلات في بعض الأحيان مدهشة جداً. ويشاهد المثال المبكر في تفاعل البيروول مع الكيتونات في وجود الحمض، والذي يعطي محاصيل ممتازة من 3.6 الحلقية الضخم في تفاعل تحلق [4+4]. كما شوهدت تفاعلات مشابهة مع الفيورانات furans لتعطي 3.7؛ إن التفاعلات مفضلة جداً في بعض الأحيان لأنها متفجرة.



باندعاش، تتضمن الطرق العادية إلى مرتبطات رباعي آزا الحلقية الضخمة أيضاً التفاعلات التي لا تتطلب ظروف تخفيف عالٍ، على الرغم من عدم وجود تراكيب تحتية صلبة. الوسيط المفتاح في تشييد الرباعي آزا الحلقية الضخم 3.10 هو النوع ثلاثي -N - توسيلات^(٥) 3.8 tri-N-toyslated. إن مجموعتي NH الطرفيتين حمضية كنتيجة لقدرة مجموعة التوسيل الساحبة للإلكترونات على عدم تموضع (توضع) الشحنة السالبة للأنيون. ويحدث تفاعل الأنيون الثنائي مع التوسيلات TsO(CH₂)₃NTs(CH₂)₃OTs تحت ظروف التركيز العياري (يعطي مركب ثلاثي -N - توسيلات 3.9 بمحصول جيد. إزالة الحماية عن 3.9 بواسطة التقليل في حمض كبريتيك مركز يعطي 3.10 بمحصول جيد (الشكل رقم ٣.٥). قد تستعمل التفاعلات المماثلة لتحضير مرتبطات الرباعي آزا الحلقية الضخمة الأخرى بالإضافة إلى الحلقة

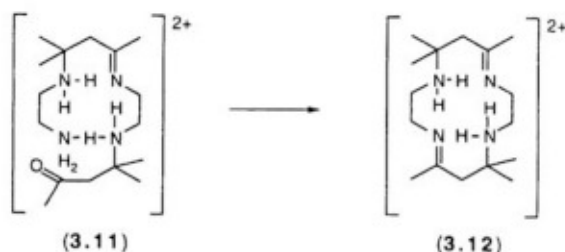
(٥) تؤدي مجموعة التوسيلات -٤ MeC₆H₄SO₂ أدوار متعددة في هذه التفاعلات. أولاً، تستعمل لحماية الأمين الثانوي في ٣.٨ والأمين المركزي لـ TsO(CH₂)₃NTs(CH₂)₃OTs. ثانياً، تقدم مجموعات المغادرة التي تفقد من TsO(CH₂)₃NTs(CH₂)₃OTs وثالثاً، تنشط مجموعات NH الطرفية لـ ٣.٨ مثل أن البرتنة تكون ممكنة تحت الظروف المعتدلة.

الضخمة التي تدمج أكثر من أربعة ذرات نتروجين مانحة. بالضبط لماذا لا تكون هذه التفاعلات التي تسير تحت ظروف التركيز العادي واضحة بالكامل؟، لكنه يبدو محتملاً أن مجموعات التوسيلات الضخمة تلعب بعض الدور في تنظيم سابق بوادر السلسلة المفتوحة. مثل أن يترك تدخل القواعد القوية التي تقدم الكاتيونات الفلززية القلوية إلى مخلوط التفاعل الإمكانية لفتح تأثيرات معيارية.



الشكل رقم (٣,٥). يتضمن تشبيد حلقات آزا الضخمة نوع التوسيلات في أغلب الأحيان.

قد تكون التفاعلات الثانوية مهمة في التحكم في سلوك (سير) تفاعل التحلق وقد تسمح لسير تفاعلات غير متوقعة أخرى بنجاح عند تراكيز "عيارية" "normal". ويعطي تفاعل أملاح $[\text{Hen}]^+$ مع الأستيون محاصيل جيدة من 3.12. إن الميكانيكية المفصلة غير مؤكدة، لكن من المحتمل أن تتضمن خطوة التحلق نوع وسيط مثل 3.11 والذي تثبت فيه الرابطة الهيدروجينية الشكل المطلوب (الشكل رقم ٣,٦).



الشكل رقم (٣,٦). يلعب الروابط الهيدروجيني دوراً في تشكيل حلقة كيرتيس الضخمة. نُبست الروابط الهيدروجينية داخل الجزيء الوسيط والمنتج.

إن هذه الحلقة الضخمة معروفة بحلقة كيرتيس Curtis الضخمة بعد اكتشافها وسوف نقابلها ثانية في الفصل القادم. هذه الحلقة الضخمة مهمة أيضاً لأنها تقدم نوعاً آخر من التفاعل الهام المعين في الكيمياء الحلقية الضخمة- تشكيل إيمين^(٧) imine من أمين ومركب كربونيل. إن الإيمينات مرتبطة مستقبلة- باي-π جيدة وحلقات الإيمين الضخمة هامة أيضاً في تثبيت حالات الأكسدة غير العادية. تحضر حلقات الإيمين الضخمة في أغلب الأحيان باستعمال تفاعلات معيارية template reactions (انظر الفصل الرابع).

(٣,٤) الإثيرات التاجية- دراسة الحالة

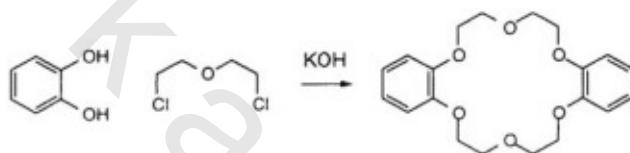
The Crown Ethers- A case Study

لقد لعب تشييد الإثيرات التاجية وتمييز خواصها الفريدة دوراً مهماً جداً في تطوير الكيمياء الحلقية الضخمة. وتم اكتشاف المركبات وتطويرها من قبل سي.ج. بدرسين^(٨)

(٧) تحتوي الإيمينات مجموعة $R_2C=NR$ وتتشكل في تفاعل تكثيف الأمين مع مركب كربونيل.

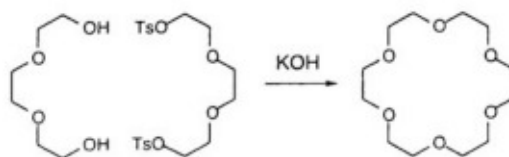
(٨) حصل بدرسين على جائزة نوبل في الكيمياء في عام ١٩٨٧ بالمشاركة مع د.ج. كرم D.J.Cram و ج.م.

C.J. Pedersen. لقد كان الاكتشاف الأصلي عرضياً ومتبوعاً بفصل ٠.٤٪ من ثنائي بنزو-١٨-تاج-٦ من تفاعل الكاتيكول catechol و $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ (الشكل رقم ٣.٧). يؤدي تحقيق الدرجة القصوى اللاحق لظروف التفاعل إلى محاصيل بنسبة ٤٥٪. وقد أدرك بدرسين أن الأملاح الفلزية القلوية تتصرف بغرابة في وجود هذه الإثيرات التاجية وأخرى بدأت في تحقيق منظم لخواصها.



الشكل رقم (٣.٧). التشييد الأصلي لثنائي بنزو-١٨-تاج-٦.

تبقى الإستراتيجية التشييدية الأساسية للإثيرات التاجية مشابهة لتشييد بدرسين الأصلي، على الرغم من أنه أكثر منطقياً لمحاولة استعمال الإستراتيجية [1+1] بدلاً من التكثيف الأصلي [2+2]. الإستراتيجية الأساسية هي منهج النيوكليوفيل-الإلكتروفيل المقدم في وقت سابق، ويعتمد على تفاعل الدياتول diol أو ثنائي الفينول diphenol مع ثنائي (إلكتروفيل). يكون الإلكتروفيل عادةً مركب كلور أو بروم أو توسيلات. كما تتطلب التفاعلات وجود قواعد قوية لكي تنزع بروتون الكحولات وتزيد نيوكليوفيليتها. طبق الإستراتيجية لتشييد ١٨-تاج-٦ الموضح في الشكل رقم (٣.٨).

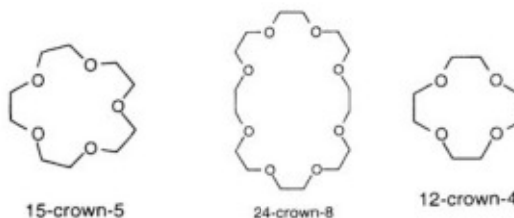


الشكل رقم (٣,٨): تشييد ١٨- تاج-٦ من تعلق [1+1].

هذه التفاعلات لا تتطلب تخفيفاً عالٍ بإفراط وهي وثيقة الصلة بالسؤال لماذا يتم الحصول على محاصيل عالية من الإثيرات التاجية المرغوبة؟ يقودنا الجواب لهذا السؤال بعناية إلى الفصل التالي.

يمكن أن يعطي تكثيف $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ مع $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ في وجود قاعدة المنتج [1+1] ١٢- تاج-٤^(١)، والمنتج [2+2] ٢٤-تاج-٨ أو أليغمرات حلقة أعلى [n+n] أو لا حلقة. تبين محاصيل اثنين من الإثيرات التاجية بأنهما يعتمدان على القاعدة المستعملة. مع LiH كقاعدة، كان الحصول إلى حد كبير جداً على ١٢- تاج-٤ الأصغر، بينما مع NaOMe ، كان المنتج الرئيس ٢٤-تاج-١٢. تقترح براهين حجم الفجوة أن ١٢-تاج-٤ هو المرتبط الأفضل بالنسبة للثيوم عنه بالنسبة للصدويوم، وتزيد الإمكانية لتناسق الأيون الفلزّي إلى المنتج أو وسيطات تتحكم في التفاعل.

(٩)



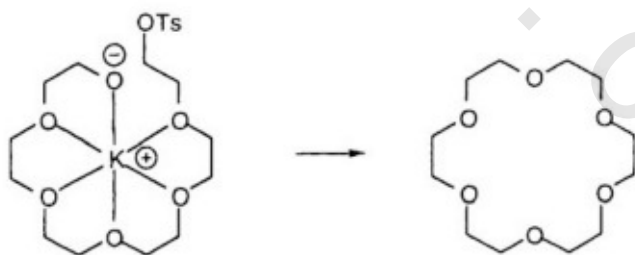
15-crown-5

24-crown-8

12-crown-4

تشاهد التأثيرات المماثلة في تشييد ١٥-تاج-٥ من $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ مع $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ في وجود القاعدة. أولاً، كان محصول ١٥-تاج-٥ عند الحد الأقصى عندما استعمل NaOH كقاعدة. بالفعل، لقد سجلت محاصيل بدرجة ٤٠٪. وبرهنا في الفصل الثاني أن كاتيونات الصوديوم هي الأفضل ملائمة بالنسبة للتجويف في ١٥-تاج-٥. ويؤدي استعمال LiOH أو KOH إلى محاصيل منخفضة كثيراً من الإثير التاجي المطلوب (٤٪ و ٢٠٪ على التوالي). لدرجة أكبر بشكل ملحوظ، إن استعمال هيدروكسيد رباعي الكيل الأمونيوم كقاعدة، والتي لها قوة قاعدة مماثلة للهيدروكسيدات الفلزية، أعطى عملياً إثراً غير تاجياً. مرة أخرى، من الضروري توضيح دور الأيون الفلزي.

لماذا ينبغي أن تسير هذه التحلقات عند التراكيز العالية؟ يقترح أن الكاتيون الفلزي، القادر على ربط ذرة الأكسجين المانحة القاسية، قبل تنظيم الوسيط لكي يكون التحلق مفضلاً. كما هو موضح في الشكل رقم (٣.٩) لتشكيل ١٨-تاج-٦ مع ملح البوتاسيوم كقاعدة. بهذه الملاحظة نصل لنهاية هذا الفصل ونتمتع بنتائجه الأخرى في الفصل الرابع.



الشكل رقم (٣.٩). دور الأيون الفلزي في سابق تنظيم الوسيط قبل التحلق في تشييد ١٨-تاج-٦.