الفصل الأول

مقدمة إلى الكيمياء الحلقية الضخمة

Inroduction to Macrocyclic Chemistry

(١,١) ما هي الحلقة الضخمة؟

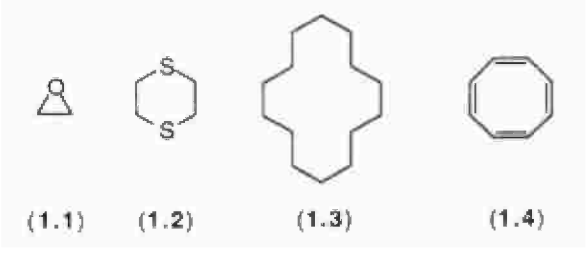
?What is a Macrocycle

إن هذا الكتاب يدور حول الكيمياء الحلقية الضخمة. لكن ما هي الكيمياء الحلقية الضخمة؟ هذا سؤال معقول جداً- لكنه مثل معظم الأسئلة المعقولة ليس من السهل جداً الإجابة على إحداها. من الواضح أن الحلقة الضخمة هي جزيء حلقي كبير، وبالتأكيد هذا الكتاب والعيون المتحاملة لكيميائي التنسيق coordination chemist، يجب أن يحتوي المرتبط الحلقي الضخم على الذرات المانحة التي قد تشكل روابط تناسقية مع مراكز فلزية. إن التعريف الفعال الجيد لكيميائي التنسيق أن الحلقة الضخمة[1] هي عبارة عن جزيء حلقي بثلاث ذرات مانحة محتملة أو أكثر في حلقة من تسع ذرات على الأقل. بهذا المعيار، فإن أكسيد الإيثيلين **1.1** ethylene oxide، ٤,١- ثنائي ثيان ١,٢ dithian **1.4**-، سيكلو تترا ديكان **1.3** cyclotetradecane، سيكلو أوكتا تترا ئين **1.4** cyclooctatetraene (الشكل رقم ١,١) ليست حلقات ضخمة، بينما جزئيات مثل

---

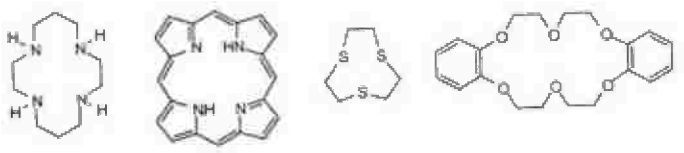
(١) الحلقة الضخمة هي جزيء حلقي بثلاث ذرات مانحة محتملة أو أكثر في حلقة من تسع ذرات على الأقل.

سيكلام **1.5** cyclam ، بورفرين **1.6** porphyrine ، 7.4.1- تراي ثيا سيكلونونان ١.٤.٧ - **1.7** trithiacyclononane ، وداي بنـزو-١٨- تـاج-٦ **1.8** dibenzo-18-crown-6 توافـق التعريف (الشكل رقم ١.٢). على الرغم من أن التعريف واقعي وتجريبي، فإنه يعني جوهرياً أن المرتبط الحلقي الضخم يمكن أن يربط مركز فلزي داخل التجويف المركزي central cavity. إذا كان الجزيء الحلقي صغيراً جداً، أو إذا لم توجد ذرات مانحة، فإنه لا يوافق هذا المعيار. ومن الواضح أنه ليس من المحتمل أن يكون دقيقاً في التعريف. على الرغم من أن **1.4** لا يحتوي أي ذرات مانحة تقليدية، إلا أنه يستطيع أن يقدم أربعة مواقع أولفين olefin مستقبلة- باي π- acceptor بالتأكيد إلى المركز الفلزي الغني بالإلكترونات.



الشكل رقم (١.١). بعض الجزيئات الحلقية التي لا تعتبر عادةً كحلقات ضخمة.

سوف يتم وصف التشييد وكيمياء التناسق لمرتبطات الحلقية الضخمة في هذا الكتاب. إن سلوك تناسق الحلقات الضخمة لا يختلف من حيث المبدأ عن المرتبطات متعددة السِّنة مفتوحة السلسلة، على الرغم من أن معالجة الأنظمة عملياً، تبرز الخواص غير العادية وغير المتوقعة في أغلب الأحيان للأنظمة الموجودة المعطاة معالجة خاصة. سوف يتجلى البعض من هذه الموضوعات في المقطع (١.٣).



(1.5) cyclam (1.6) porphyrin (1.7) [9]aneS$_3$ (1.8) dibenzo-18-crown-6

الشكل رقم (١,٢). المرتبطات الأربع التي تكون- عادةً - حلقية ضخمة.

(١,٢) بعض التسميات

Some Nomenclature

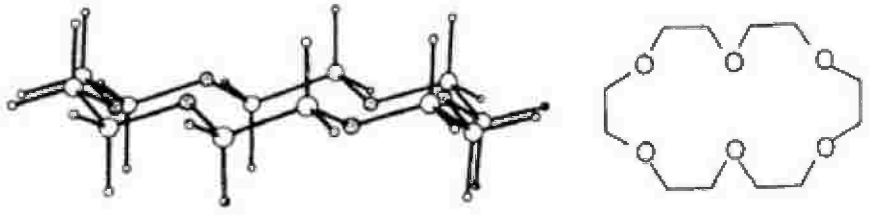
إن التسمية صعبة دائماً، وهي محتملة دائماً لابتكار الاسم I.U.P.AC.[٢] المنهجي (النظامي) الكامل لكل مرتبط عضوي. إن الاسم I.U.P.AC. يمكن أن يكون طويلاً جداً وغير مقبول في أغلب الأحيان، وعلى الرغم من أنه صحيح تماماً، فإنه مُرهق ولا يحمل المعلومات بطريقة مفيدة. وتتكرر هذه الحالة كثيراً مع المرتبطات الحلقية الضخمة. على سبيل المثال، الاسمين I.U.P.AC. لـ **1.5** و **1.8** هما ١١,٨,٤,١- تترا آزا تترا سيكلوديكان 1.4.8.11-tetraazatetracyclodecane .

و1,5,8,15,18,21-hexaoxtricyclo[20.4.0.0^{9,14}]hexa-cosa-1(22),8,11,13,23,24-hexaene, على الترتيب. إن هذه الأسماء المعقدة لا تستعمل غالباً، لأن الغالبية من المرتبطات الحلقية الضخمة لها أسماء عادية. لذلك **1.5** معروف عالمياً تقريباً بسيكلام (أمين حلقي) بينما **1.8** يسمى ثنائي بنزو-١٨-تاج-٦. إن تسمية "التاج" "crown" للمركب الأخير تتعلق بالشكل المُتبنى بالإثير الحلقي الضخم، الذي يشبه التاج. يوضح الشكل رقم (١,٣) الهيئة لجزيء ١٨- تاج-٦ الأساسي التي تؤكد هذه الميزة الهيكلية. إن الاسم ينقل أو يشير

---

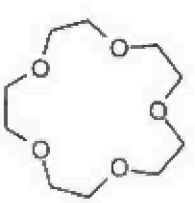
(٢) I.U.P.AC = الاتحاد الدولي للكيمياء البحتة والتطبيقية. إن I.U.P.AC. تُصوِّغ قواعد التسمية للمركبات العضوية وغير العضوية. إنها دقيقة لكن قد تكون مزعجة (ثقيلة) جداً.

علاوة على ذلك بأن حلقة الحلقية الضخمة تحتوي على ثمان عشرة ذرة كربون وست ذرات أكسجين مانحة. هذه المركبات معروفة بشكل عام كإثيرات تاجية.

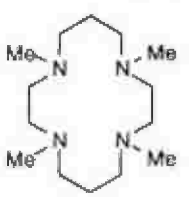


الشكل رقم (١,٣). تركيب ١٨- تاج -٦ يوضح الشكل "شبيه التاج" "crown-like".

لقد تم تطوير تشكيلة من الطرق نصف النظامية (المنهجية) للتسمية التي تكون مفيدة وواضحة في تطبيقاتها. على سبيل المثال، المركب **1.9** هو N، N`، N``، N``` - تترامثيل سيكلام N,N`,N``,N```-tetramethylcyclam بينما **1.10** هو ١٥- تاج- ٥ 15-crown-5. إن الترقيم الآخر الذي سنستعمله يتعلق بالإثيرات التاجية المستعملة، ويشير إلى حجم الحلقة، وعدد ونوع الذرات المانحة، وأي مستبدلات موجودة. في هذا النظام، **1.5** يسمى ane N_4 (١٤) و**1.9** هو 1,4,8,11-Me_4-[14]aneN_4. عموماً، سوف يستعمل هذا الكتاب أي تسمية واضحة وأكثر ملائمة للمركبات التي تناقش، بدلاً من تبني نظرة ثابتة بشكل موحد.



(1.10)



(1.9)

(١,٣) لماذا تكون المرتبطات الحلقية الضخمة هامة؟

Why are Macrocyclic ligands of Interest?

إنها حقيقة محتملة للقول بأن دراسة المرتبطات الحلقية الضخمة أدت إلى عصر نهضة كيمياء التناسق غير العضوية. لم يعني هذا التعبير الجريء بالأحرى الإشارة ضمناً على أن المرتبطات الحلقية الضخمة فريدة بحد ذاتها لكن على الأصح بأن ظهورها حدث عند ذلك الوقت في أي تقنيات فيزيائية ونظرية جديدة كانت متطورة للسماح بأفضل فهم لتراكيب و فعالية المركبات التناسقية. بعد ذلك القول، لأكثر من الثلاثين سنة الماضية، خضع موضوع المركبات التناسقية لمرتبطات الحلقية للبحث في صحتها. لقد غيرت النجاحات في هذه البحوث الطريق الذي نفكر فيه بشأن الكيمياء التناسقية ونوضح تكوين الكيمياء فوق الجزيئية supramolecular وكيمياء النانو nanochemistry.

بدايةً، كان معظم الحافز يتركز في تشييد المرتبطات الحلقية الضخمة والمتراكبات[٣] وأدى هذا إلى تطوير طرق تشييدية عالية الكفاءة إلى مركبات الحلقة الكبيرة. ومازال مصدر الأعجوبة أن مثل هذه الحلقات الكبيرة يمكن أن تحضر بشكل خاص وبمحصول عالٍ! في المراحل المتأخرة، أصبحت خواص المتراكبات الحلقية الضخمة نفسها مركز الاهتمام. وبالتأكيد كانت الحالة التي أغلبها متراكبات حلقية ضخمة أكثر استقراراً من الناحية الحركية والحركية الحرارية من المركبات المماثلة بمرتبطات غير حلقية، وينتج هذا بجهد هائل، وخلافاً ليس قليلاً في محاولة فهم أصول هذه التأثيرات.

---

(٣) إن المتراكبات الحلقية الضخمة تكون أكثر استقراراً من الناحية الحركية والحركية الحرارية من المتراكبات المرتبطة بمرتبطات غير حلقية.

أما الأكثر حداثة، فقد استعمل الاستقرار العالي للمتراكبات الحلقية الضخمة في بناء نماذج للبروتينات الفلزية metalloproteins وفي تشكيلة واسعة من التطبيقات التقنية. لقد تركز الاهتمام الخاص على استعمال المرتبطات الحلقية الضخمة للاستخلاص الانتقائي للفلزات وتطوير طرق هيدروميتالورجية (معالجة بالسوائل لاستخلاص الفلزات) hydrometallurgical لاستبدال تقليدي، لكنها ضارة بيئياً، بيروميتالورجي (حراري معدني) pyrometallurgy.

إن دارسة المرتبطات الحلقية الضخمة ومتراكباتها يسمح لنا بتقصي العديد من السمات غير الملحوظة والأكثر فعالية للمركبات التناسقية التي لا تكون محتملة في المتراكبات الأقل استقراراً مع مرتبطات غير حلقية.

قبل كل شيء فإن الكيمياء الحلقية الضخمة مرحة! تراكيب الجزيئات غير عادية وجذابة، وتُصادَف نتائج غير متوقعة في أغلب الأحيان، وعندما تم تحسين الطرق التشييدية فإن جزيئات كبيرة رائعة قد تُحضر بمحاصيل عالية من بوادئ أو بوادر precusors جزيئية صغيرة أقل احتمالاً.

ما هي نجاحات الكيمياء الحلقية الضخمة؟ إن النجاح الأعظم هو فهم الكيمياء الحلقية نفسها! ففي بداية الستينيات، اعتبرت خواص المركبات التناسقية الحلقية الضخمة مختلفة وغير عادية بصدق، كما تطور فهم هذه المركبات، وكذلك نظرتنا للكيمياء التناسقية عموماً.

الاستعمال الإكلينيكي لمرتبطات الحلقية الضخمة[٤] لربط الفلزات المشعة لتطبيقات العلاج الكيميائي chemotherapeutic أو لمتراكبات بارامغناطيسية مع اللاانثانيدات كعوامل تصوير من المتوقع أن تصبح روتينية على مدى السنوات القليلة القادمة.

إن العديد من الحساسات sensors والأجهزة الميكرو إلكترونية microelectronic تعتمد على استعمال مرتبطات حلقية ضخمة لكشف، تكبير أو تمييز الأيونات الفلزية المعروضة أو المصنعة- في الأجهزة الأكثر تطوراً- ترابط الأيون الفلزي يسبب بعض التغيير الميكانيكي أو الضوئي ضمن النظام.

أخيراً، المرتبطات الحلقية الضخمة ليست ظاهرة مختبريه تماماً وأدى تطوير الكيمياء الحلقية الضخمة المشيدة إلى فهم متزايد للوظائف والخواص للحلقات الضخمة الحيوية المحدثة طبيعياً.

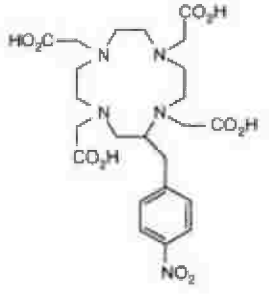
(١.٤) السمات الحيوية غير العضوية

Bioinorganic Aspects

إن المرتبطات الحلقية الضخمة والمتراكبات واسعة الانتشار في علم الأحياء -كما تعرف- لا يمكنها الوجود في غياب مثل هذه الجزيئات. تعتمد المرتبطات الحلقية إن

---

(٤)



المرتبط الحلقي الضخم المقترح للارتباط بالنواة المشعة $Y^{٩٠}$ للاستعمال في العلاج الإشعاعي.

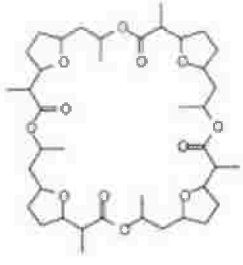
المرتبطات الحلقية الضخمة والمتراكبات واسعة الانتشار في علم الأحياء - كما نعرف- لا يمكنها الوجود في غياب مثل هذه الجزيئات. تعتمد المرتبطات الحلقية الضخمة على نظام حلقة بورفرين 1.6 وعلاقات هيكلية قريبة مثل كورين corrin الموجود في كل مكان. تشترك متراكبات الحديد لهذه المرتبطات في عمليات متباعدة كنقل الإلكترون electron transport ، نقل ثنائي الأكسجين وتخزين الأكسجين الثنائي.

إن الكلوروفيلات cholophylls المتنوعة هي المسؤولة عن امتصاص الضوء وبدء عمليات نقل الإلكترون في النباتات الخضراء التي تؤدي إلى أكسدة الماء في النهاية إلى أكسجين ثنائي. الحلقات الضخمة المتضمنة أكسجين مانح مثل النونكتين[٥] nonactin المشتركة في النقل النشط للأيونات الفلزية القلوية ، التحكم في الاتزان الأيوني داخل الخلايا ، الناقل للاندفاع العصبي ، ويمثل فئة المضادات الحيوية المستعملة بتوسع.

إن الاستعمال الواضح الوحيد للحلقات الضخمة المشيدة البسيطة هو المحاولة لجعل المركبات التي تتصرف بطريقة مماثلة للجزيئات البيولوجية ، لكنها التي تمتلك التراكيب الأسهل والتي قد تُدرس لإعطاء أفضل فهم لوظيفة الأصناف المحدثة طبيعياً. مثل هذه المركبات البسيطة يمكن أن تعمل كنماذج هيكلية التي يُعاد إنتاجها طيفياً spectroscopic أو مميزات أخرى للجزيء الحيوي أو كنماذج وظيفية بحيث تتضاعف

---

(٥)



الفعالية الكيميائية والحيوية. قد يكون من العدل القول بأن النجاح في تحضير نماذج هيكلية كان رائعاً لكن التي ابتكرت فيها أنظمة نموذجية وظيفية كان معتدلاً.

إن السمة غير الملحوظة أكثر للكيمياء التناسقية الحلقية الضخمة تكمن في المحاولة لتشكيل مواقع ارتباط فلزية في البروتينات التي لا تكون حلقية ضخمة شكلياً. يمكن أن يعتبر البروتين كمرتبط متعدد السن multidentate كبيراً جداً، قبل الترتيب[٦] preorganized إلى حد معقول. الترتيب المكاني واضح المعالم نسبياً للذرات المانحة في مجال الارتباط الفلزي من الممكن إعادة إنتاجه من قبل مرتبط حلقي ضخم بذرات مانحة مكافئة مرتبة بطريقة مماثلة. مرة أخرى، كان هذا المنهج لصنع المركبات النموذجية ناجحاً جداً للنظائر الهيكلية، لكن مازالت النماذج الوظيفية قليلة ومتباعدة إلى الآن.

إن الجهود الحالية موجهة نحو التصميم لأنظمة حلقية ضخمة تكون قادرة على العمل كمقلدات أنزيمية وظيفية بالكامل والتي تستطيع حفز تفاعل معين بأسلوب متخصص جداً.

---

(٦) قبل الترتيب preorganized تعني أن الذرات المانحة موجودة في المواقع المكانية الصحيحة للتناسق إلى الفلز.