

فصل اول

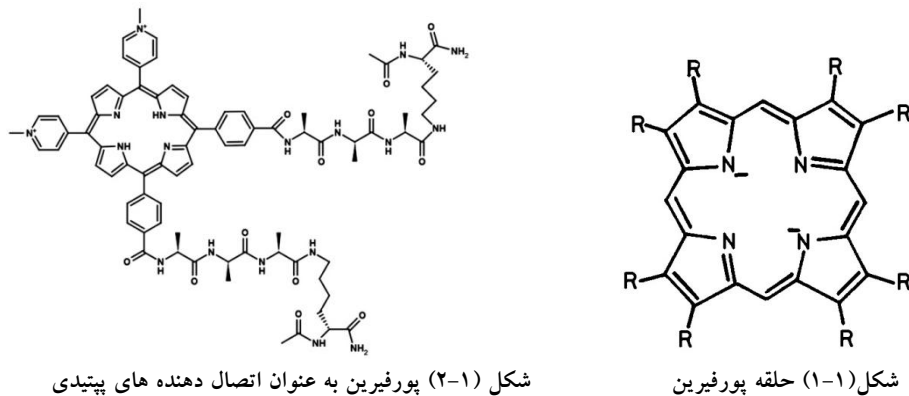
مقدمہ و برسے منابع



۱-۱ مقدمه

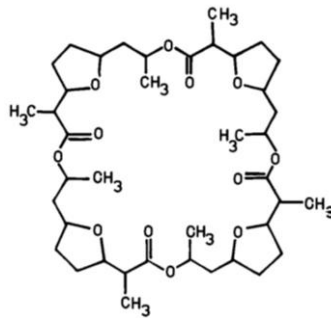
لیگاندهای ماکروسیکل در واقع لیگاندهای چند دندانه ای هستند که اتم های دهنده را در بر گرفته و یا اینکه اتم های دهنده به ساختار حلقوی ماکروسیکل متصل می باشد. در تعریف معمول ، لیگاندهای ماکروسیکل شامل حداقل سه اتم دهنده و حلقه ای با حداقل ۹ اتم می باشد.

ماکروسیکل ها دارای انواع مختلف می باشند که متناسب با نوع ماکروسیکل دارای کاربردهای مختلف می باشند. لیگاندهای ماکروسیکل و کمپلکس های متناظر آنها از گذشته در سیستم های بیولوژیکی به صورت وسیع مورد استفاده قرار گرفته بود که از جمله آن ، حلقه پورفیرین (شکل ۱-۱) در پروتئین هم در برگیرنده آهن و حلقه پورفیرین اتصال دهنده پپتیدی (شکل ۲-۱) و یا از مشتقات پورفیرین همچون حلقه کورین^۱ (شکل ۳-۱) در ویتامین B₁₂ برای سالهای متمادی مورد مطالعه و تحقیق قرار گرفته است [۲۰۱].



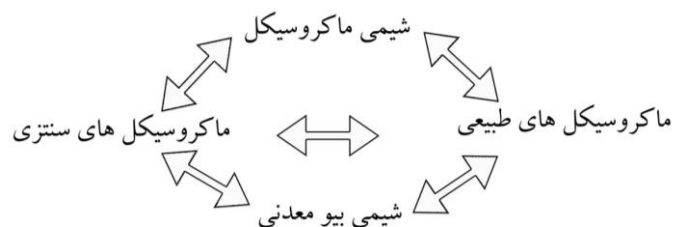
¹ Corrin ring

و همچنین می توان به آنتی بیوتیک نان اکتین^۱ (شکل ۱-۴) اشاره کرد که به صورت انتخابی با یون پتاسیم تشکیل پیوند داده و به عنوان انتقال دهنده این یون از غشای سلولی و همچنین به عنوان شناساگر این یون محسوب می گردد [۳، ۴ و ۵].



شکل (۱-۴) آنتی بیوتیک نان اکتین

ماکروسیکل های سنتزی نیز در اکثر موارد با الگو برداری از ماکروسیکل های طبیعی، سنتز می گردند که در شمای کلی می توان به صورت زیر نشان داد [۱].

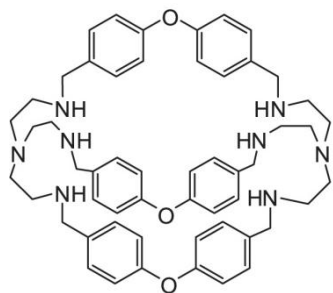


شمای (۱-۱) طرح کلی برای انواع ماکروسیکل ها

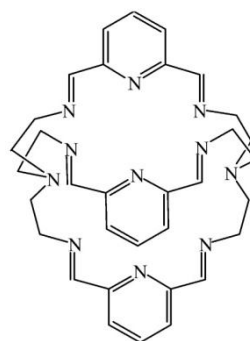
۱-۲ انواع ماکروسیکل ها

ماکروسیکلها بر اساس نوع گروه های دهنده به دسته های گوناگونی مانند کراون اترها، آزا کراون ها، کالیکس آرن ها و ... دسته بندی گردیده اند که در زیر چندین مثال از آنها آورده شده است [۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲].

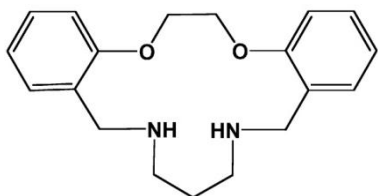
¹ Nonactin



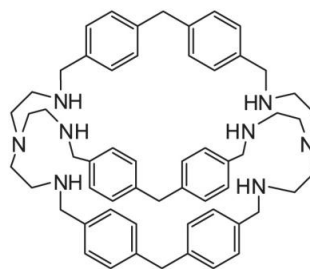
شکل (۶-۱) ماکروسیکل قفسی آزا کراون



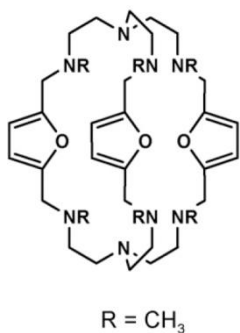
شکل (۵-۱) ماکروسیکل قفسی آزا پایدار به صورت شیف باز



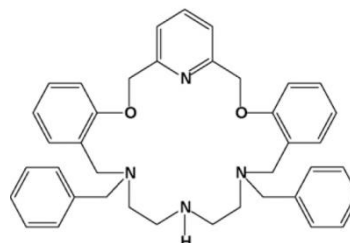
شکل (۸-۱) ماکروسیکل آزا کراون



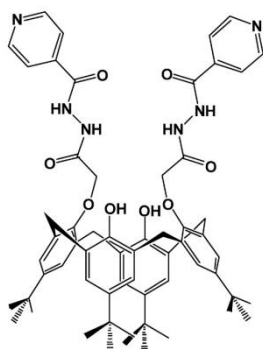
شکل (۷-۱) ماکروسیکل قفسی آزا



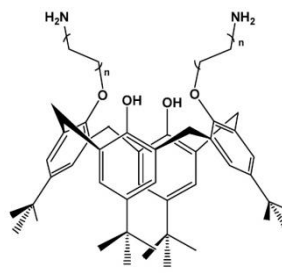
شکل (۱۰-۱) ماکروسیکل قفسی آزا کراون



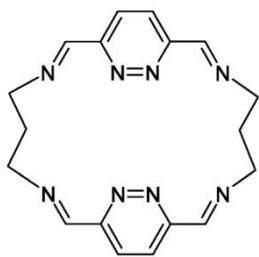
شکل (۹-۱) ماکروسیکل آزا کراون



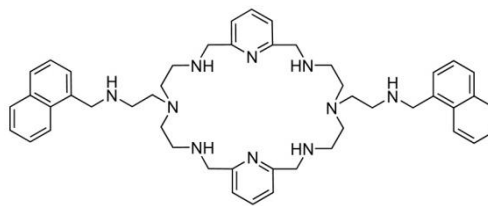
شکل (۱۲-۱) ماکروسیکل کالکس آرن



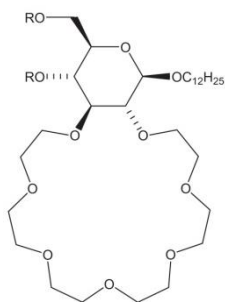
شکل (۱۱-۱) ماکروسیکل کالکس آرن



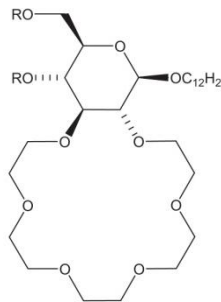
شکل (۱۴-۱) ماکروسیکل آزا حالت شیف باز



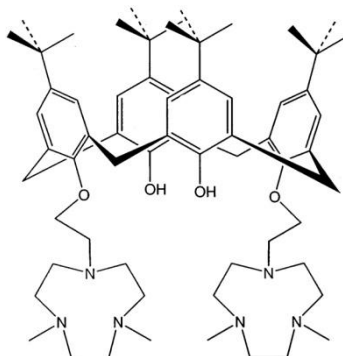
شکل (۱۳-۱) ماکروسیکل آزا



شکل (۱۶-۱) ماکروسیکل کراون اتر ۲۱ عضوی



شکل (۱۵-۱) ماکروسیکل کراون اتر ۱۸ عضوی

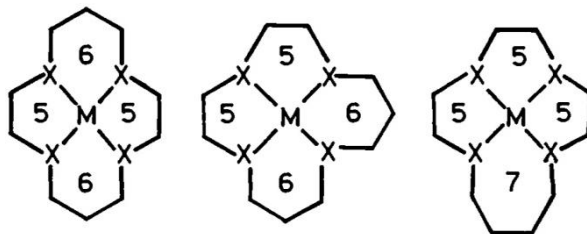


شکل (۱۷-۱) کالکس آرن کوپل شده به ماکروسیکل آزا

۳-۱ اندازه حلقه ماکروسیکل و برخی از عوامل موثر بر آن:

در حلقه های کی لیت و حلقه های ماکروسیکل ، اتم های دهنده با فلزات معمولاً تشکیل حلقه های ۵ یا ۶ عضوی و گاهی ۷ عضوی می نمایند. به همین خاطر تعداد اتم های عضو در حلقه ماکروسیکل با سه اتم دهنده بین ۹ تا ۱۳ ، چهار اتم دهنده بین ۱۲ تا ۱۷ ، پنج اتم دهنده بین ۱۵ تا ۲۱ و شش اتم دهنده بین

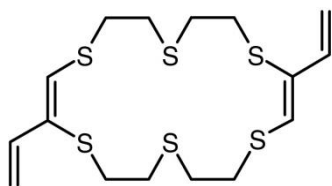
۱۸ تا ۲۵ اتم می باشد که در شکل (۱-۱۸) یک حلقه ماکروسیکلی ۱۴ عضوی در آرایش های مختلف نشان داده شده است [۱].



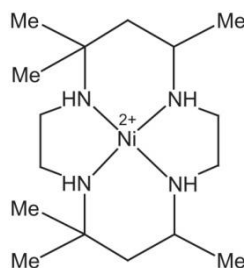
شکل (۱-۱۸) ماکروسیکل ۱۴ عضوی در فرمهای مختلف

در زیر مثالهایی از ماکروسیکلهای چند دندانه به همراه ذکر تعداد اعضای حلقه آورده شده است [۱۳] ،

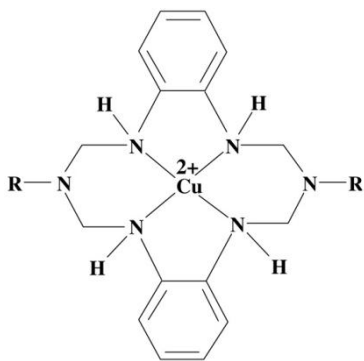
۱۴ و ۱۵



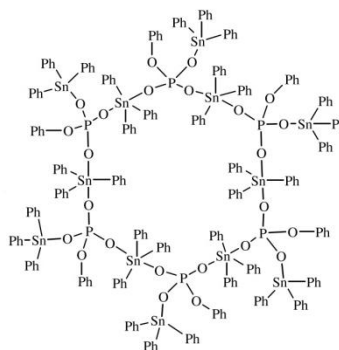
شکل (۱-۲۰) ماکروسیکل ۶ دندانه ۱۸ عضوی



شکل (۱-۱۹) ماکروسیکل ۴ دندانه ۱۴ عضوی

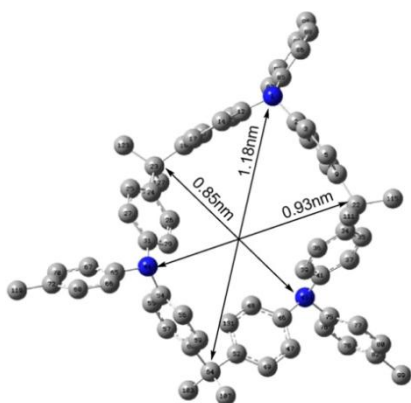


شکل (۱-۲۲) ماکروسیکل ۴ دندانه ۱۴ عضوی

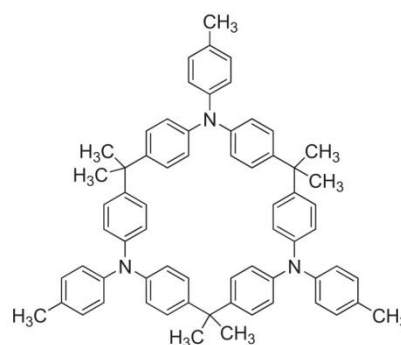


شکل (۱-۲۱) ماکروسیکل ۴ دندانه ۲۴ عضوی

البته همیشه در بخش تجربی نیز استثناهایی وجود دارد که به عنوان مثال می توان به شکل ماکروسیکل زیر (شکل ۱-۲۳) اشاره کرد که یک لیگاند ۳ دندانه بطوریکه تعداد اعضای حلقه، خیلی بیشتر از مقدار پیش بینی می باشد که اندازه حفره این ماکروسیکل در اندازه نانو می باشد (شکل ۱-۲۴) [۱۶].

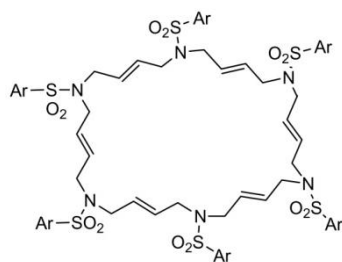


شکل (۱-۲۴) اندازه حفره ماکروسیکل در مقیاس نانو

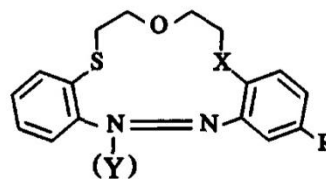


شکل (۱-۲۳) ماکروسیکل آزا سه دندانه

و یاد در مثال دیگر یک لیگاند پنج دندانه (شکل ۱-۲۵) را می توان نام برد که تعداد اعضای حلقه ی آن ۱۳ می باشد [۱۷] و یا می توان به لیگاند ماکروسیکل ۶ دندانه آزا با ۳۰ عضو اشاره نمود (شکل ۱-۳۶) [۱۸].



شکل (۱-۲۶) ماکروسیکل ۶ دندانه آزا با ۳۰ عضو

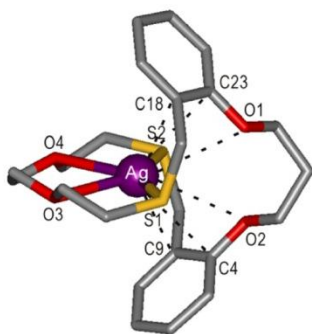


شکل (۱-۲۵) لیگاند ۵ دندانه با ۱۳ عضو

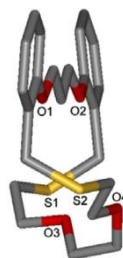
۱-۳-۱ تعداد اتم های عضو حلقه ماکروسیکلی

به طور کلی اندازه حلقه ماکروسیکلی بر اساس تعداد اتم های عضو حلقه ماکروسیکلی تعیین می گردد البته تحقیقات گوناگون ، افزایش در اندازه حلقه به ازای افزایش تعداد اتم های حلقه را نشان می دهد که البته در هنگام تشکیل کمپلکس ها ، انبساط در حلقه های کوچک و انقباض در حلقه های بزرگتر برای متناسب گردیدن با یون فلزی نیز صورت می گیرد که این قضیه برای لیگاند های با ساختار سخت و محکم به مراتب سخت تر می گردد.

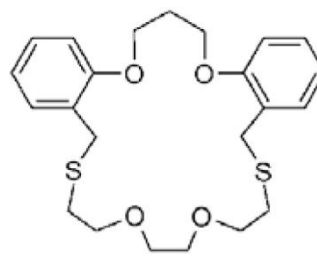
به عنوان مثال در لیگاند سنتز شده زیر ، بدلیل انعطاف زیاد ، در هنگام تشکیل کمپلکس با نقره تا شدگی زیادی جهت متناسب شدن پیدا می کند [۱۹].



شکل (۲۹-۱) کمپلکس لیگاند با نقره



شکل (۲۸-۱) فرم کریستالی لیگاند

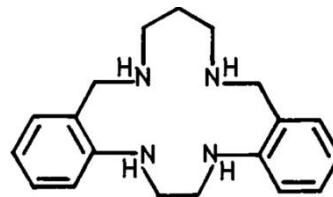
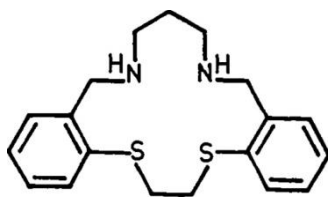


شکل (۲۷-۱) ماکروسیل تیوکراون

۱-۳-۲ نوع اتم های دهنده در حلقه ماکروسیکل

استعداد و طبیعت اتم های دهنده ممکن است در اندازه حلقه ماکروسیکل تأثیر بگذارد که تعویض یک اتم دهنده کوچکتر با نوع بزرگتر طبق انتظار باعث کاهش اندازه حفره در دسترس برای یون فلزی می گردد که البته کاهش یا افزایش اندازه حلقه با تغییر نوع اتم های دهنده ضرورتاً قابل توجه نیست به عنوان

مثال با تعویض اتم نیتروژن با گوگرد، طول پیوند کربن - گوگرد به خاطر افزایش شعاع اتمی گوگرد، بیشتر گردیده و در نتیجه اندازه حفره در لیگاند ماکروسیکل کمتر می گردد که این مسئله با مقایسه دو کمپلکس نوع ترانس از $[\text{NiCl}_2\text{L}]$ که در یکی از آنها L، دارای چهار اتم دهنده نیتروژن (N_4) (شکل ۳۱-۱) و در دیگری در برگیرنده دو اتم نیتروژن و دو اتم گوگرد (N_2S_2) (شکل ۳۲-۱) می باشد به طور کامل مشهود است [۱].



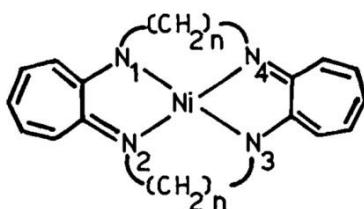
شکل (۳۰-۱) لیگاند ماکروسیکل آزا با چهار گروه دهنده شکل (۳۱-۱) لیگاند ماکروسیکل تیوازا با چهار گروه دهنده

۳-۳-۱ هیبریداسیون اتم های دهنده در حلقه ماکروسیکل

هیبریداسیون اتم های دهنده ممکن است در اندازه حفره ماکروسیکل تأثیر بگذارد از اینرو، لیگاندهای ماکروسیکل شامل اتم های دهنده ایمین با هیبریداسیون sp^2 نسبت به لیگاندهای ماکروسیکل متناظر حاوی اتم های دهنده آمین با هیبریداسیون sp^3 ، یک کاهش بزرگی در اندازه حفره ماکروسیکل به خاطر کاهش فاصله مابین اتم های دهنده مجاور مشاهده می گردد و همچنین در برخی سیستم ها، یک پیوند π فلز به لیگاند تشکیل می گردد که به نوبه خود باعث کاهش اندازه حفره مرکزی ماکروسیکل می گردد [۱].

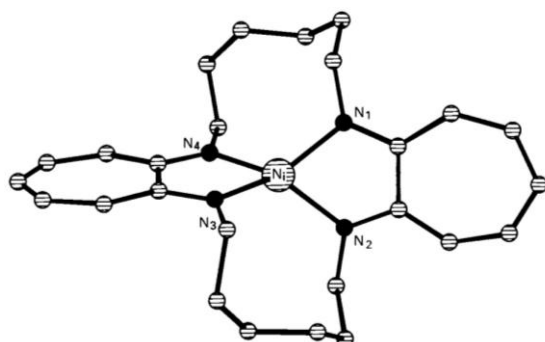
۴-۱ هندسه فلز مرکزی در لیگاندهای ماکروسیکل

هندسه فلزات در ماکروسیکل ممکن است متفاوت با سایر کمپلکس ها باشد به طوری که ماکروسیکل ها ممکن است اجازه تشکیل هندسه های کئوردیناسیون غیر معمولی را برای فلزات خاص به خاطر افزایش کشش حلقه ماکروسیکل بدهد. به عنوان مثال کمپلکس های فلزی نیکل با لیگاندهای ماکروسیکل با چهار گروه دهنده نیتروژن ۱۴، ۱۶، ۱۸ و ۲۰ عضوی در سال ۱۹۸۳ سنتز گردید [۲۰ و ۱]. (شکل ۱-۳۲)

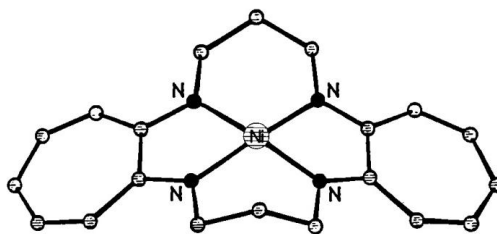


شکل (۱-۳۲) لیگاند ماکروسیکل با چهار گروه دهنده نیتروژن

هندسه کئوردیناسیون ۱۴ عضوی از کمپلکس بالا مربع مسطح می باشد (شکل ۱-۳۳) که یک انحراف به سمت هندسه چهار وجهی با افزایش اندازه حفره لیگاند ماکروسیکل نشان می دهد که برای فلز نیکل غیر عادی می باشد به عنوان مثال ، برای بزرگترین حلقه با ۲۰ عضو زاویه 85° بین صفحه N_1-Ni-N_2 با صفحه N_3-Ni-N_4 وجود دارد (شکل ۱-۳۴).



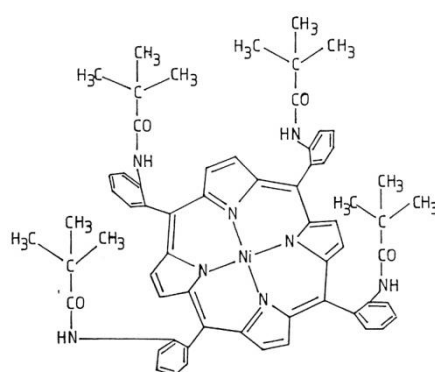
شکل (۱-۳۴) کمپلکس نیکل با ماکروسیکل ۲۰ عضوی



شکل (۱-۳۳) کمپلکس نیکل با ماکروسیکل ۱۴ عضوی

۵-۱ پایداری گونه های ناپایدار فلز توسط لیگاندهای ماکروسیکل :

برخی از گونه های ناپایدار فلز که فقط در موارد بسیار معدودی مشاهده گردیده است توسط لیگاندهای ماکروسیکل پایدار می گردد به عنوان مثال لیگاند سنتز شده زیر در تشکیل کمپلکس با فلز نیکل ، عدد اکسایش II و گونه کمیاب IV از نیکل را در بررسی الکتروشیمیایی نشان داد (شکل ۱-۳۵) که پایدار نیز می باشد که این موارد ، بخشی از مزایای بیشمار لیگاندهای ماکروسیکل می باشد [۲۱].



شکل (۱-۳۵) کمپلکس نیکل با اعداد اکسایش II و IV با لیگاند ماکروسیکل

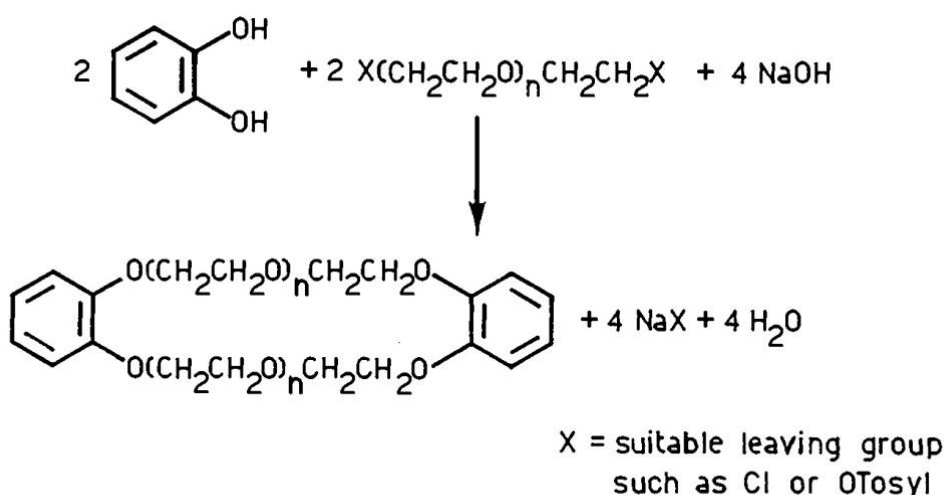
۶-۱ روشهای سنتز ماکروسیکل ها :

با اینکه روشهای سنتز ماکروسیکلها به صورت متنوع می باشد ولی در دو دسته کلی تقسیم بندی می شود که در هر دو دسته بندی هدف اصلی رسیدن به راندمان ماکسیمم و جلوگیری از سوق مسیر به سمت پلیمریزاسیون می باشد.

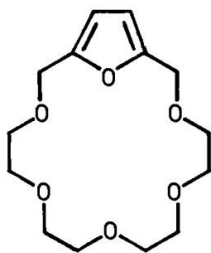
۱-۶-۱ روش مستقیم :

۱-۶-۱-۱ روش رقت بسیار بالا

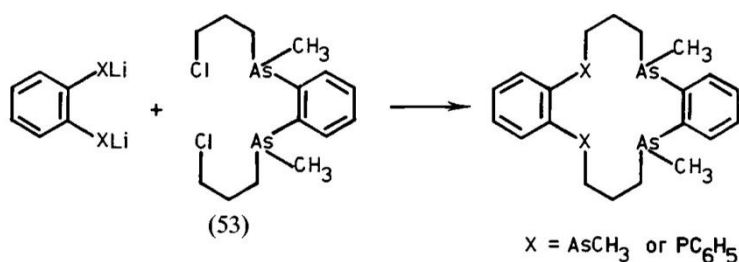
در این روش از رقت بسیار زیاد در محیط واکنش اضافه می شود که به همین خاطر در اکثر موارد از ۲ آمپول برم جهت تزریق تدریجی و آهسته واکنش دهنده ها به محیط واکنش اضافه می شود که این واکنش همراه با مصرف زیاد حلال می باشد که ممکن است چندین روز اجرای واکنش طول بکشد. ایجاد محیط بسیار رقیق به این خاطر می باشد که پس از تراکم یک سر از مولکول، تراکم بخش دیگر توسط یک واکنش درون مولکولی با سر دیگر همان واکنش دهنده صورت دهد و در واقع اتصال سر به دم صورت گیرد که در این صورت واکنش تشکیل حلقه صورت می گیرد ولی در صورتی که سر دیگر در واکنش بین مولکولی با مولکول دیگر واکنش دهد دیگر واکنش منجر به ایجاد ماکروسیکل نگردیده که این مرحله به عنوان مرحله آغازین در واکنش الیگومریزاسیون و پلیمریزاسیون محسوب می گردد. البته در صورتی که واکنش [۲+۲] صورت گیرد اتصال از سر یک مولکول به دم مولکول دیگر صورت می گیرد. نمونه های متعددی از ماکروسیکل های سنتز شده به این روش در مقالات ذکر شده است [۱]، [۲۲ و ۲۳].



شماي (۱-۲) سنتز ماکروسیکل به روش رقت بسیار بالا



شکل (۱-۳۶) لیگاند ماکروسیکل سنتز شده به روش رقت بسیار زیاد

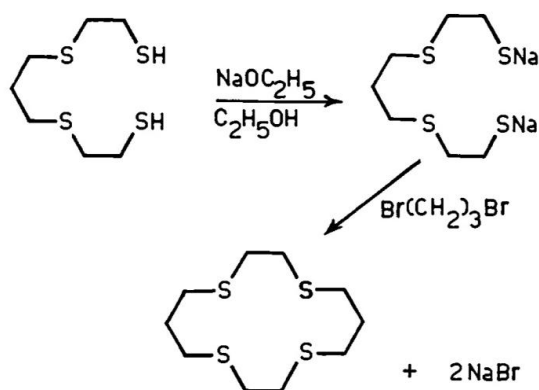


شمای (۱-۳) سنتز لیگاند ماکروسیکل به روش رقت بسیار زیاد

۱-۶-۱ رقت متوسط تا پایین

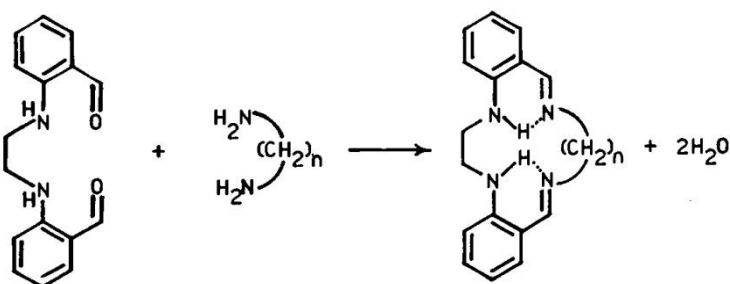
در این روش نسبت به رقت بالا نیاز به مصرف حلال کمتر می باشد که نوع روشهای مورد مصرف با توجه به نوع واکنش دهنده ها تعیین می شود.

بهترین راندمان در اجرای واکنش، به روش رقت بسیار بالا اتفاق می افتد به عنوان مثال در سنتز حلقه ماکروسیکل با چهار گروه دهنده گوگرد، با افزایش رقت راندمان واکنش از ۷/۵٪ به ۵۵٪، افزایش یافته است [۲۴ و ۲۵].



شمای (۱-۴) سنتز ماکروسیکل چهار دندانه به روش رقت متوسط

در بعضی گونه های ماکروسیکل بدون استفاده از تکنیک رقت بالا یا روش تمپلت فلزی می توان به راندمان بالا دست یافت به عنوان مثال در سنتز ماکروسیکل زیر با روش رقت متوسط ، اعضای حلقه بین ۱۲ تا ۱۴ به روش تراکم مستقیم با راندمان ۷۳٪ تا ۹۴٪ بدست آمده است. همانگونه که مشاهده می شود در این واکنش H در واقع ، نقش فلز تمپلتی را بازی می کند [۲۶].

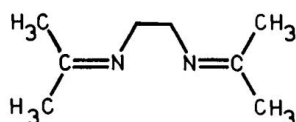


شمای (۵-۱) سنتز لیگاند ماکروسیکل به روش رقت متوسط که هیدروژن در نقش تمپلت ظاهر می گردد

۱-۶-۲ روش سنتزی یون تمپلت

در این روش حضور یون فلزی در سنتز ماکروسیکل اساسی می باشد که تشکیل محصول حلقه ای متأثر از حضور یون فلزی به عنوان «تمپلت» می باشد.

اولین ماکروسیکل سنتز شده به روش تمپلت بوسیله آقای کورتیس^۱ در سال ۱۹۶۰ توسط فلز نیکل صورت گرفت. آقای کورتیس از لیگاند بیس [دی ایمین] ساخته شده (شکل ۱-۳۷) ، دو ایزومر ماکروسیکل متناظر با فلز نیکل را سنتز کرد [۲۷، ۲۸ و ۲۹].



شکل (۱-۳۷) لیگاند بیس [دی ایمین] ساخته شده توسط آقای کورتیس

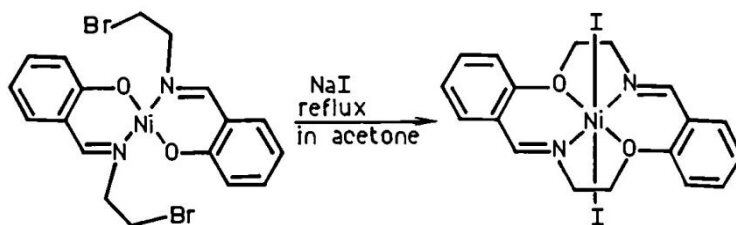
¹ Curtis



شکل (۳۸-۱) ایزومر ۱ از اولین ماکروسیکل سنتز شده به روش تمپلت شکل (۳۹-۱) ایزومر ۲ از اولین ماکروسیکل سنتز شده به روش تمپلت

نمونه دیگر از تولید ماکروسیکل در حضور یون فلزی می توان به مثال زیر اشاره کرد که در حضور یون

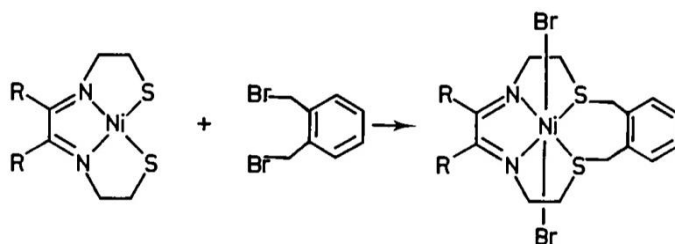
دید ، ماکروسیکل متناظر ساخته می شود [۳۰].



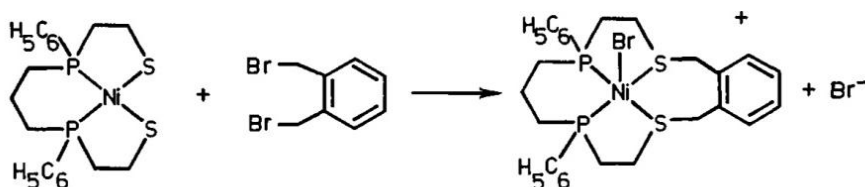
شمای (۶-۱) سنتز ماکروسیکل به روش تمپلت

در حالت دیگر از سنتز ماکروسیکل در حضور یون فلزی می توان به موارد زیر اشاره کرد که

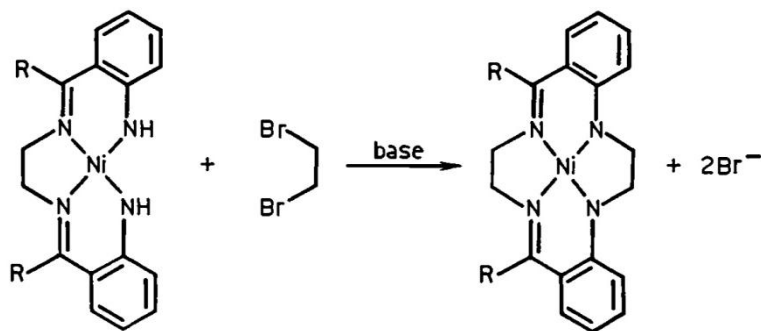
در آنها ، کمپلکس متناظر با یک واکنش دهنده دو دندانه تشکیل ماکروسیکل می دهند.



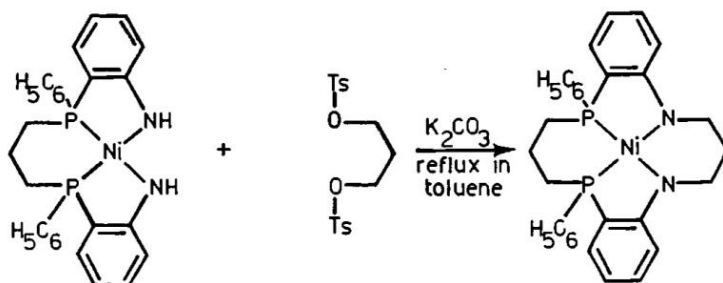
شمای (۷-۱) سنتز ماکروسیکل تیوازا به روش تمپلت



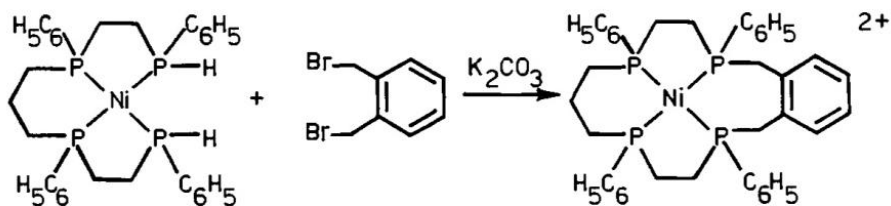
شمای (۸-۱) سنتز ماکروسیکل چهاردندانه با دهنده های گوگرد و فسفر به روش تمپلت



شمای (۹-۱) سنتز ماکروسیکل آزا به روش تمپلت



شمای (۱۰-۱) سنتز ماکروسیکل چهار دندانه با دهنده های نیتروژن و فسفر به روش تمپلت

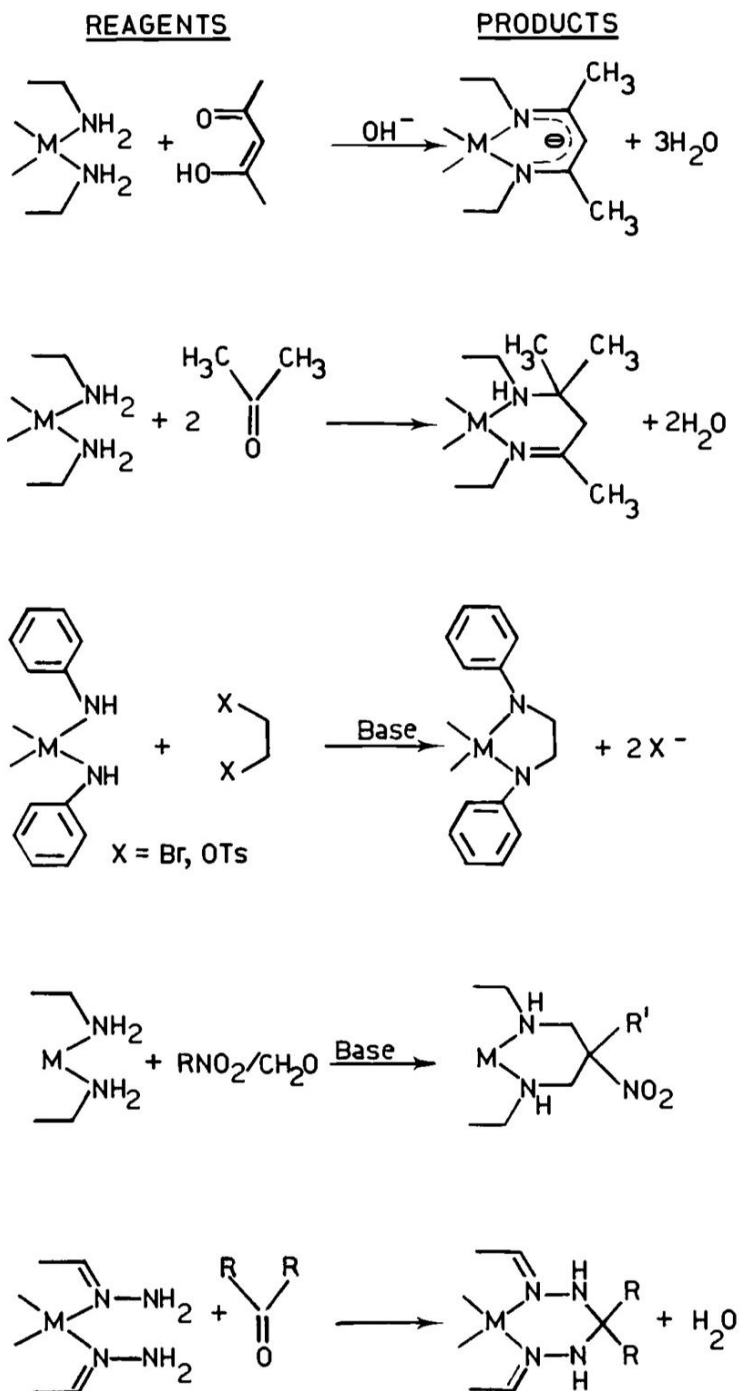


شمای (۱۱-۱) سنتز ماکروسیکل چهاردندانه با دهنده های فسفر به روش تمپلت

که می توان به صورت یک شمای کلی انواع سنتزهای ماکروسیکل به روش فوق الذکر را در جدول

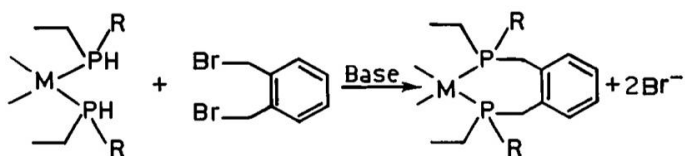
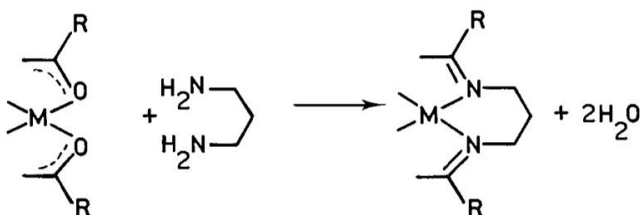
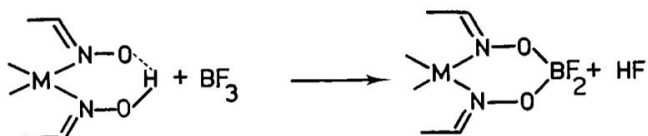
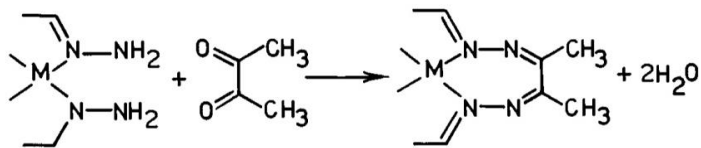
(۱-۱) خلاصه نمود [۱]:

جدول (۱-۱) سنتز ماکروسیکل با دهنده های مختلف به روش تمپلت



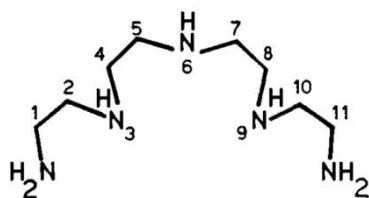
REAGENTS

PRODUCTS

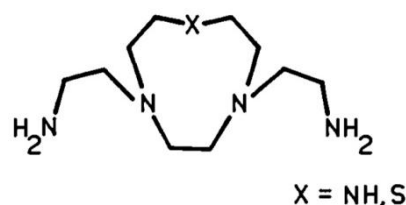


۷-۱ ماکروسیکل با گروه های آویزان :

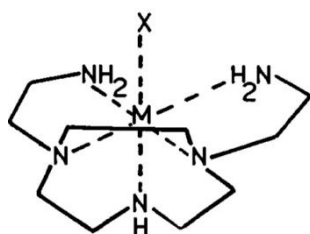
ماکروسیکل های با گروه آویزان معمولاً در مقایسه با ترکیبات مشابه زنجیر باز محیط کئوردیناسیون محدودتری را نشان می دهد. به عنوان مثال لیگاند حلقه بسته (شکل ۴۰-۱) در مقایسه با لیگاند زنجیر باز (شکل ۴۱-۱) در هنگام تشکیل کمپلکس بدلیل محدودیت تعداد ایزومرهای کمتری را نشان می دهد بطوری که لیگاند زنجیر باز، چهار ایزومر هندسی را تشکیل می دهد در حالی که لیگاند ماکروسیکل متناظر دو ایزومر هندسی (شکل های ۴۲-۱ و ۴۳-۱) را تشکیل می دهد.



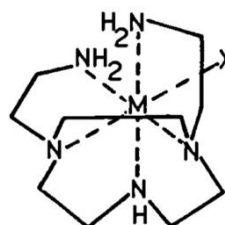
شکل (۱-۴۱) لیگاند پنتا آمین



شکل (۱-۴۰) لیگاند ماکروسیکل با گروه آویزان آمینی

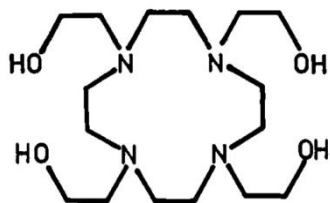


شکل (۱-۴۳) ایزومر ۲ از کمپلکس با لیگاند حلقه ای



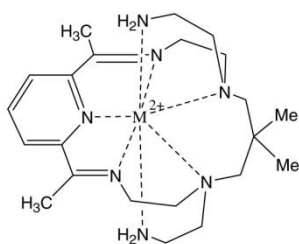
شکل (۱-۴۲) ایزومر ۱ از کمپلکس با لیگاند حلقه ای

باید توجه داشت که انعطاف پذیری لیگاندهای ماکروسیکل با گروه آویزان نسبت به لیگاند ماکروسیکل بدون گروه آویزان بیشتر است و در ضمن انتخاب پذیری نسبت به یونها با توجه به نوع گروه های آویزان تغییر می یابد به عنوان مثال لیگاند تترا الکل حلقه ای (شکل ۴۴-۱) نسبت به ماکروسیکل متناظر بدون گروه آویزان دارای انعطاف پذیری بیشتری می باشد که این لیگاند ها جهت کمپلکس سازی با کاتیونهای قلیایی، توسط گروه های آویزان الکلی، مورد استفاده قرار گرفته اند.

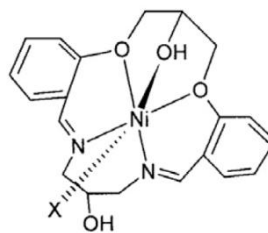


شکل (۱-۴۴) لیگاند تتراالکل حلقه ای

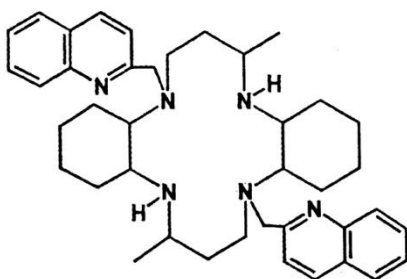
در زیر چندین مثال از ماکروسیکل با گروه های آویزان مختلف آورده شده است [۱-۴۵ الی ۱-۵۰].



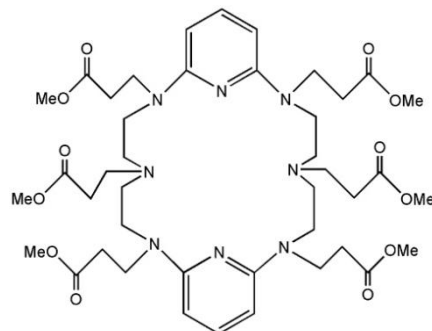
شکل (۱-۴۶) ماکروسیکل آزا با گروه آویزان آمین



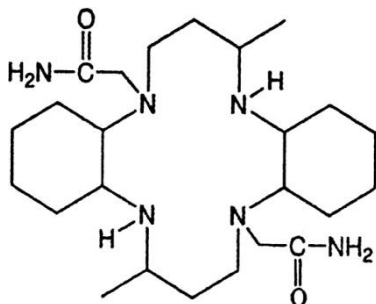
شکل (۱-۴۵) ماکروسیکل آزا کراون با گروه آویزان الکلی



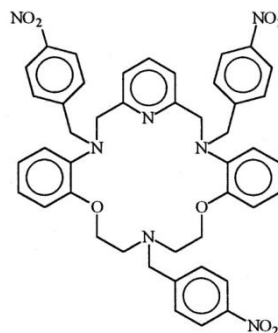
شکل (۱-۴۸) ماکروسیکل آزا با گروه آویزان کینولین



شکل (۱-۴۷) ماکروسیکل آزا با گروه آویزان استری



شکل (۱-۵۰) ماکروسیکل آزا با گروه آویزان آمیدی



شکل (۱-۴۹) ماکروسیکل آزا کراون با گروه آویزان نیترو