

ميكانيكية التفاعلات غيرالعضوية والعضوية

محاضرة (6)

إشراف

د. نورة الزامل



تفاعلات الاستبدال للمترابكات

ذات الشكل المربع المسطح و تأثير ترانس

Substitution Reactions of Square Planar Complexes and the Trans Effect

تفاعلات الاستبدال للمترابكات ذات الشكل المربع المسطح و تأثير ترانس



نجد أن المعادلة العامة للاستبدال في هذا النوع من المترابكات هي :

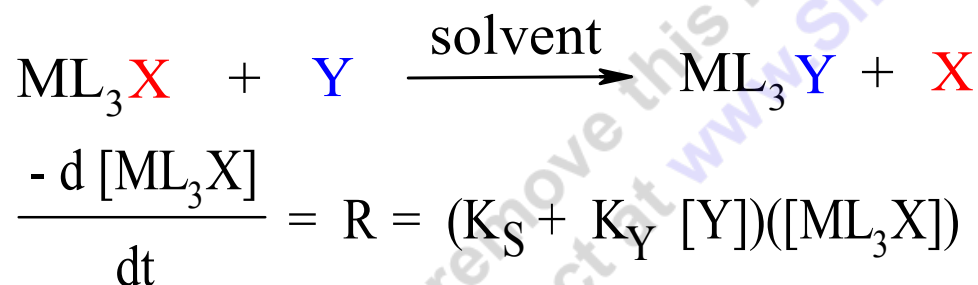


و من العناصر الانتقالية (M) التي تكون مترابكات ذات شكل رباعي مسطح ،

شكل (١-٣) :

(أساساً d^8) $\text{M} = \text{Ni(II)}, \text{Rh(I)}, \text{Pd(II)}, \text{Ir(I)}, \text{Pt(II)}, \text{Au(III)}$

و القانون العام لمعدل السرعة لهذه التفاعلات:



تفاعلات الاستبدال للمترابكات ذات الشكل المربع المسطح و تأثير ترانس



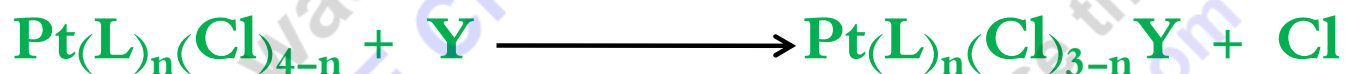
العوامل التي تؤثر على معدل سرعة الاستبدال :

- ١- دور المجموعة الداخلة "Y".
 - ٢- دور المجموعة الخارجة "X".
 - ٣- طبيعة المترابطات (المرتبطات) الأخرى في المترابك.
 - ٤- تأثير العنصر الإنتقالي المركزي.
- من المتوقع أن تتفاعل المترابكات ذات الشكل المربع المسطح عن طريق الميكانيكية S_N2 أكثر من تفاعل المترابكات ثمانية الأوجه عن طريق هذه الميكانيكية ..

تفاعلات الاستبدال للمترابكات ذات الشكل المربع المسطح و تأثير ترانس



وقد أثبتت الدراسات التي أجريت على مترابكات البلاتين الثنائي (Pt^{II}) صحة هذا التوقع. بالنسبة للتفاعلات التي تجرى في وسط مائي والتي لها المعادلة العامة التالية :



فإن قانون المعدل يأخذ الصورة التالية :

$$R = K_S [Pt(L)_n(Cl)_{4-n}] + K_Y [Pt(L)_n(Cl)_{4-n}] [Y]$$

ويعتقد أن الجزء الثاني من المعادلة يمثل تفاعل من النوع S_N2 ، أما الجزء الأول فيمثل تفاعل يتم على خطوتين ، حيث يستبدل أحد أيونات الكلوريد في البداية بواسطة الماء (ربما أيضاً عن طريق الميكانيكية S_N2) وهي الخطوة التي تحدد معدل التفاعل لكونها بطيئة ثم يلي هذه الخطوة خطوة أخرى سريعة نسبياً حيث يستبدل فيها جزيء الماء بواسطة المرتبط Y .

تفاعلات الاستبدال للمترابكات ذات الشكل المربع المسطح و تأثير ترانس



معدلات التفاعل لسلسلة من أربعة مترابكات (حيث : $L = NH_3$ ، $Y = H_2O$) تختلف فقط عن بعضها البعض بوحدين. وهذا يعتبر تغيراً طفيفاً حيث أن شحنة المترابك تتغير من ٢ إلى ١+ عند تغير n من صفر إلى ٣.



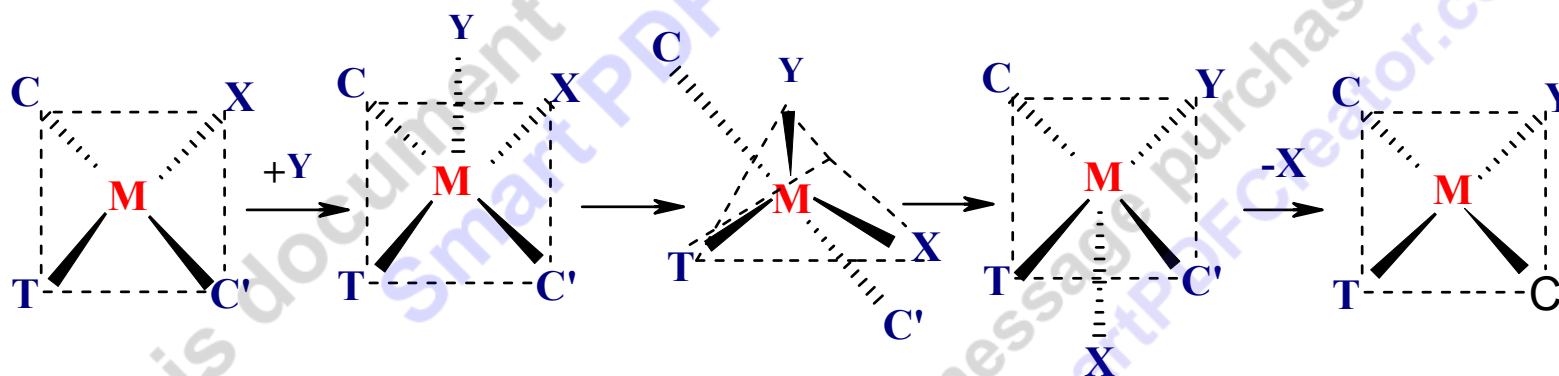
صعوبة
كسر
الرابطه
يزداد في
هذا
الاتجاه

ثابت معدل التفاعل يؤكد افتراض أن التفاعل يسير بالميكانيكية S_N2 حيث يكون كسر الرابطه $Pt-Cl$ وتكون الرابطه $Pt-OH_2$ لهما نفس الأهمية ..

تفاعلات الاستبدال للمترابكات ذات الشكل المربع المسطح و تأثير ترانس

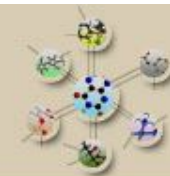


ويمكن تمثيل التغيرات التي تحدث في التركيب الفراغي للمترابكات ذات الشكل المربع المسطح عند عملية الاستبدال...

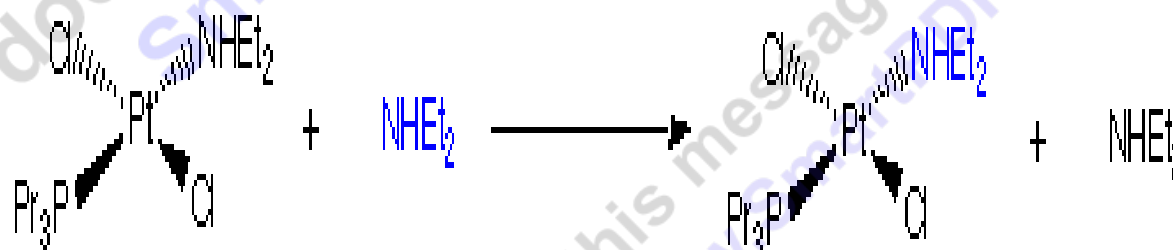


مخطط يوضح استبدال مترابط على مترابك مربع مسطح عن طريق
مترابك وسيط هرمي مزدوج ثلاثي القاعدة

تفاعلات الاستبدال للمترابكات ذات الشكل المربع المسطح و تأثير ترانس



والمثال التالي يظهر أهمية المذيب في تفاعلات الاستبدال للمترابكات ذات الشكل الرباعي المنتظم :



خصائص تفاعلات الاستبدال على المتراكبات ذات الشكل المربع المسطح

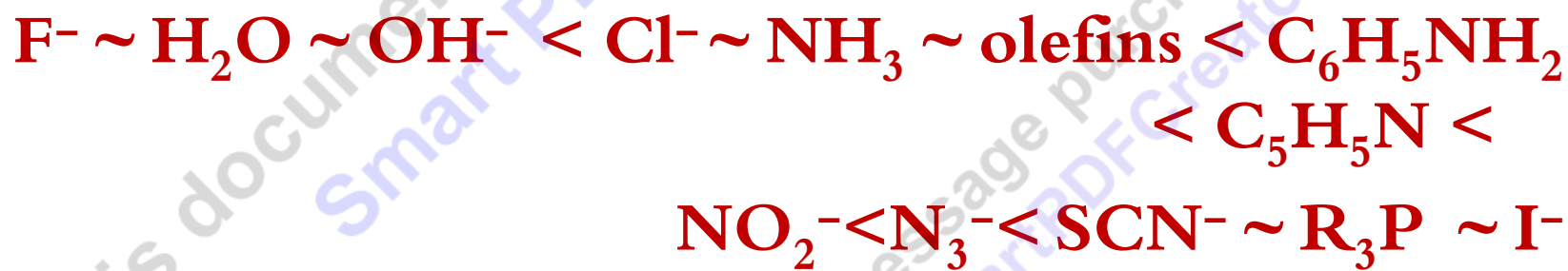


يلاحظ أن عملية الاستبدال تكون عملية انتقائية فراغية (Stereospecific).
فلو بدأنا بمتراكب سيس أو ترانس فإننا نحصل على ناتج سيس أو ترانس على
الترتيب..

خصائص تفاعلات الاستبدال على المتراكبات ذات الشكل المربع المسطح



وقد وجد أن القوة النيكليوفيلية (nucleophilic strength) للمرتبطات المهاجمة والتي تحدث استبدالاً على متراكبات البلاتين الشائي Pt^{II} تتبع الترتيب التالي :



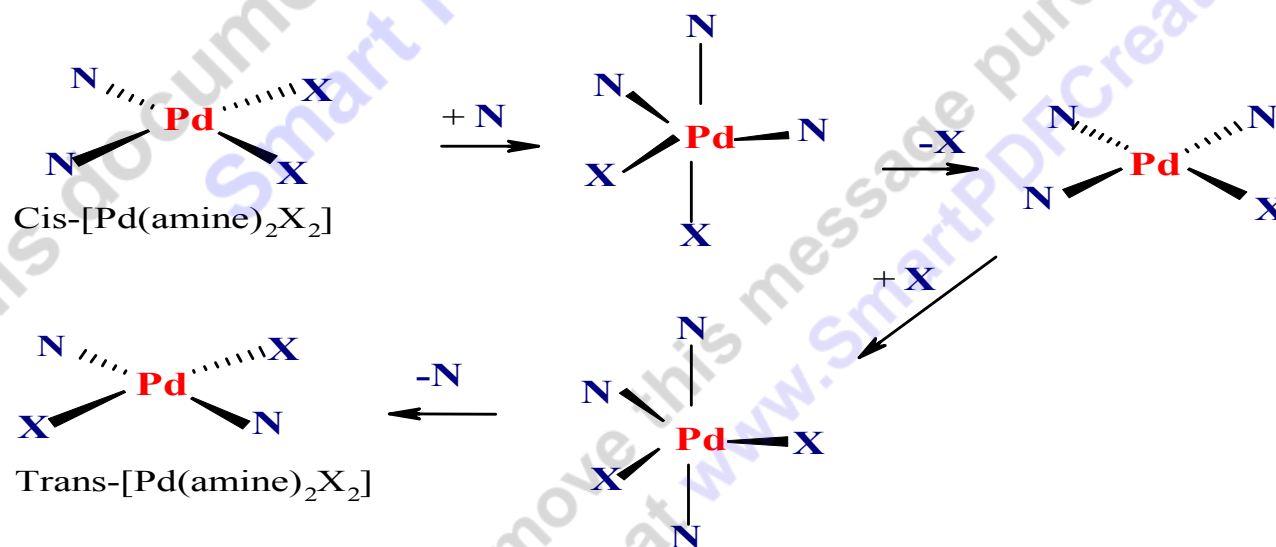
وهذا الترتيب يمثل ثوابت المعدل K_i في المعادلة :

$$R = K_S [\text{Pt}(\text{L})_n(\text{Cl})_{4-n}] + K_Y [\text{Pt}(\text{L})_n(\text{Cl})_{4-n}] [\text{Y}]$$

خصائص تفاعلات الاستبدال على المتراكبات ذات الشكل المربع المسطح



وقد لوحظ أن عملية التحول الأيزوميري سيس – ترانس في المتراكبات ذات الشكل المربع المسطح يمكن أن يتسبب في حفزها أثار من **المرتبط الحر** ..
 لكن عملية الاستبدال في المتراكبات ذات الشكل المربع المسطح كما ذكرنا سابقاً هي عملية انتقائية فراغية ولا يصاحبها تغير في التركيب الفراغي للمتفاعلات ولكن وجود أثار من **المرتبط الحر** يسبب التحول من سيس إلى ترانس ، وهذا يمكن توضيحه في شكل (٣-٤) والذي يتم على مرحلتين :



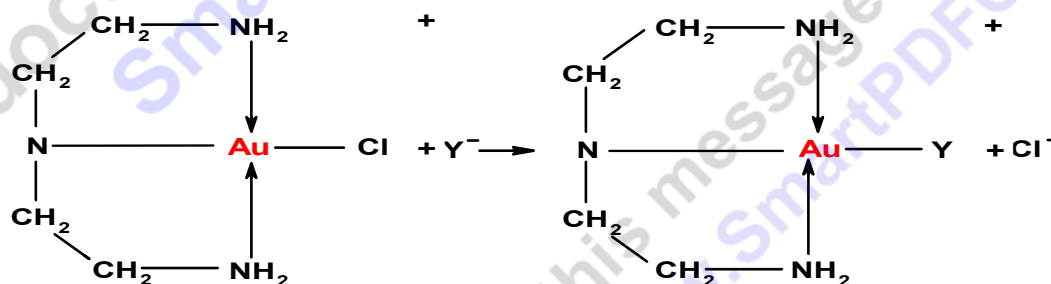
مخطط يوضح مرحلتين لعملية حفز يتحول فيها الأيزومر $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{amine})_2(\text{X})_2]$ إلى الأيزومر ترانس ..

خصائص تفاعلات الاستبدال على المتراكبات ذات الشكل المربع المسطح



معدل الاستبدال على متراكبات **الذهب الثلاثي (Au(III))** فهو أيضاً يعتمد على نوعية المجموعة وليس على قاعديتها حيث رتب المرتبطات ترتيباً لا يعتمد على قاعدتها بالنسبة لمتراكبات البلاتين الثنائي (Pt(II)).

وقد وجد أن اعتماد معدل الاستبدال على طبيعة المجموعة المهاجمة يرتبط بمدى ليونة (**Softness**) المجموعة أو مدى قابليتها للاستقطاب (**Polarizability**) وهذا يمكن توضيحه بتفاعل الاستبدال على متراكبات الذهب $[Au(dien)Cl]^+$.



متراكبات الذهب ثنائي الإيثيلين ثلاثي الأمين

حيث يتغير المعدل على النحو التالي :



وتتبع التفاعلات قانون المعدل العادي ، حيث :

$$R = K_S [Au(dien)Cl]^+ + K_Y [Au(dien)Cl]^+ [Y^-]$$

خصائص تفاعلات الاستبدال على المتراكبات ذات الشكل المربع المسطح



وهكذا فإن الذهب الثلاثي يظهر قوة تميز أو مفاضلة عالية (**high discriminating power**) للمجموعات المهاجمة الأكثر ليونة أكبر من قوة المفاضلة للبلاطين الثنائي وهذا يدعونا إلى الافتراض أن هناك درجة أكبر من الترابط في المتراكب الوسيط في تفاعلات الاستبدال لمتراكبات الذهب ذات الشكل المربع المسطح مقارنة بمتراكبات البلاطين الثنائي.

وقد ظهر هذا التأثير أولاً في تفاعلات الاستبدال على المتراكب $[\text{AuCl}_4]^-$ باستخدام أيونات الكلوريد المرقمة للتفاعل مع المتراكب في محلول مائي فإن الذهب الثلاثي في هذا التفاعل يفاضل بين أيونات الكلوريد والمذيب كمجموعات مهاجمة أكثر مما يفعل أيون البلاطين الثنائي كذلك وجد أن معدل الاستبدال لأيونات الكلوريد في المتراكب $[\text{AuCl}_4]^-$ بواسطة المرتبط Y يتبع الترتيب:



أن الذهب الثلاثي له قوة مفاضلة أكبر للمرتبطات اللينة عن البلاطين الثنائي

التأثير ترانس (The Trans Effect)

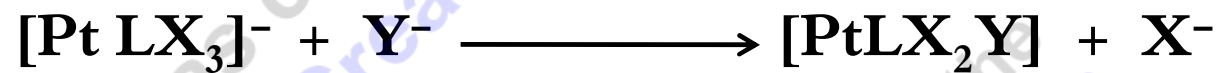


يعرف التأثير ترانس بأنه تأثير مرتبط في المتراكب على معدل سرعة استبدال المتربط المقابل له أى الموجود فى الوضع ترانس. ويعتبر هذا التأثير صورة خاصة من صور استبدال المرتبطات على المتراكبات ذات الشكل المربع المسطح. ويعتبر هذا التأثير أقل أهمية في حالة تفاعلات الاستبدال على المتراكبات ثمانية الأوجه إلا في حالات خاصة حيث يوجد CO أو NO كمرتبط أو حينما تتواجد الرابطة M=O أو M=N .

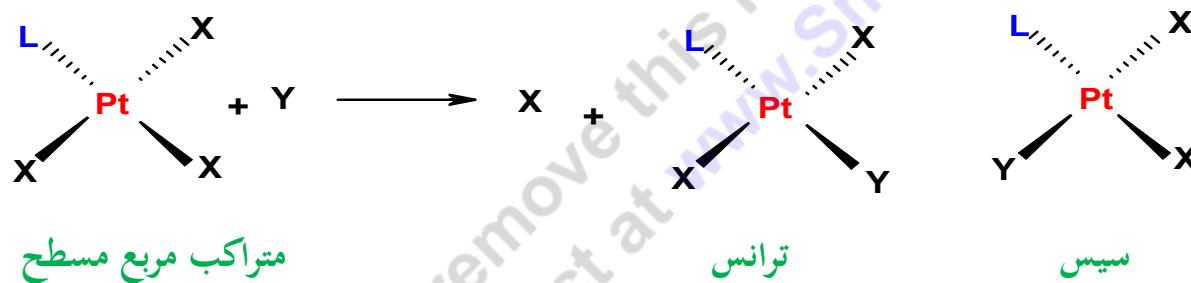
التأثير ترانس (The Trans Effect)



مثال: التفاعل العام التالي :



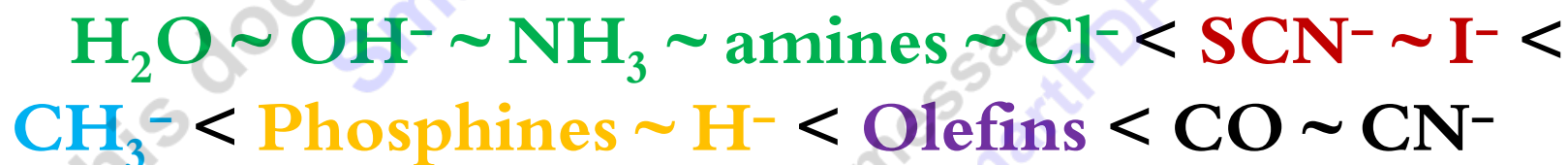
يوجد في هذا التفاعل احتمالان لنواتج التفاعل حسب وضع Y بالنسبة إلى L أي أنه إما أن يكون في الوضع سيس أو ترانس. وقد لوحظ أن نسبة الناتج سيس والناتج ترانس تختلف كثيراً حسب نوع المرتبط L .. كما أنه لوحظ في تفاعلات مثل التفاعل التالي ينتج أي من الأيزوميرين أو كلاهما :



التأثير ترانس (The Trans Effect)



وقد وجد في مثل هذه التفاعلات وعند دراسة عدد كبير من المرتبطات أن المرتبطات يمكن ترتيبها حسب مقدرتها على تسهيل الاستبدال للمرتبطات الموجودة في الوضع ترانس بالنسبة لها. ويمكن ترتيب المرتبطات حسب زيادة تأثير ترانس كمايلي :



التأثير ترانس (The Trans Effect)



أن تأثير ترانس (التأثير المخلخل) هو تأثير كينتيكي أو حركي فقط ، شكل (٣-٥) ، حيث أنه يعبر عن تأثير مجموعة متناسقة مع الذرة المركزية على معدل استبدال مجموعة أخرى في الوضع ترانس بالنسبة لها في متراكب مربع مسطح أو ثماني الأوجه.

تحدث هذه الخلخلة بسبب عدم استقرار الحالة الأرضية أو استقرار الحالة الانتقالية .. ويعتبر تأثير ترانس ظاهرة ديناميكية حركية أي أن المترابطات تستطيع التأثير على خواص الحالة الأرضية وذلك للمجموعات التي تقع في الوضع ترانس لها .. و من أمثلة هذه الخواص :

(١) طول الرابطة بين ذرة الفلز والمترابط

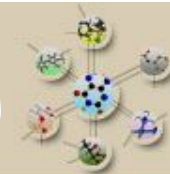
(٢) التردد الاهتزازي أو ثوابت القوة

(٣) ثوابت التزاوج في الرنين النووي المغناطيسي

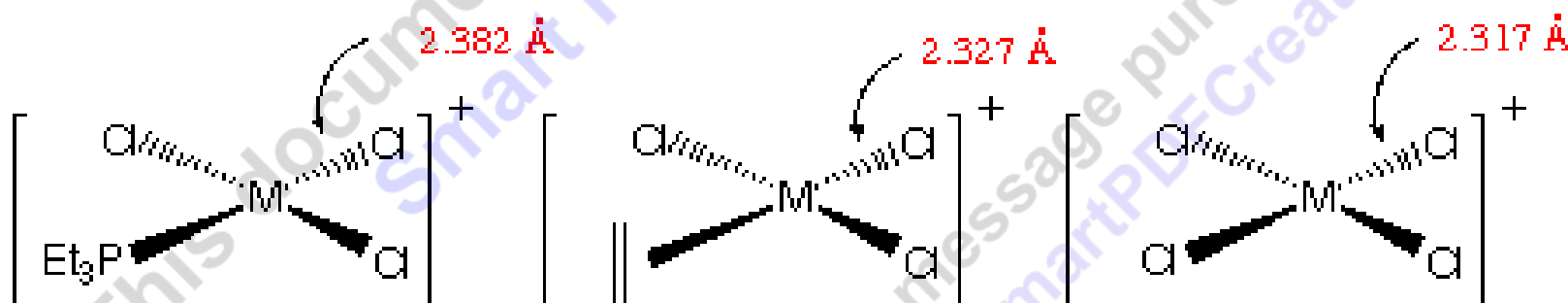
وبنيت سلسلة تأثير ترانس على أساس النتائج البنائية للمترابطات وهي كالتالي :



التأثير ترانس (The Trans Effect)



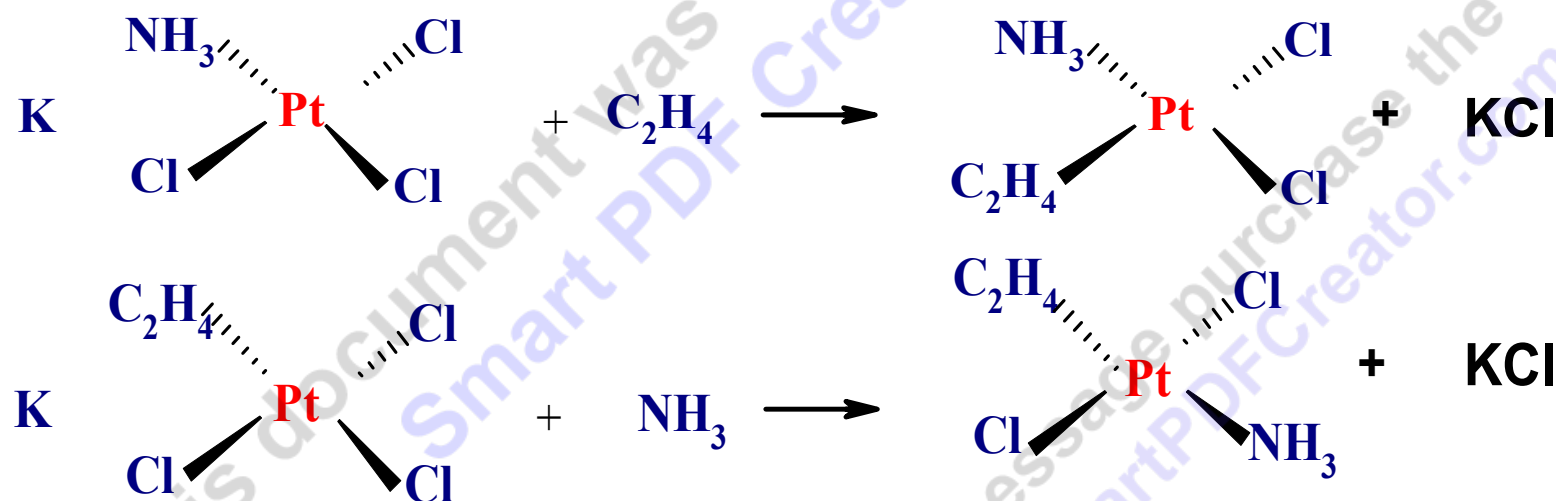
تغير طول الرابطة بين ذرة الفلز ومجموعة الكلور مع تغير المجموعة في
الوضع ترانس لمجموعة الكلور ..



التأثير ترانس (The Trans Effect)



أمثلة :



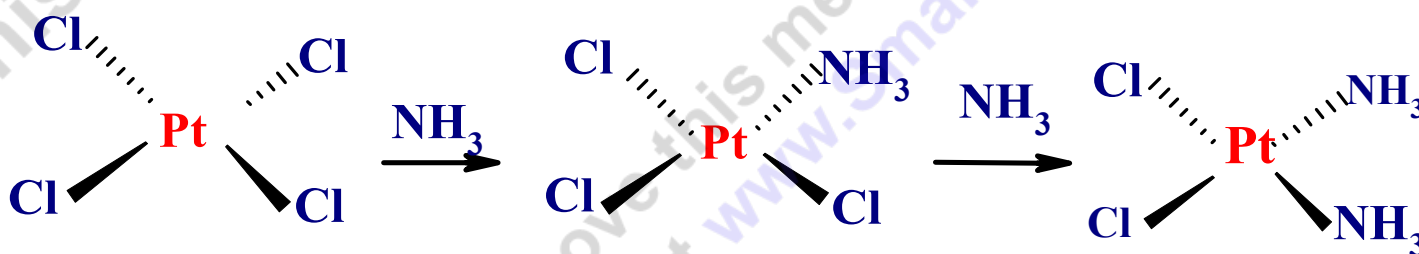
وهكذا نجد أن مجموعة C_2H_4 تجعل الوضع ترانس بالنسبة لها نشطا عن الوضع سيس ويستبدل أيون الكلوريد الذي في وضع ترانس بالنسبة لها بواسطة جزئ الأمونيا.

التأثير ترانس (The Trans Effect)



مثال :

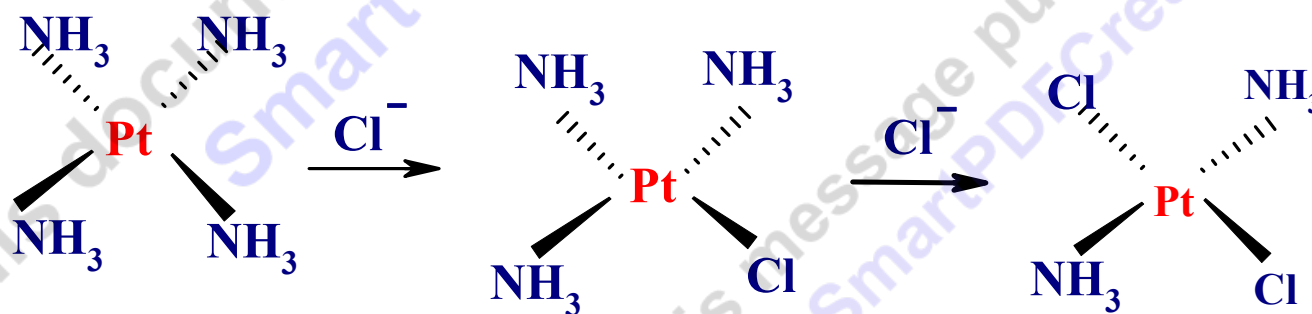
يمكن تحضير الأيزومر سيس للمترابك $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$..
وتحضير الأيزومر سيس يمكن إنجازه عن طريق تفاعل $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ مع الأمونيا
وحيث أن أيون Cl^- له تأثير ترانس أكبر من الأمونيا فإن استبدال أيون Cl^- في
الوضع ترانس للأمونيا في $[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_3]^-$ هو أقل احتمالاً ولذلك فإن الأيزومر
سيس هو المفضل.



التأثير ترانس (The Trans Effect)



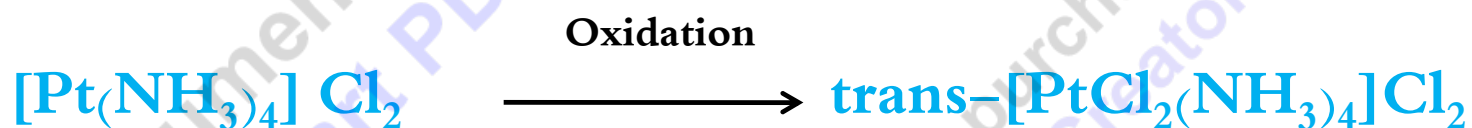
أما الأيزومر ترانس فيحضر بتفاعل $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ مع أيونات Cl^- ونظراً لتأثير ترانس الكبير لأيونات Cl^- فإن أيون الكلوريد الثاني يستبدل جزيء الأمونيا في الوضع ترانس بالنسبة لأيون الكلوريد الأول ليتكون بذلك الأيزومر ترانس..



التأثير ترانس في المتراكبات ثمانية الأوجه



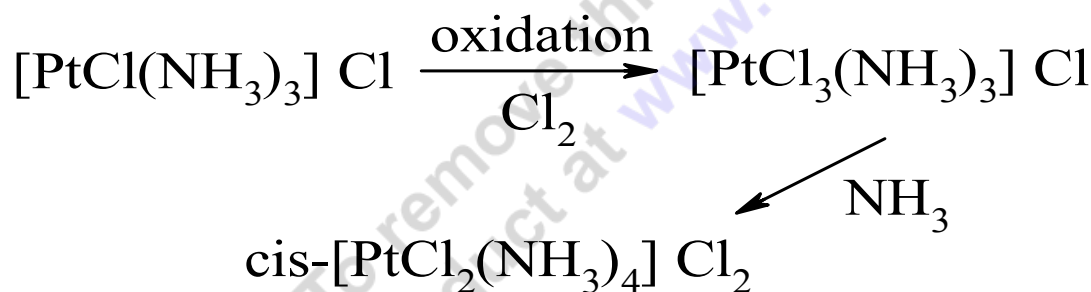
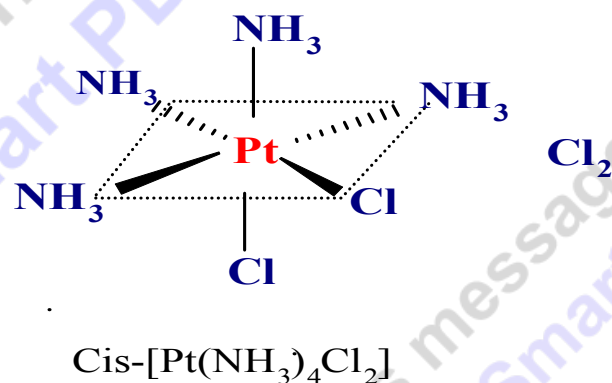
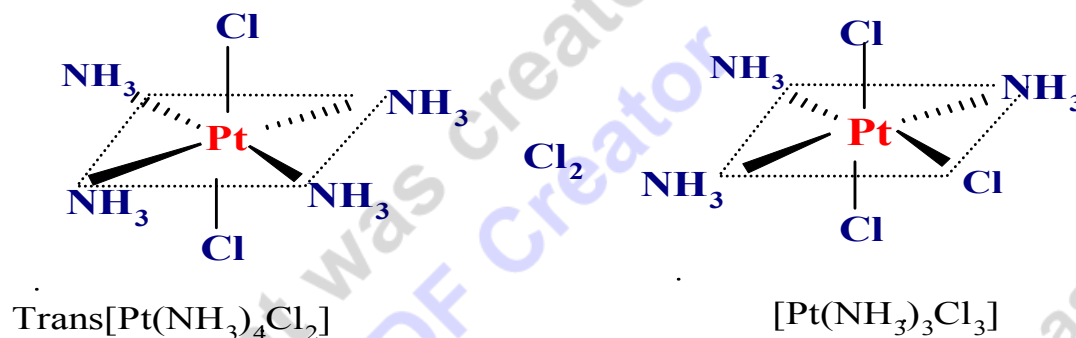
وبصفة خاصة متراكبات البلاتين الرباعي ..
كمثال عند محاولة تحضير **المتراكب سيس** $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$ من أكسدة $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$ بواسطة الكلور يتكون بدلاً منه المتراكب ترانس ..



أما إذا تأكسد المتراكب $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_3]\text{Cl}$ بواسطة الكلور Cl_2 فإننا نحصل على المتراكب $[\text{PtCl}_3(\text{NH}_3)_3]\text{Cl}$



التأثير ترانس في التراكبات ثمانية الأوجه



تفسير نظريات التأثير ترانس



نظرية جرنبرج (نظرية الاستقطاب) : Grinberg Theory

فقد وجد جرنبرج أن هناك علاقة بين التأثير ترانس ودرجة الاستقطاب للمرتبطات المرتبطة بالذرة المركزية (كمثال $I^- > Br^- > Cl^-$).
و من هنا فقد عزى تأثير ترانس للمرتبطات إلى درجة استقطاب هذه المرتبطات ، على سبيل المثال في متراكب كالتالي :



إذا وجد مرتبط L له درجة استقطاب أكبر من الآخرين فسوف يتسبب هذا المرتبط في إحداث ثنائي قطب في الذرة المركزية أو الأيون المركزي ، ويكون وضع هذا القطب الشائي بالنسبة للمرتبط في الوضع ترانس وذلك للمرتبط L بحيث تكون الرابطة ضعيفة بينه وبين الأيون المركزي (حيث تكون الأقطاب المتشابهة متقابلة وهذا يسبب تنافرها) لذلك فإن X سوف تكون أقل ارتباطاً بالأيون المركزي بسبب وجود المرتبط L .

تفسير نظريات التأثير ترانس



و تقرر هذه النظرية أننا نتوقع مقدار تأثير ترانس للمرتبط L من مقدار درجة استقطاب L كمثال $H^- \sim I^- > Cl^-$ وهذه النظرية تعتبر أن تأثير ترانس يكون بإضعاف الرابطة بين المرتبط الذي سوف يستبدل والأيون المركزي في الحالة الأرضية (Ground state).

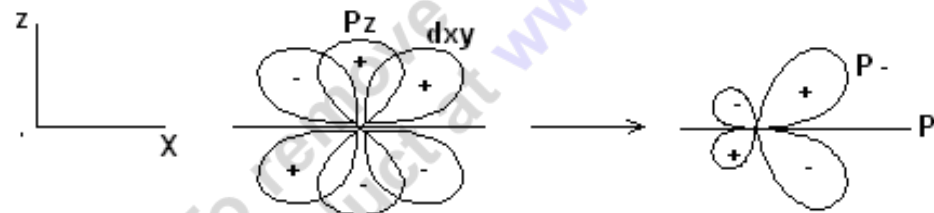
وفي الوقت الذي يعتمد فيه تأثير ترانس على درجة استقطاب المرتبط فإن النظرية أيضاً تقرر أن تأثير ترانس يعتمد على درجة استقطاب الأيون المركزي. أن متراكبات البلاتين الثنائي والتي يكون فيها للبلاتين الثنائي Pt^{2+} درجة استقطابية جيدة يكون لها تأثير ترانس أكبر من المتراكبات التي تحتوي على أيونات مركزية لها درجة استقطابية أقل مثل الأيونات Pd^{2+} ، Pt^{4+} .

تفسير نظريات التأثير ترانس



٢- نظرية مستقبلات π :

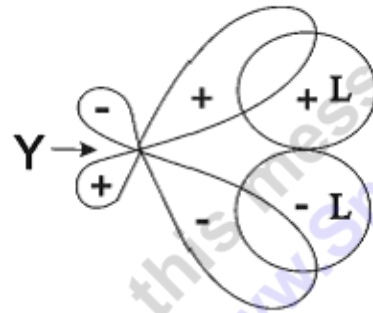
النظرية الأخرى لتأثير ترانس مع التركيز على نشاط بعض المرتبطات مثل الفوسفينات (PR_3)، الكربونيل (CO)، الأوليفينات والمعروفة بأنها مستقبلات π قوية، حيث تعزى هذه النظرية قوة هذه المرتبطات في التأثير ترانس إلى مقدرتها على تثبيت الحالة الانتقالية (transition state) أو المتراكب الوسيط ذو الرقم التناسق خمسة و عندما يكون المرتبط L له ميل كبير لأخذ إلكترونات من d_{yz} أو d_{xz} في متراكب مربع مسطح فإن الكثافة الإلكترونية من عند المرتبط الموجود في وضع ترانس للمرتبط L سوف تنخفض، وهنا يكون الهجوم النيكلوفيلي عند هذا الموضع حيث تنخفض الكثافة الإلكترونية. تكوين الرابطة π يكون عن طريق ترابط المدار p على المرتبط مع مدار مهجن من النوع $p-d$ على الذرة المركزية و يمكن توضيح المدار المهجن على الفلز المركزي



تفسير نظريات التأثير ترانس



يوضح ترابط المدار المهجن للذرة المركزية مع مدار المرتبط L بحيث أن هجوم المرتبط Y النيكلوفيلي (الموضح اتجاهه بالسهم) يكون سهلاً عند موضع المرتبط الموجود في الوضع ترانس للمرتبط L وذلك لانخفاض الكثافة الإلكترونية عنده.



تفسير نظريات التأثير ترانس



كمثال في الأنيون $[(C_2H_4)PtCl_3]^-$:

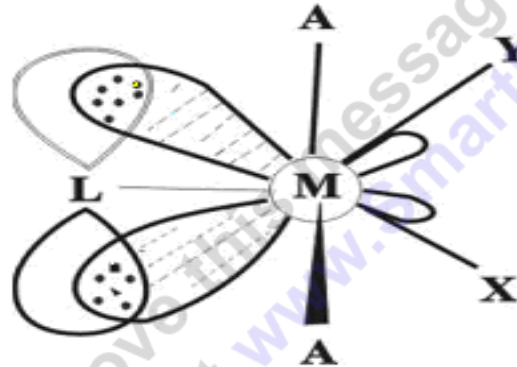
نجد أن الرابطة $Cl-Pt$ الموجودة في الوضع ترانس للإيثيلين أطول قليلاً من الرابطة سيس.

أن كلاً من إضعاف الرابطة في الحالة الأرضية وثبات المتراكب الوسيط يلعبان دوراً إلى حد معين في التأثير ترانس وفي حالة أيون الهيدريد H^- أو مجموعة الميثيل يكون إضعاف الرابطة في الحالة الأرضية هو السائد .

تفسير نظريات التأثير ترانس



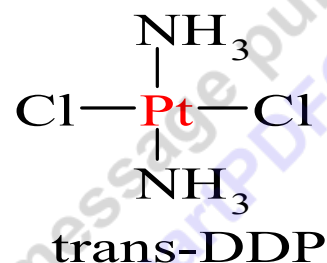
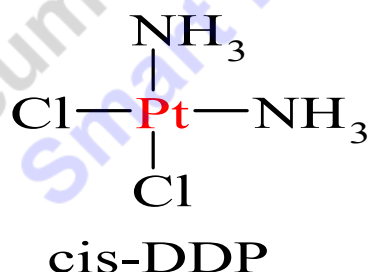
أن قابلية المرتبط لكي يستقبل الإلكترونات من مدار الفلز $d\pi$ في مداراته من النوع π أو π^* سوف يساعد **على ثبات المتراكب الوسيط** الذي يكون فيه المرتبط المهاجم Y والمرتبط الذي سوف يستبدل مرتبطان بالذرة الفلزية النتيجة وهذا يقلل **من طاقة التنشيط لتفاعل الاستبدال** كما أن هذا يعني أن الاستبدال في الوضع ترانس يحذف وجود رابطة بين مرتبط مع الذرة المركزية.



استخدام متراكبات البلاتين الثنائية في معالجة الأورام السرطانية



كتشف العالم روزنبرج (١٩٦٩) قدرة المتراكب سيس $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ ، والمعروف باسم سيس بلاتين (**cisplatin, DDP**) ، على وقف نمو الأورام الخبيثة. كما أوضحت الدراسات بعد ذلك فاعلية المتراكب $[\text{PtCl}_2(\text{en})_2]$ في علاج بعض أنواع السرطان.



ولذلك تسمى هذه المتراكبات "متراكبات مضادة للأورام" (**anti-tumor**) .. ومن الغريب أن الأيزومرات ترانس لنفس المتراكبات ليست لها نفس الفاعلية ضد الأورام.

استخدام متراكبات البلاتين الثائية فى معالجة الأورام السرطانية



* ويوجد عدة متطلبات كيميائية لكي تكون لمتراكبات البلاتين فاعلية ضد الأورام.

* أن يحتوى المتراكب على الكلوريد ، البروميد ، الأوكسالات أو المالونيت وذلك كمجموعة خارجة.

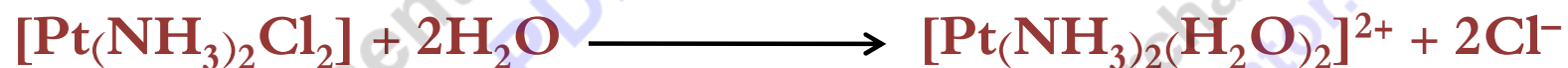
* و يجب العلم أنه عند استخدام مرتبط سريع التحول (*labile*) مثل أيون النترات فإن التبادل يكون سريعاً بحيث لا يكون مفيداً داخل الخلية (*in vivo*).

* عند استخدام بعض المرتبطات مثل أيون السيانييد فإنه يرتبط بقوة بأيون البلاتين و بالتالي يصبح المتراكب غير فعال .

استخدام متراكبات البلاتين الثنائية فى معالجة الأورام السرطانية



وفى المحاليل المائية ، يتبع استبدال المرتبطات فى متراكبات البلاتين الثنائي المربع المنتظم مثل DDP ($[Pt(NH_3)_2Cl_2]$) أحد طريقين كما نرى من المعادلة ، فإنه يمكن لأيون الكلوريد أن يستبدل بجزيء ماء كي يعطى متراكب مائي وسيط يلي هذا استبدال جزئ المذيب بمرتبط داخل (نيكلوفيل).



أما الطريق الآخر هو أن يستبدل الكلوريد بالمرتبط الداخل بدون اشتراك المذيب. وحيث أن السيس بلاتين يعطى للمريض فى محلول مائي ، لذا فإن استبدال المرتبط يجب أن يكون أقل ما يمكن حتى يصل إلى الورم.

و لكي نحصل على هذه الظروف لابد من استخدام محلول ملحي يحتوى على تركيز عالي من أيون الكلوريد و بالتالي يحفظ الاتزان إلى الجهة اليسرى من المعادلة. وبهذه الطريقة نضمن وصول السيس بلاتين إلى الجسم بدون استبدال الكلوريد.

استخدام متراكبات البلاتين الثنائية فى معالجة الأورام السرطانية



١- نجد أنه فى داخل الجسم يكون تركيز أيون الكلوريد فى بلازما الدم وفى السائل **خارج الخلية** عالياً ($>100 \text{ mM}$) مما يضمن وجود السيس بلاتين فى الحالة غير الفاعلة (بدون استبدال الكلوريد). وبذلك يستطيع السيس بلاتين المرور من خلال غشاء الخلية لى يصل إلى الخلايا السرطانية.

٢- **فى داخل الخلية** نجد أن تركيز أيون الكلوريد منخفض فى السيستول (سائل داخل الخلية) وهذه الظروف تساعد فى تحويل السيس بلاتين إلى الشكل الفعال (أى استبدال الكلوريد)

استخدام متراكبات البلاتين الثنائية في معالجة الأورام السرطانية



وتنشأ خواص الشكل سيس المقاوم للأورام من سهولة استبدال الكلوريد في الوسط البيولوجي وذلك بنيكلوفيل مثل قواعد الأحماض النووية لخيوط الـ DNA ..

وغالباً يتفاعل السيس بلاتين بالشكل المماه والذي يحدث داخل الخلية الذي يكون الهدف DNA ويذهب الأيون المماه لكي يرتبط به الأول للسيس بلاتين وهذه الخاصية تكون لها المشاركة الأكبر في تسميم الورم وتدميره (**cytotoxicity**).

استخدام متراكبات البلاتين الثنائية فى معالجة الأورام السرطانية



فائدته :

ويوصف السيس بلاتين كدواء ..

مضاد للأورام للعديد من الأمراض السرطانية مثل سرطان المثانة ، سرطان الثدي ، سرطان الرئة وسرطان الرأس والرقبة. ويعطى فى الوريد لمدة من يوم إلى خمسة أيام فى كل مرة تليها فترة راحة مقدارها من أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع.

له أعراض جانبية خطيرة ..

منها مشاكل الفشل الكلوي وتساقط الشعر والاضطرابات العصبية وطمس نخاع العظام وفقد السمع وقد وجد أنه ليس انتقائيا لنوع معين من خيوط الـ DNA .. كذلك فإنه يمكنه التغلب على الأورام الصلبة المتمركزة فى بقعة معينة من الجسم وكذلك تلك المنتشرة فى عدة أجزاء.