

Специализированный учебно-научный центр (факультет) – школа-интернат имени А.Н.Колмогорова Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Кафедра химии

Корнилова Екатерина Олеговна

Синтез лигандов на основе 1,10-фенантролина и их комплексов с редкоземельными элементами

Курсовая работа

Научные руководители: к.х.н., с.н.с. Решетова М. Д.

к.х.н., с.н.с. Борисова Н. Е.

Химический факультет МГУ им.М.В. Ломоносова

Москва, 2014 г

Оглавление

Введение	4
Обзор литературы	6
Обсуждение результатов	8
Выводы.	14
Экспериментальная часть	15
Литература	17

Введение

Биоаналитическая химия, один из самых активно развивающихся разделов современной аналитической химии, связана с анализом биомедицинских объектов и определением биологически активных веществ, в том числе различных лекарственных препаратов. Именно она поставляет исходные данные о поведении веществ в организме, крайне необходимые для токсикологии, медицинской диагностики, в современной фармакологии, касающиеся в частности фармакодинамики лекарственных препаратов. В связи со сложностью исследуемых объектов в биоаналитической химии используется практически весь спектр современных химических, физико-химических, физических и биологических методов анализа, прежде всего селективных и высокочувствительных. Одним из таких методов является люминесцентный анализ.

В последние годы для определения низких концентраций лекарственных препаратов и их метаболитов, белков, ферментов и ДНК предложено использовать различные варианты люминесцентного метода, в том числе основанного на характеристичной 4f-люминесценции ионов лантанидов (Ln), сенсibilизированной лигандным окружением центрального иона.

Можно выделить две группы методов анализа лиганда-сенсibilизатора, основанных на образовании гомо- и гетеролигандных комплексов. Если в первом случае определяется основной лиганд, образующий комплекс, то во втором уже готовый комплекс служит люминесцентной меткой, зондом для определения вторичного лиганда, как правило монодентатного.

Это обусловило интерес к изучению комплексообразования ионов лантанидов с белками, нуклеотидами, нуклеиновыми кислотами, тканями растений и животных; исследованию свойств и функций биохимических систем; применению комплексов лантанидов в микроскопии и проточной цитофлуориметрии, в гомогенном и гетерогенном иммунном анализе, для создания ДНК-зондов.¹

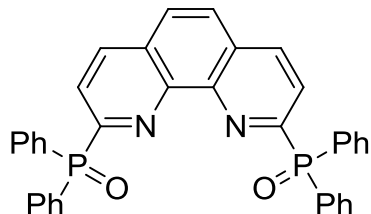
Наиболее важная роль в биохимических исследованиях отводится ионам европия (III) и тербия (III), для которых энергетические зазоры между низшим излучательным уровнем и основным состоянием обеспечивают наиболее высокую интенсивность люминесценции.

Поскольку для использования данных соединений в качестве люминесцентных зондов необходимо создание комплексов, обладающих с одной стороны высокой интенсивностью люминесценции, с другой – способных к связыванию с биологически активными веществами

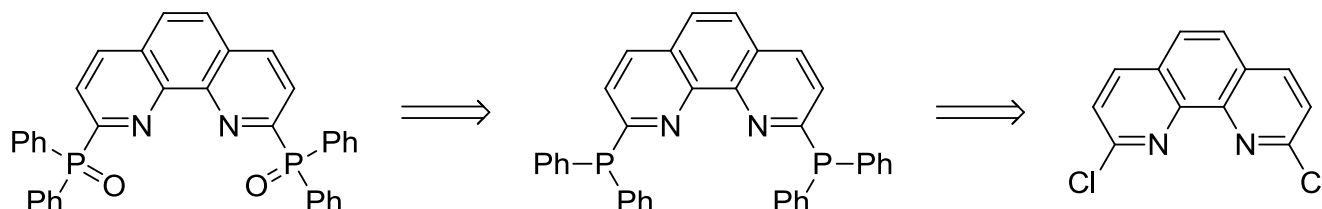
без потери исходного лигандного окружения, то поиск соответствующих сенсibiliзирующих лигандов оказывается крайне актуальной задачей.

Обзор литературы

Одним из подобных классов лигандов, представляющих потенциальный интерес с данной точки зрения, являются производные 1,10-фенантролина, в частности, несущие фосфиноксидные заместители в положениях 2 и 9.

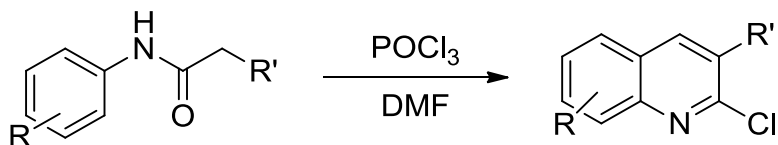


Анализ структуры соединения показывает, что его синтез можно вести, исходя из 2,9-дихлор-1,10-фенантролина.



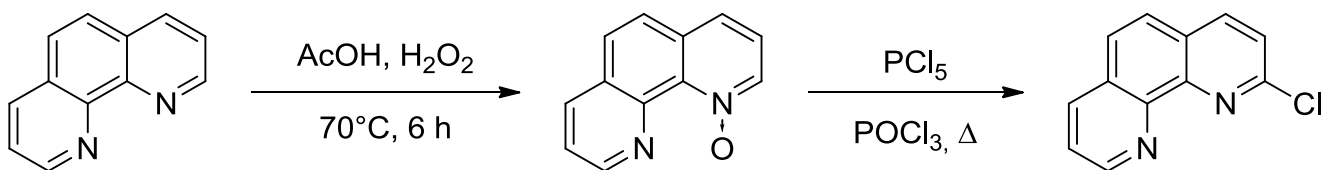
Прямое галогенирование 1,10-фенантролина протекает с образованием продуктов замещения в положения 3 и 7 пиридиновых колец, а также в положения 5,6, что делает этот метод неприменимым для синтеза целевого прекурсора.

Альтернативой введения атома хлора может быть построение фенантролинового скелета из ациклических соединений, приводящее к образованию фенантролина с заданным положением заместителей. В работе Мет-Кона² описано проведение циклизации ациланилидов в условиях реакции Вильсмейера, приводящее к образованию 2-хлорзамещенных хинолинов

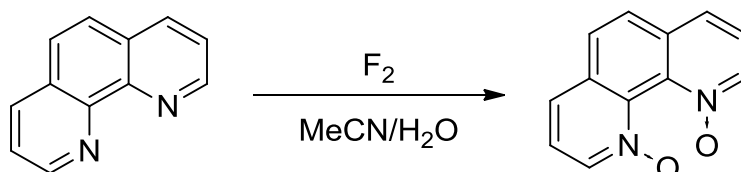


Однако попытка провести аналогичный синтез со сборкой 1,10-фенантролинового скелета оказалась безуспешной.³

Альтернативный подход к синтезу соответствующего прекурсора основан на реакции хлорирования N-окисей пиридинов и их аналогов. Однако для 1,10-фенантролина хорошо описаны⁴ лишь синтезы моно N-оксида и, соответственно, монохлорпроизводных.

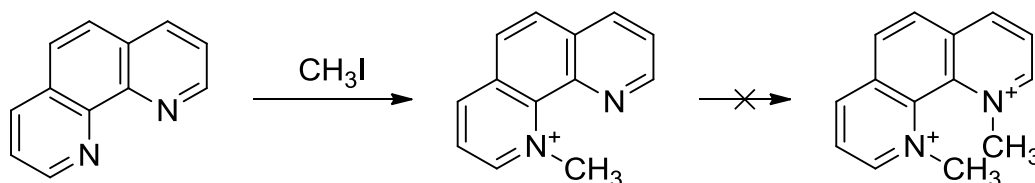


Окисление с образованием бис-N-оксида возможно лишь с использованием высокоактивных окислителей типа фтора,⁵ что делает этот метод практически неприемлемым в обычно лабораторной практике.

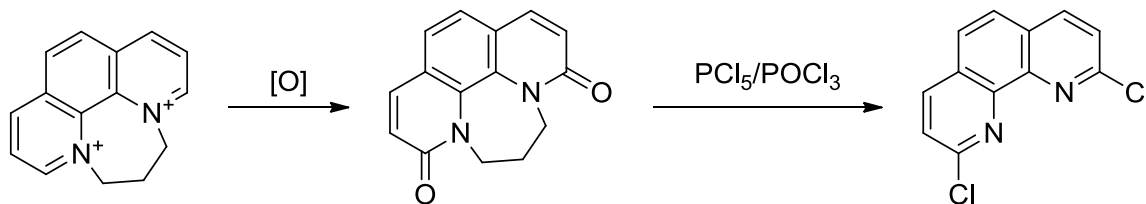


В то же время известно,⁶ что N-метилзамещенные хинолины легко окисляются до 2-хиналонов с дальнейшим превращением в хлорпроизводное взаимодействием с POCl₃ и PCl₅ при нагревании. Аналогичная реакция с последовательным N-метилированием описана и для о-фенантролина.⁷

К сожалению, одновременное бис-метилирование о-фенантролина невозможно в силу стерических препятствий.⁶



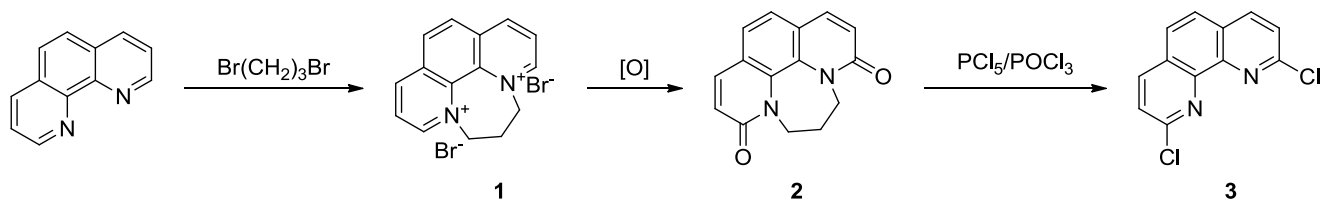
Эта проблема может быть преодолена путем использования 1,ω-дибромалканов для кватернизации 1,10-фенантролина. Авторы показали, что оптимальным выбором оказывается 1,3-дибромпропан, дающий семичленный цикл.



Также было показано,³ что выход в этой реакции может быть повышен практически до количественного при использовании хлор или бромбензола как растворителя. Дальнейшее окисление кватернизованного продукта кислородом воздуха в присутствии алкоголятов щелочных металлов и конверсия в хлорпроизводное с POCl₃ и PCl₅ приводят к получению нужного предшественника.

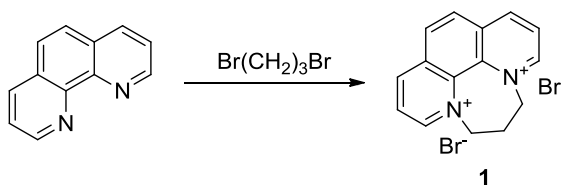
Обсуждение результатов

Задачей настоящей работы будет оптимизация синтеза 2,9-дихлоро-1,10-фенантролина. Это вещество является важным предшественником для синтеза соответствующих бис-фосфиновых и бис-фосфиноксидных лигандов, поэтому удобные пути его получения представляют значительный интерес. Анализ литературных данных показал, что оптимальным путем синтеза данного соединения является получение бис-кватернизованного фенантролина, дальнейшее его окисление до соответствующего диона и синтез из него дихлорпроизводного.



В принципе эта схема описана в литературе, но, к сожалению, оказывается, что далеко не всегда методики, приведенные в современной литературе, являются воспроизводимыми. Зачастую в них опущены мелкие детали, которые оказывают сильное влияние на выход продукта, а изредка они и вовсе не приводят к желаемому результату. Поэтому во многих случаях, особенно если авторы статьи китайцы, хорошей идеей является воспроизведение методики в пробном варианте перед полномасштабным синтезом.

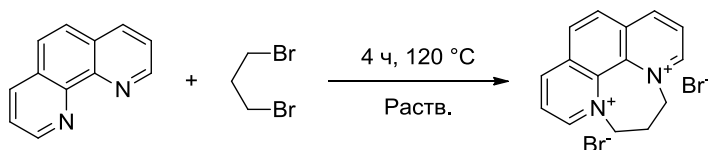
Первой стадией синтеза был синтез двойной четвертичной фенантролиновой соли **1**.



Обычно проведение такого рода реакций не представляет проблемы, образование четвертичных солей проходит легко и с высоким выходом. Однако здесь возникла проблема, связанная со стерическими препятствиями. Хотя использование дигалогеналканов позволяет обойти проблемы, связанные с отталкиванием алкильных заместителей, реакция кватернизации идет достаточно медленно и в классических для такой реакции условиях – нагревание в малополярном растворителе не завершается даже в течение нескольких десятков часов. В литературе⁶ описано проведение такой реакции в нитробензоле, но этот метод имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, продукт получается с выходом 71% даже при использовании пятикратного избытка 1,3-дибромпропана, что не слишком много для реакций данного типа, которые в подавляющем большинстве случаев идут практически количественно.

Во-вторых, нитробензол – растворитель очень неудобный в работе в силу достаточно высокой токсичности, высокой температуры кипения (211°C) и, что немаловажно, сильного запаха. Поэтому мы попробовали оптимизировать этот процесс и подобрать более подходящий растворитель (Таблица 1).

Таблица 1.



Растворитель	Выход, %
C ₆ H ₅ NO ₂ ⁶	71%
C ₆ H ₅ Cl	94%
C ₆ H ₅ Br	97%

Замена нитробензола на хлор- или бромбензол приводит к существенному повышению выхода продукта реакции до практически количественного. Вероятнее всего растворимость соответствующей четвертичной соли в этих растворителях в отличие от нитробензола достаточно мала и происходит количественное выпадение осадка. Важным преимуществом в проведении данной реакции является возможность рециклизации реакционной среды в целом. Поскольку продукт выпадает практически нацело, то фильтрат представляет собой чистый раствор 4 эквивалентов 1,3-дибромпропана в галогенбензоле и после добавления еще одного эквивалента может быть использован повторно без падения выхода. И хотя бромбензол заметно дороже, чем хлорбензол, возможность повторного использования в существенной степени нивелирует эту разницу, поэтому в вопросе выбора акцент перемещается на то, какой из них лучше и удобней. Поскольку бромбензол дает несколько больший выход, то мы использовали именно его. В результате нами была получена чистая бис-четвертичная соль **1** с выходом в 97%. Чистота вещества была подтверждена спектром ¹H NMR (Рис. 1). Как можно видеть, в ароматической части спектра картина сигналов соответствует незамещенному 1,10-фенантролину, а ее сдвиг в слабое поле объясняется наличием заряда в молекуле. Дублет при 9.68 м.д. соответствует двум протонам в положении 2,9. Он находится в наиболее слабом поле в связи с близостью к заряженному атому азота и имеет константу J = 4.6 Гц, типичную для α-протонов пиридинового кольца. Дублет при 8.72 м.д. соответствует протонам в положениях 4 и 7. Для него уже характерна типично «ароматическая» константа спин-спинового

взаимодействия $J = 8.3$ Гц. Синглет при 8.13 м.д. соответствует протонам в центральном кольце в положениях 5 и 6. И последний сигнал в ароматической части спектра – дублет дублетов при 8.07 м.д. соответствует β -протонам «пиридинового» фрагмента в положениях 3 и 8. Обычно такие системы представляют собой неразрешенные мультиплеты, но тут из-за сильного различия в константах спин-спинового взаимодействия сигнал разрешается в дублет дублетов. Надо отметить, что различия в интегральных интенсивностях сигналов ароматической части спектра определяются наличием квадрупольного ядра азота, в результате взаимодействия с которым происходит искажение сигналов.

Интересно отметить, что в алифатической части спектра происходит сдвиг сигнала в сильное поле и вместо ожидаемых 4.0 - 4.5 м.д. сигналы всех алифатических протонов появляются в виде мультиплета при 2.0 м.д. (Рис. 1, врезка).

Acquisition Time (sec)	1.1502	Comment	5 mm BBO BB-1H/D Z3918/0123		Date	07 Nov 2014 13:57:20	
Date Stamp	07 Nov 2014 13:57:20	File Name	D:\Data\My documents\СУН\К\kate\pe-11\pdata\11r		Frequency (MHz)	400.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	spect	Original Points Count	9216
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	912.30	SW(cyclical) (Hz)	8012.82
Spectrum Offset (Hz)	3198.4270	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	8012.58	Temperature (degree C)	27.000
pe-1.001.001.1r.esp							

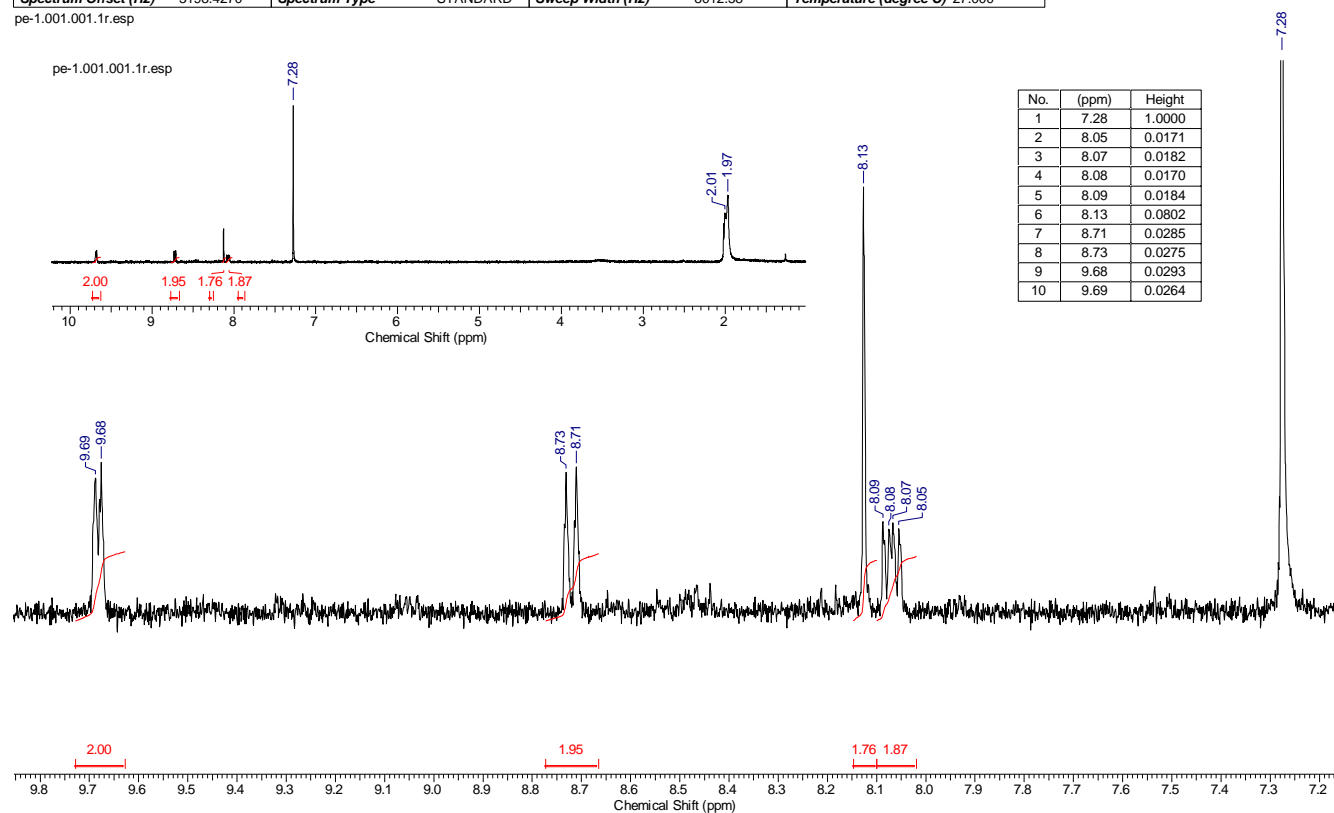
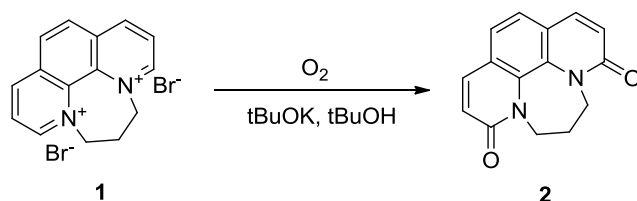


Рис. 1. ^1H ЯМР спектр четвертичной соли **1**.

Вторая стадия – синтез 6,7-дигидро-5H-[1,4]дiazеино[1,2,3,4-*lmn*]-1,10-фенантролин-3,9-диона **2** представляется существенно более сложной.

Если получение подобных соединений через соответствующие N-окиси является, в сущности, внутренним окислением с переносом атома кислорода с азота на α -углерод, то для четвертичных солей окислитель должен быть внешним. Описанные в литературе методы предполагают использование щелочного раствора гексацианоферрата(III) калия $K_3[Fe(CN)_6]$ ⁷ в значительном избытке, что крайне неэкологично. К тому же описанные методы выделения и очистки продукта – экстракция в аппарате Сокслета и последующая колоночная хроматография – крайне времяземки и очень плохо масштабируемы. Колоночная хроматография становится крайне дорогой и трудоемкой при необходимости очистки более 1-2 г вещества, что создает серьезные проблемы для оптимального синтеза предшественника лигандов. К тому же выход продукта в этой реакции составляет около 35%.

Мы попробовали использовать в качестве окислителя воздух. Оптимальными основаниями для подобных реакций представляются трет-бутилаты калия и натрия. В силу большей доступности первого мы использовали его в данном синтезе.



Использование воздуха как окислителя имеет свои сложности и недостатки. В первую очередь это дозирование. Воздух, безусловно, является самым доступным из окислителей, но проведение реакции просто на воздухе не обеспечивает достаточного его содержания в реакционной смеси и для гарантированной воспроизводимости необходимо барботирование воздуха в реакционную массу, что усложняет прибор. К тому же возникает проблема уноса растворителя с потоком воздуха, что требует более интенсивного контроля над ходом реакции. К сожалению, значительная часть реакционной массы в ходе обработки была утрачена, что не дало нам возможность определить точный выход реакции, но даже при обработке оставшейся части оказалось, что он составил 30%. Это дает нам основания утверждать, что выход продукта в данном методе существенно выше, чем описанный в литературе. При этом серьезным преимуществом нашего метода является то, что выделение продукта крайне упрощено – экстракция сухого остатка хлороформом приводит к получению продукта **2**, не требующего дополнительной очистки. Чистота и строение продукта подтверждены спектрами ЯМР ¹H и ¹³C (Рис. 2, Рис. 3). Как можно видеть, характер сигналов в ароматической области спектра подтверждает структуру диона **2** с заместителями в 2 и 9 положении. В отличие от

трехпротонной системы сигналов на *Рис. 1* (дублет+дублет+дублет дублетов) здесь мы видим типичную АХ систему в виде дублетов при 7.73 м.д. и 6.81 м.д., соответствующих протонам в 4,7 и 3,8 положениях, соответственно и связанных одинаковой константой $J = 9.4$ Гц. Сигнал при 7.37 м.д. не претерпевает изменений, поскольку не связан с данной спиновой системой и соответствует изолированным протонам в положениях 5 и 6. Интересно отметить, что в силу развязанности спинового взаимодействия ароматических протонов с квадрупольным атомом азота (он находится далеко и протона рядом не имеет) его влияние на сигналы минимально и искажения интенсивностей не наблюдается. В то же время форма сигнала при 4.33 м.д., соответствующего метиленовым группам, связанным с атомом азота определяется именно квадрупольным уширением. На сигнал более дальней центральной в цепочке метиленовой группы влияние меньше и он представляет собой ожидаемый квинтет с константой $J = 6,6$ Гц, характерной для спин-спинового взаимодействия в алифатической цепочке.

Acquisition Time (sec)	1.3631	Comment	5 mm Dual 13C/1H Z3169/0043		Date	17 Mar 2015 22:12:16	
Date Stamp	17 Mar 2015 22:12:16	File Name	D:\Data\My documents\С\У\Ц\kate\k-s-md-1\1\pdata\111r				
Frequency (MHz)	600.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	av600
Original Points Count	16384	Owner	borisova	Points Count	131072	Pulse Sequence	zg30
Receiver Gain	812.70	SW(cyclical) (Hz)	12019.23	Solvent	CHLOROFORM-d		
Spectrum Offset (Hz)	4799.2725	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	12019.14	Temperature (degree C)	-11.500

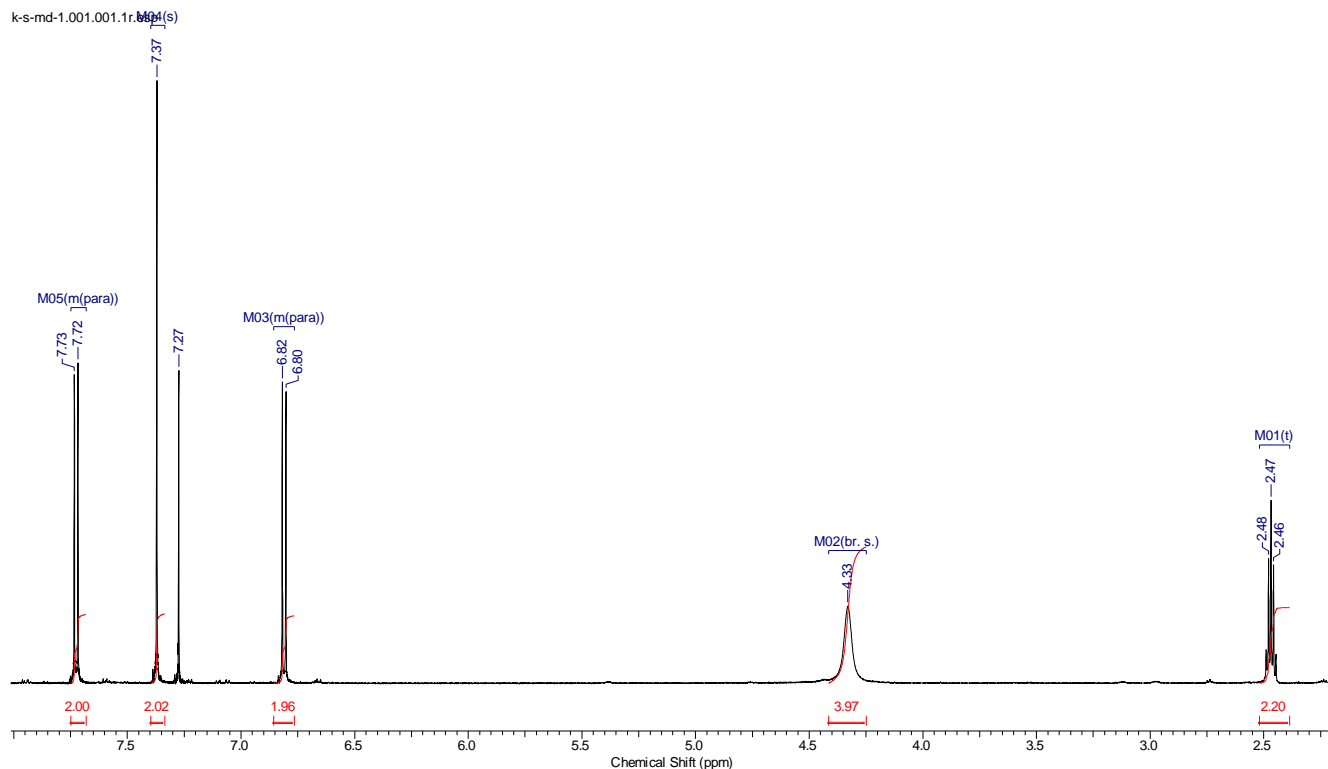
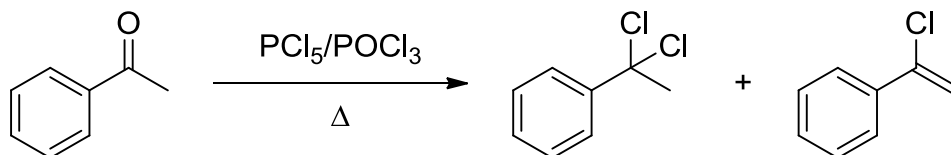


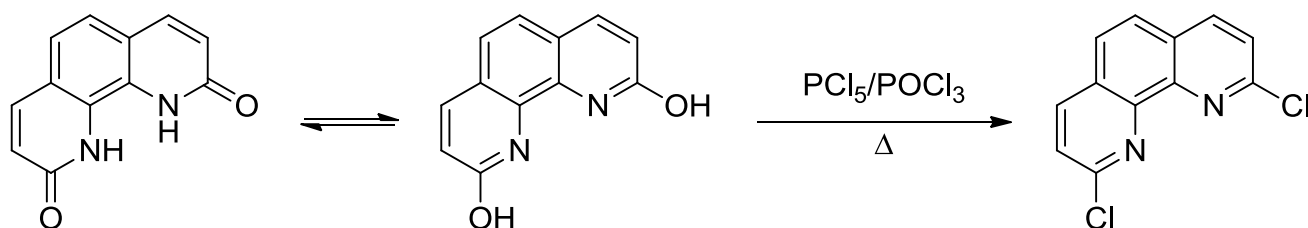
Рис. 2 ^1H ЯМР спектр диона **2**

Синтез финального 2,9-дихлор-1,10-фенантролина **3** из диона **2** представляет собой хорошо описанное замещение кислорода на галоген в пиридонах, хинолонах и аналогичных

субстратах под действием смеси соответствующих пентагалогенида и оксотригалогенида фосфора. Важным отличием данной реакции от аналогичного галогенирования кетонов и альдегидов является разница в селективности. Классические карбонильные соединения дают в этой реакции смесь продуктов моно и дигалогенирования:



В то же время аналогичная реакция с пиридоном приводит исключительно к моногалогензамещенным пиридинам. Связано это с тем, что пиридоны являются устойчивой таутомерной формой для 2- и 4-гидроксипиридинов, и хотя в виде чистых веществ существуют именно в этой форме, в данной реакции участвуют именно в виде гидрокси-формы.



Именно переходом в гидрокси-форму объясняется одновременное с замещением снятие 1,3-пропилиденового мостика, что упрощает схему синтеза. В результате мы получили конечный продукт - 2,9-дихлор-1,10-фенантролин с выходом 79%.

Выводы.

1. Разработан оптимизированный метод синтеза 2,9-дихлор-1,10-фенантролина.
2. По техническим причинам оказалось невозможно определить выход продукта в пересчете на исходный 1,10-фенантролин, но можно с уверенностью утверждать, что он будет выше, чем с использованием описанного в литературе метода.
3. Существенно упрощена процедура выделения диона, которая теперь позволяет легко масштабировать синтез.

Экспериментальная часть

Все реагенты и растворители использовались без дополнительной очистки если не указано иное. Трет-бутиловый спирт перегонялся непосредственно перед реакцией. Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C снимали на приборах Bruker AM-400 и Bruker AM-600 в CDCl_3 . Химические сдвиги приведены в м.д. относительно сигналов CDCl_3 (7.27 для ^1H и 77.4 для ^{13}C). Воздух для реакции дополнительно пропускался через осушительную колонку.

Синтез дибромида (N,N'-1,3-пропилиден)-1,10-фенантролина.

В одnogорлой колбе с обратным холодильником смешивали 10.0 г (50.5 ммоль) фенантролина моногидрата и 51 г (25.6 мл, 253 ммоль) 1,3-дибромпропана в 80 мл бромбензола. Реакционную смесь нагревали при перемешивании на гликолевой бане до 120 °C в течение 4 часов. Через час после начала нагревания начинали выпадать желтые кристаллы. Через 3 часа после начала реакции наблюдалось значительное загустение раствора в связи с выпадением значительного осадка, поэтому необходим контроль интенсивности перемешивания. По окончании реакции реакционная смесь охлаждалась до комнатной температуры и осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром (3x50 мл) и сушили на воздухе. После перекристаллизации из смеси этанол-вода (5:1) получено 18.8 г (97%) чистого дибромида (N,N'-1,3-пропилиден)-1,10-фенантролина в виде желтых игольчатых кристаллов. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 9.68 (д, $J = 4.6$ Гц, 2H), 8.72 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 8.13 (с, 2H), 8.07 (д.д., $J = 4.7, 8.2$ Гц, 2H), 2.08 (м, 6H).

Фильтрат может быть использован повторно в этой реакции вместо чистого бромбензола при добавлении необходимого количества 1,3-дибромпропана.

Синтез 6,7-дигидро-5H-[1,4]дiazеино[1,2,3,4-*lmn*]-1,10-фенантролин-3,9-диона

Суспензия 14.7 г (38.5 ммоль) дибромида (N,N'-1,3-пропилиден)-1,10-фенантролина в 230 мл свежеперегнанного трет-бутилового спирта сонифицировалась в течение 20 минут и переливалась в трехгорлую колбу с обратным холодильником и трубкой для подвода воздуха. Реакционная смесь была нагрета при перемешивании до 45 °C и в течение 10 минут при этой температуре небольшими порциями добавлялись 17.25 г (154 ммоль) трет-бутилата калия. Затем через реакционную смесь при 45 °C пропускался осушенный воздух в течение 3 часов, она охлаждалась и образовавшийся желто-коричневый осадок отфильтровывался и высушивался. Полученный сырой продукт экстрагировался хлороформом (140 мл), органический экстракт

высушивался над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя получено 2.93 г (30%) чистого вещества в виде желтого порошка. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.72 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H), 7.37 (с, 2H), 6.81 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H), 4.33 (уш. с., 4H), 2.46 (квин., $J = 6.6$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 163.03 (C=O), 139.17 (CH), 132.51 (C), 123.51 (CH), 123.10 (CH), 46.10 (CH_2), 26.10 (CH_2).

Acquisition Time (sec)	0.3999	Comment	5 mm Dual 13C/1H Z3169/0043	Date	17 Mar 2015 22:16:32
Date Stamp	17 Mar 2015 22:16:32	File Name	D:\Data\My documents\CVHL\katek-s-md-12\data\111r	Origin	av600
Frequency (MHz)	150.90	Nucleus	13C	Number of Transients	201
Original Points Count	14490	Owner	borisova	Points Count	131072
Receiver Gain	1625.50	SW(cyclical) (Hz)	36231.88	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	17411.7012	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	36231.61
				Temperature (degree C)	-10.600

k-s-md-1.002.001.1r.esp

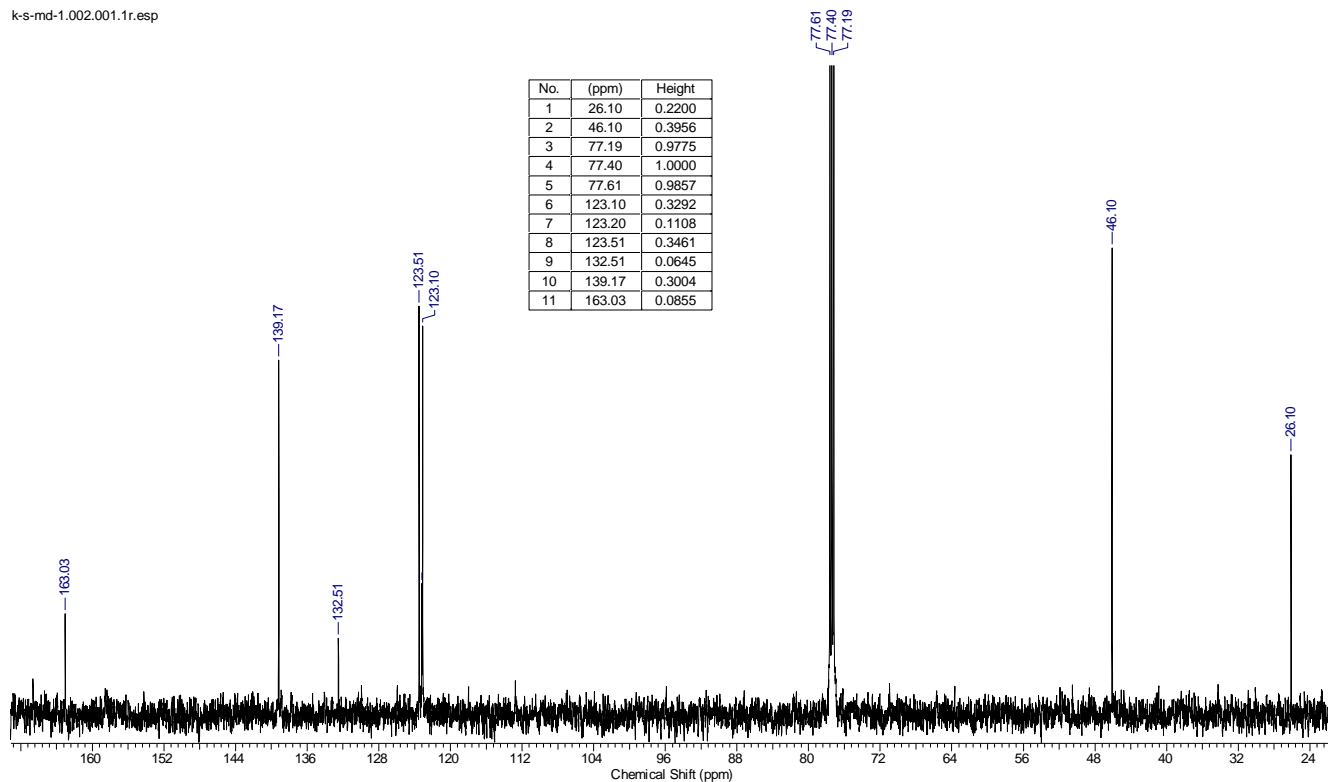


Рис. 3 ^{13}C ЯМР спектр диона 2.

Синтез 2,9-дихлоро-1,10-фенантролина

Раствор 2.93 г (11.63 ммоль) 6,7-дигидро-5H-[1,4] diazepино[1,2,3,4-*lmn*]-1,10-фенантролин-3,9-диона и 4.85 г (23.26 ммоль) PCl_5 в 36 мл POCl_3 кипятилась в атмосфере аргона в течение 8 часов. По охлаждении хлорокись фосфора была отогнана при пониженном давлении и остаток был смешан с колотым льдом. После того, как лед полностью растаял, суспензия была нейтрализована до pH 8 раствором аммиака, осадок был отфильтрован и высушен. Сырой продукт был перекристаллизован из метанола. Получено 2.3 г (79%) вещества в виде кремового порошка, $T_{\text{пл}} = 238\text{-}239^\circ\text{C}$ (Лит.⁸ $238\text{-}240^\circ\text{C}$)

Литература

1. Егорова, А. В.; Скрипинец, Ю. В.; Александрова, Д. И.; Антонович, В. П. *Методы и объекты химического анализа*, **2010**, 5, 180.
2. Meth-Cohn, O.; Rhouati, S.; Tarnowski, B.; Robinson, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1537-1543.
3. Гулякин, И. Д. Синтез гетеродентатных лигандов на основе фенантролина и нафтиридина для разделения f-элементов. МГУ, Москва, 2014.
4. Wang, W.-J.; Wang, Y.-C.; Kao, H.-C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2010**, 57, (4B), 876-882.
5. Carmeli, M.; Rozen, S. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, (6), 2131-2134.
6. Эльдерфилд, Р., *Химия гетероциклических соединений*. ; Мир: Москва, 1955; Т. 4, р.
7. Yamada, M.; Nakamura, Y.; Kuroda, S.; Shimao, I. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1990**, 63, (9), 2710-2712.
8. Guo, H. C.; Zheng, R. H.; Jiang, H. J. *Org. Prep. & Proc.*, **2012**, 44, (4), 392-396.