

УДК 541.1 + 543.544:539.16/17  
© 2008

## НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛИГАНДЫ НА ОСНОВЕ БИПИРРОЛА ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ ПЕРРЕНАТ И ПЕРТЕХНЕТАТ-ИОНОВ

*Е.А. Катаев, Г.В. Колесников, Е.К. Мышкова*

*Россия, г. Москва, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН  
Н.Н. Попова, И.Г. Тананаев*

*Россия, г. Москва, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН  
С.И. Ровный*

*Россия, г. Озерск, ФГУП "ПО "Маяк"*

С помощью методов теплотного синтеза получены два новых полиидентантных лиганда на основе 2,2'-бипиррола амидо-иминного (7) и амидного (8) типа. По данным УФ-титрования лиганды образуют прочные комплексы с перренатом тетрабутиламмония с константой устойчивости 105 моль/л в растворе ацетонитрила. По данным экстракционных исследований (7) эффективно экстрагирует пертехнетат-ионы из высокосолевых растворов, моделирующих подземную воду района оз. Карачай даже в присутствии 20-кратного избытка наиболее конкурирующих анионов, таких как перхлорат- и сульфат-ионы. На основании полученных квантовохимических расчетов комплексов лигандов с перренатом и экстракционных данных выявлены наиболее перспективные структурные фрагменты, ответственные за создание перренат- и пертехнетат-ионов.

### ВВЕДЕНИЕ

Поиск эффективных лигандов для связывания пертехнетат-иона, детектирование, аналитического определения и извлечения – одна из важнейших проблем современной радиоаналитической химии и радиозоологии. Долгоживущий изотоп  $^{99}\text{Tc}$  ( $\tau_{1/2} = 2,13 \cdot 10^5$  г) в виде тетраоксоаниона  $\text{TcO}_4^-$  обладает высокой подвижностью природных объектах, что делает его одним из самых опасных загрязнителей [1, 2]. Селективное связывание пертехнетат-иона, и его аналога – перренат-иона вызывает большой интерес также в области радиомедицины в целях создания медицинских препаратов, способных доставлять радиоизотопы короткоживущего  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и  $^{188}\text{Re}$  к клеткам-мишеням. Известно, что наиболее эффективными и селективными лигандами для связывания различных анионов чаще всего являются органические соединения

[3]. В настоящее время в литературе имеются данные о селективной экстракции пертехнетат-ионов функционализированными дендримерами на основе мочевины [4], полиаминными макролигандами [5], металлокомплексами на основе циклотривератрилена [6] и каликс[4]аренами, содержащими сложноэфирные и метилкетонные группы. В настоящее время в литературе имеются данные о селективной экстракции пертехнетат-ионов функционализированными каликс[4]аренами, содержащими сложноэфирные и метилкетонные группы, извлекающие  $\text{TcO}_4^-$  из азотнокислых растворов от  $10^{-3}$  до 5М с коэффициентами распределения (D) от 3,2 до 0,19 и от 17 до 0,2 [4], а также из щелочных сред с [NaOH] от  $10^{-3}$  до 1М с величинами D, составляющими от 2,4 до 360 и от 4,6 до 104, соответственно [7–9]. Перспективными лигандами для связывания технеция (VII) могут стать также тиокаликс[4]арены (конформация

конус) с комплексообразующими группами  $R=CH_2C(O)NEt_2$ , сорбенты на основе которых извлекают пертехнетат-ионы из растворов с  $[HNO_3] = 10^{-2}, 10^{-3}$  М и  $[NaOH] = 0,5$  М с коэффициентами распределения  $10^3, 10^5$  и  $3 \cdot 10^5$  см<sup>3</sup>/г, соответственно [10]. Однако каликсарены извлекают Tc(VII) преимущественно в щелочных средах, а их селективность в настоящее время не исследована. Предполагается, что каликс[4]арены эффективно экстрагируют пертехнетат-ионы за счет гидрофобных взаимодействий (ароматическое кольцо –  $TcO_4^-$ ) и электростатических взаимодействий с катионом натрия, который в свою очередь связывается каликс[4]аренами. В настоящем сообщении приводятся результаты исследований теоретического предсказания дизайна и синтез новых макроциклических лигандов с NH-донорными группами в структуре лиганда, которые за счет образования водородных связей O...HN способны координировать перренат- и пертехнетат ионы.

### *1. Квантово-химический расчет дизайна макроциклических лигандов для селективного связывания технеция (VII)*

Для квантово-химического моделирования и предсказания селективных рецепторов/экстрагентов нами был использован комплекс программ "Priroda", основанный на методе функционала плотности (DFT) с применением функционала PBE [11]. Разница в энергиях последовательно посчитанных структур меньше, чем 0,01 ккал/моль/Å являлась критерием сходимости расчетов. Для разложения одноэлектронных волновых функций использовались расширенные SBK базисные наборы сгруппированных функций гауссовского типа вида {3,1,1/1} для атома H, {3,1,1/3,1,1/1,1} для атомов C, O и N, {5,1,1,1/5,1,1,1/5,1,1,1} (цифры в фигурных скобках показывают образец группировки гауссовых функций для s-, p-, d- симметрии).

Для определения геометрии координационных узлов в пространстве комплементарных к целевому иону для высокоселективного связывания, мы предложили новую модель поиска геометрии рецептора на основе данных о геометрии сольватирующей оболочки аниона. Поскольку связывание аниона происходит за

счет образования водородных связей лиганд-анион, данные о геометрии сольватирующей оболочки аниона могут дать информацию о наиболее выгодной геометрии будущего рецептора. В соответствии с такой моделью на первом этапе рассчитывалась первая сольватирующая оболочка аниона молекулами воды. Молекулы воды добавлялись вокруг аниона до тех пор, пока не появлялась следующая оболочка. На втором этапе, полученная геометрия координации воды анализируется и геометрия OH-групп, образующих водородные связи непосредственно с анионом рассматривается, как геометрия координационных узлов будущего рецептора. На основании полученных данных предсказывается структуры возможных молекул. Для проведения модельных расчетов нами был использован ион  $ReO_4^-$  – как аналог пертехнетат-ионов. По данным расчетов, обнаружилась необычное свойство перренат-аниона координировать только 7 молекул воды и образовывать суммарно 7 водородных связей (рис. 1). Таким образом, один атом кислорода от аниона не участвует в образовании водородной связи и координация только 3 атомов кислорода достаточна.

Как видно из рис. 1, атомы кислорода молекул воды находятся на расстояниях от 4,0 до 5,5 Å. На основании геометрии молекул воды мы выделили несколько фрагментов 1, 2 и 3, содержащих NH-донорные группы. При этом расстояние между группами совпадало с положениями атомов кислорода в указанной выше модели. Эти блоки в дальнейшем были применены для синтеза высокоселективных рецепторов/экстрагентов (рис. 2). На основе этих фрагментов мы предположили структуры 7, 8, как потенциально наиболее эффективные макроциклические лиганды для селективной координации перренат- и пертехнетат-ионов.

### *2. Синтез лигандов для связывания перренат- и пертехнетат-ионов темплатным методом синтеза на анионах*

Лиганд 7 был синтезирован по описанной ранее нами методике [12], конденсацией строительных блоков на основе 2,2'-бипиррола, реакцией диамина 4 и диальдегида 5 в присутствии

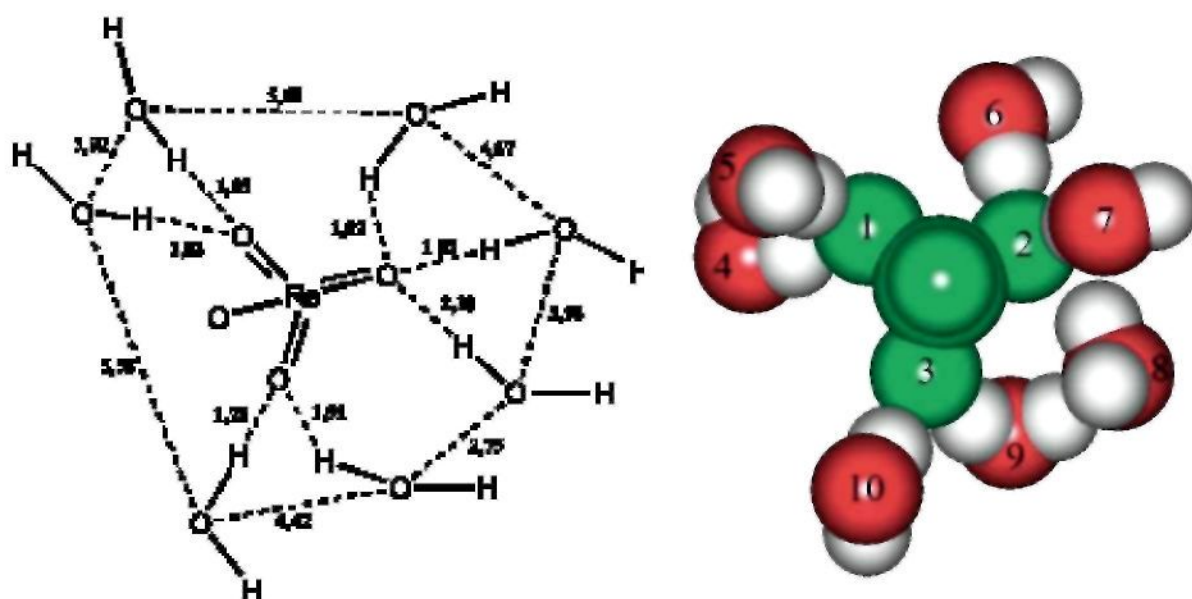


Рис. 1. Координация молекул воды вокруг иона  $\text{ReO}_4^-$  с указанием длин водородных связей в А и расстояний между атомами кислорода воды на основе квантовохимических расчетов; схематическое изображение (слева) и Ван-Дер-Ваальсова модель (справа, 1–3 – атомы кислорода аниона, 4–10 – атомы кислорода молекул воды)

2-х эквивалентов концентрированной серной кислоты (рис. 2). Кислота в данной реакции выступает катализатором реакции образования иминной связи, а сульфат-анион работает как темплата, способствует образованию именно [1+1] продукта конденсации с высоким выходом. Как известно из литературных данных [3], присутствие положительно заряженных центров в лиганде сильно увеличивает его сродство к аниону. Поэтому для исследования связывания довольно гидрофобного пертехнетат-иона мы приготовили как нейтральный лиганд 7, так и его протонированную форму –  $7 \cdot (\text{HBF}_4)_2$ . Тетрафторборная кислота была выбрана с той целью, чтобы обмен между противоионами тетрафторбората и целевыми ионами для связывания проходил максимально легко. Тетрафторборат-ион, обладая гидрофобными свойствами, не взаимодействует с гидрофильными NH-группами и легко обменивается на другие оксоанионы. Лиганд 8 был получен нами впервые, методом ацилирования диамина 4 дихлорангидридом 6. Использование темплаты (рис. 2) сильно увеличило выход реакции,

поэтому для получения лиганда мы использовали один эквивалент тетрабутиламмония дигидрофосфата. Важно отметить, что структуры лиганда 8 отличается от 7 только наличием одного типа связывающих групп – амидных NH. Однако, протонированная форма 7 обладает тем же количеством NH-групп как и 8, при этом две из них положительно заряжены.

### 3. Изучение констант устойчивости комплексов хозяин-гость и экстракции анионов из водной в органическую фазу с лигандами

На первом этапе методами УФ-спектроскопии были определены константы устойчивости комплексов различных анионов с лигандами 7,  $7 \cdot (\text{HBF}_4)_2$  и 8, потенциальными сенсорами на пертехнетат-ионов. Соль  $7 \cdot (\text{HBF}_4)_2$  образовывала со всеми исследуемыми анионами очень прочные комплексы со сложной кинетикой и поэтому методом УФ-титрования нам не удалось определить константы. Как видно из табл. 1, нейтральные лиганды 7 и 8 образуют

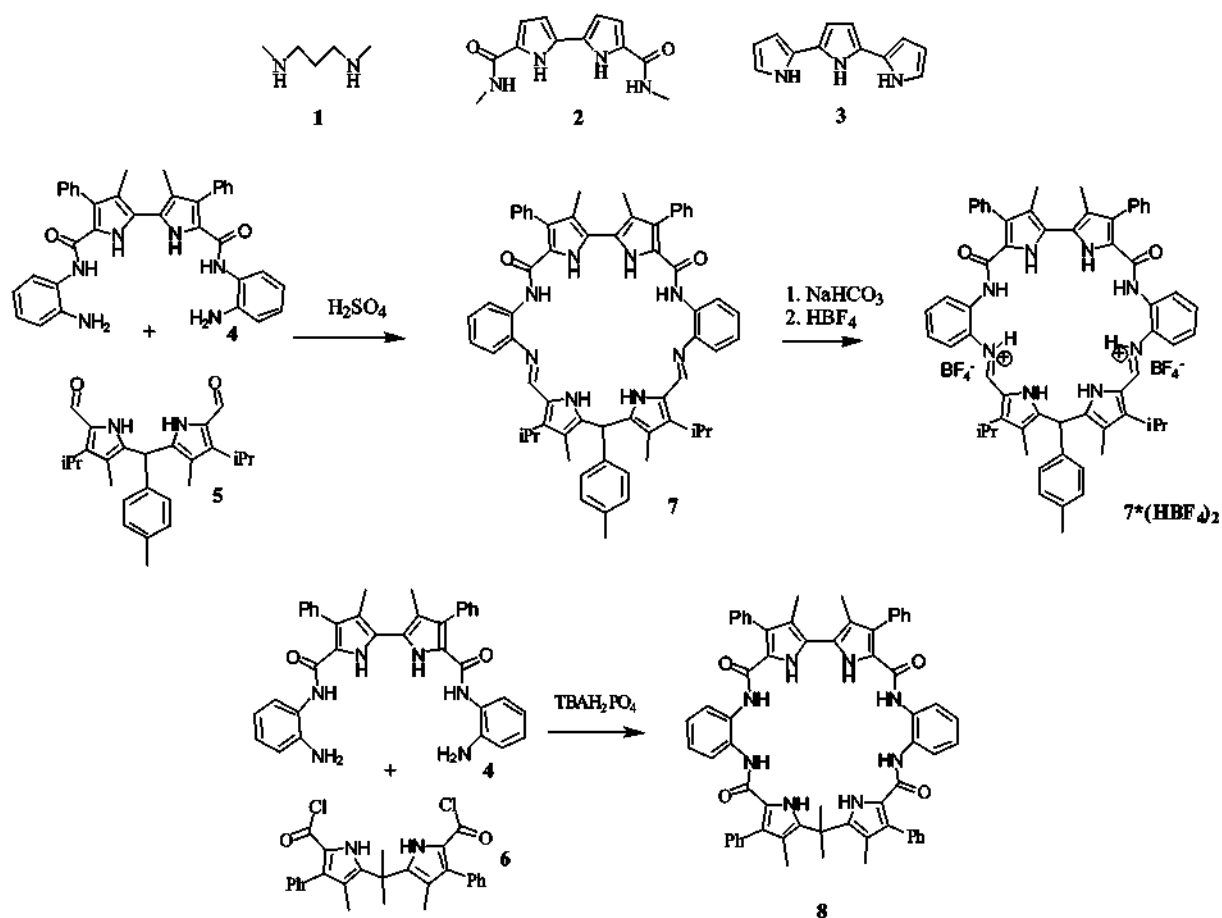


Рис. 2. Схема синтеза лигандов 7, 8 и дипротонированной формы лиганда 7\*(HBF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.  
1-3 – структурные фрагменты для связывания перренат- и пертехнетат-ионов,  
предложенные нами на основе квантовохимических расчетов

Таблица 1

Константы устойчивости комплексов с анионами,  $K_o$  (M<sup>-1</sup>), для лигандов 7 и 8,  
измеренные при 25 °С в соответствующих растворителях  
(ошибка в определении констант не превышает 10 %)

Анион Рецептор	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	H <sub>3</sub> CCOO <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	F <sup>-</sup>	ReO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
7 в DMSO	217000	136000	92000	–	195000	–	112000	535000
8 в MeCN	360000	2700000	2400000	9000	32000	–	–	124000

весьма устойчивые комплексы хозяин-гость в стехиометрии 1:1 за счет образующихся водородных связей со значениями констант устойчивости, достигающими  $K_a = 10^7 \text{ M}^{-1}$ . При этом исследуемые лиганды прочно связывают нерадиоактивный аналог пертехнетат-иона – перренат-ион,  $\text{ReO}_4^-$ , с высокими константами устойчивости комплекса  $K_a = 10^5 \text{ M}^{-1}$ , что подтвердило наши предварительные теоретические расчеты. Интересным результатом является тот факт, что лиганд 7 связывает перренат-ион даже в нейтральной форме. Следовательно, 7 является первым нейтральным (незаряженным) рецептором на перренат-ион из известных в литературе.

На втором этапе был проведен выбор наиболее эффективного комплексообразователя для связывания  $\text{TcO}_4^-$ . Для этого была изучена экстракция водного раствора  $\text{Tc(VII)} 10^{-5} \text{ M}$  (в виде пертехнетата аммония) растворами лигандов 7,  $7 \cdot (\text{HBF}_4)_2$ , 8 в дихлорэтаноле  $10^{-3} \text{ M}$  с различными величинами pH от 0 (1 M  $\text{HNO}_3$ ) до pH 13 (0,1 M  $\text{NaOH}$ ).

В ходе эксперимента был обнаружен неожиданный факт, что незаряженные лиганды 7 и 8, несмотря на высокую селективность к перренат-иону – аналогу пертехнетат-иона, не экстрагируют технеций (VII) во всем исследуемом интервале pH от 0 до 13. Можно сделать предположение, что, несмотря на близкое химическое родство  $\text{ReO}_4^-$  и  $\text{TcO}_4^-$ , перренат-ионы не являются прямыми структурными аналогами пертехнетат-ионов вследствие различия их ионных потенциалов и кристаллохимического объема аниона.

По данным экстракционных экспериментов только лиганд 7 ( $\text{HBF}_4$ )<sub>2</sub> способен экстрагировать пертехнетат-ион в пределах pH от 4 до 6 из водного раствора с высокими степенями экстракции 80 %. При меньших pH от 0 до 4 степень экстракции исследуемого аниона находится в интервале от 20 до 80 %, соответственно. Увеличение pH от 6 до 8 приводит к практически линейному падению степени экстракции от 80 % до 0 %, соответственно (рис. 3). Мы предполагаем, что при  $\text{pH} > 8$  эффективность экстракции быстро

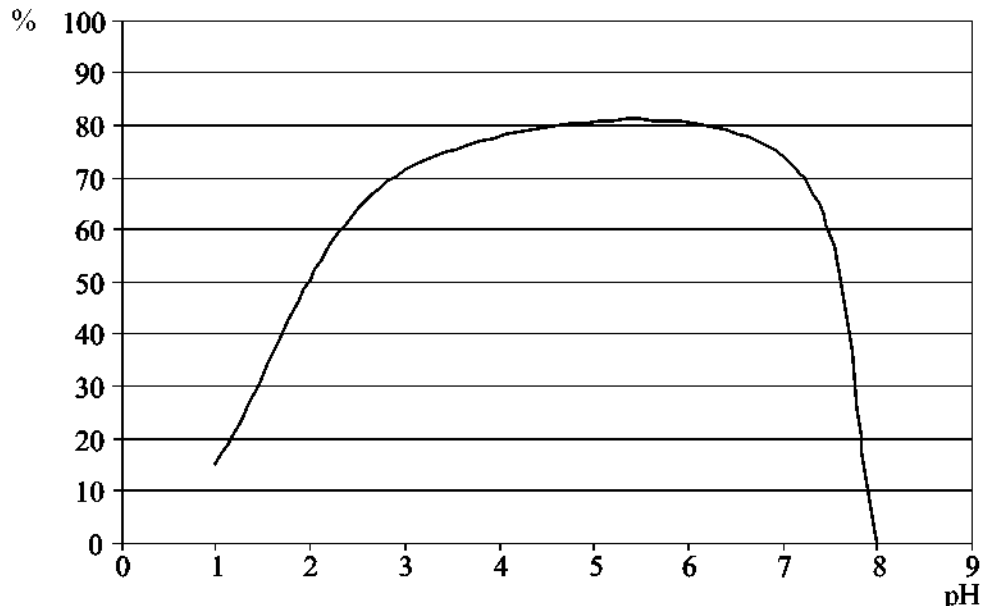


Рис. 3. Зависимости коэффициента распределения  $\text{Tc(VII)}$  при экстракции лигандом  $7 \cdot (\text{HBF}_4)_2$  из водных растворов в зависимости от величин pH

падает, так как происходит нейтрализация заряда на лиганде, тем самым ухудшается его сродство к аниону и скорость межфазного переноса через раздел вода-дихлорэтан. С другой стороны при  $\text{pH} < 4$  наблюдается также падение значения экстракции, что, скорее всего, связано с малой устойчивостью ионных связей в сильнокислых средах.

На третьем этапе мы исследовали способность нового лиганда экстрагировать пертехнетат-ион в органическую фазу в присутствии большого количества наиболее конкурирующих ионов. Для этого мы выбрали два типа ионов: 1) гидрофильный сульфат-ион, который по данным УФ титрования хорошо связывается обоими лигандами, и 2) гидрофобный перхлорат-ион, который по химическим свойствам близок к пертехнетату. Экстракцию технеция (водный раствор  $10^{-5}$  М,  $\text{pH}$  7,  $10^{-4}$  М сульфата или перхлората натрия) проводили раствором лиганда в дихлорэтаноле ( $10^{-3}$  М). При этом эффективность экстракции технеция понизилась в случае добавления в водный раствор сульфата и перхлората до 8 % и 14 %, соответственно.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате систематического изучения комплексообразующих свойств макроциклических лигандов с различными типами координационных узлов  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{NH}^+$  и  $\text{CO}-\text{NH}$  разработаны лиганды, способные образовывать прочные комплексы с пертехнетат- и пертехнетат-ионами с  $K_a = 10^5 \text{ M}^{-1}$ . Показано, что тетрафторборатная соль лиганда 7 способна эффективно экстрагировать пертехнетат-ион из водного раствора в раствор лиганда в дихлорэтаноле даже в присутствии избытка конкурирующих сульфат- и перхлорат-ионов. Обнаружение нами свойство лигандов проявлять сродство к большим тетраэдрическим анионам, таким, как перренат и пертехнетат-ионы, открывает новые перспективы использования методов синтеза селективных лигандов для нужд ядерной промышленности, аналитической химии и медицины. Уже ведутся исследования по оптимизации свойств лигандов таких, как: растворимость в воде, селективность, эффективность связывания, подача аналитического сигнала – для прикладных задач. Введение в структуру рецептора функци-

ональных заместителей позволяет это сделать. Также ведутся исследования по внедрению в структуру рецепторов заряженных групп: гуанидиниевых, имидазолиниевых и аммониевых, которые в совокупности с мощными NH-донорами амидных фрагментов позволят значительно улучшить эксплуатационные свойства лигандов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Н.Н., Тананаев И.Г., Ровный С.И., Мясоедов Б.Ф. // Успехи химии. – 2003. – Т. 72. – № 2. – С. 115–136.
2. Ровный С.И., Иванов И.А., Стукалов П.М. и др. Загрязнение подземных вод технецием-99 в районе размещения водоемов-хранилищ жидких радиоактивных отходов озера Карачай и Старое Болото // Вопросы радиационной безопасности. – 2007. – № 3. – С. 17–28.
3. J.L. Sessler, P.A. Gale and W.S. Cho. Anion Receptor Chemistry, (Monographs in Supramolecular Chemistry) / Ed. J.F. Stoddart // Royal Society of Chemistry, Cambridge. – 2006.
4. H. Stephan, H. Spies, B. Johannsen et al. // Chem. Commun. – 1999. – P. 1875–1876.
5. D. Farrell, K. Gloe, G. Goretzki et al. // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 2003. – P. 1961–1968.
6. J.L. Atwood, K.T. Holman and J.W. Steed // Chem. Commun. – 1996. – P. 1401–1407.
7. Мустафина А.Р., Прибылова Г.А., Соловьева С.Е. и др. Комплексообразование трансурано-вых элементов и технеция с каликсаренами в водноорганических системах // Сборник тезисов Всероссийской конференции по радиохимии “Радиохимия-2003”. г. Озерск, 21–24 октября 2003 г. – С. 76–77.
8. Антипин И.С., Соловьева С.Е., Стойков И.И. и др. Экстракция технеция(VII) тетракетонами и тетраэфирами каликс[4]аренами из кислых и щелочных сред // Тезисы докладов XIII Российской конференции по экстракции. Москва, 19–24 сентября 2004 г. – Ч. I. – С. 104.
9. Антипин И.С., Тананаев И.Г., Коновалов А.И. Экстракция технеция (VII) функционализированными по нижнему ободу (тиа)каликс[4]аренами, содержащими карбонильные группы // Журнал Рос. Хим. Об-ва им. Д.И. Менделеева. – 2005. – Т. XLIX. – № 2. – С. 86–96.

10. Попова Н.Н., Жаркова Т.Н., Тананаев И.Г. и др. Сорбционное концентрирование технеция (VII) природными и синтетическими материалами из растворов различного состава // Тезисы докладов. 5-ая Российская конференции по радиохимии "Радиохимия-2006". Дубна, 23-27 октября 2006 г. – С. 124.
11. J.L. Sessler, G.D. Pantos, E.A. Katayev, Y.A. Ustynyuk // *Chem. Commun.* – 2004. – P. 1276.
12. E.K. Katayev, N.V. Boev, V.N. Khrustalev et al. Bipyrrrole- and dipyrromethane-based amido-imine hybrid macrocycles. New receptors for oxoanions // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 2886–2896.
13. G.V. Kolesnikov, E.N. Mishkovskaya, Y.A. Ustynyuk et al. Bipyrrrole based ligands for binding and extraction of pertechnetate anion // *XI<sup>th</sup> International Seminar on Inclusion Compounds ISIC-11, Kiyv, Ukraine, 2007.* – P. 139.
14. E.A. Katayev, P. Melfi, N.V. Boev et al. Binding of perrhenate and pertechnetate anions by bipyrrrole based receptors // *2<sup>nd</sup> International Symposium on Macrocyclic and Supramoleculr Chemistry, Salicche Terme (Pavia), Italy, 2007.* – P. PSA85.
15. G.V. Kolesnikov, E.N. Mishkovskaya, N.V. Boev et al. Hybrid macrocycles as effective receptors for perrhenate and pertechnetate anions // *XVIII Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, Moscow, 2007.* – P. 288.