

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

CpFe(CO)₂(η¹-CH₂CHCHCN)與 bpzaMo(CO)₂(η³-allyl)錯合
物的合成

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：90-AC-09

執行期間：90年1月1日至90年12月31日

計畫主持人：汪文忠副教授

共同主持人：

計畫參與人員：

執行單位：醫藥化學系

中華民國 91 年 2 月 27 日

CpFe(CO)₂(η¹-CH₂CHCHCN)與 bpzaMo(CO)₂(η³-allyl) 錯合物的合成

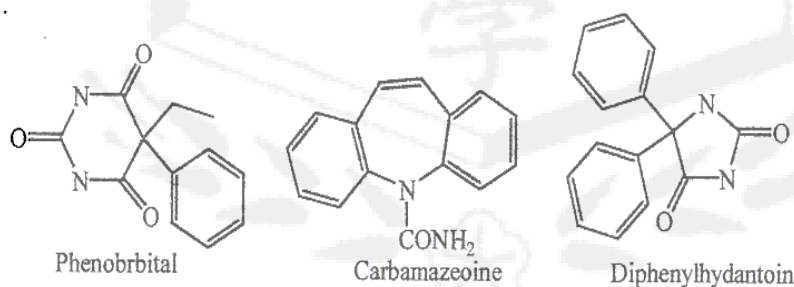
汪文忠 嘉南藥理科技大學醫藥化學系

摘要：[CpFe(CO)₂]₂ 與 Na/Hg 在 THF 反應後加入 ClCH₂CHCHCN 進行親核反應可得 CpFe(CO)₂(η¹-CH₂CHCHCN)化合物 a，將 Mo(CO)₃(AN₃)與 bpza 反應後加入 allyl Br 可得 bpzaMo(CO)₂(η³-allyl)化合物 b。

關鍵字：bpza, CMIA

一、前言：

有機金屬羰基化合物具有 M(CO)_x 部份，其中 M-C≡O 的 IR 吸收位置介於 1800~2200cm⁻¹ 之間，且具有強烈吸收，不易與其他有機化合物 IR 吸收位置重疊，因此最近常被應用於免疫分析上⁽¹⁻⁴⁾，稱為 Carbonyl Metallo Immuno Assay，簡稱 CMIA，這種方法可廣泛應用於酵素、蛋白質的免疫分析上，例如將幾種抗癲癇藥物標準品，Phenobarbital(PB)，Carbamazepine(CBI)，Diphenylhydantoin(DPH)等藥物與具有 M(CO)_x 的錯合物相結合⁽⁵⁾如圖(一)，將它注入動物體內，經一段時間後將血液抽出分析。此具有 CO 的金屬錯合物經實驗證實它在動物體內是一良好的 tracers，能穩定的存在動物血液(PH=7.4)中，具有特殊不被干擾的吸收位置(1800~2200cm⁻¹)；可定量分析至 picomole(10⁻¹³)~femtomole(10⁻¹²)的範圍；因此筆者一開始選用 CpFe(CO)₂(η¹-CH₂CHCHCN)化合物，希望將其 CN 官能基轉換成酸根，再與胺基酸接，進一步利用於免疫分析上。



The three antiepileptic drugs

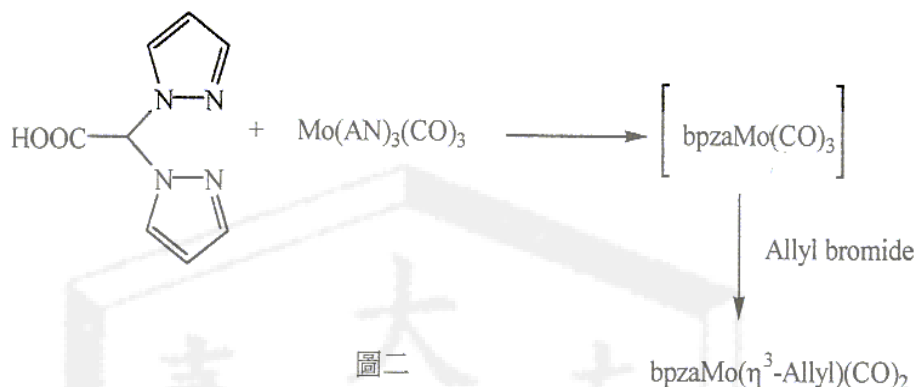
Infrared characteristics of the metal carbonyl complexes in the ν(CO) region

Metal carbonyl complex	ν(CO) (cm ⁻¹)	Molar extinction coefficient	Minimum quantity detectable (pmol)
<p>CO-NH-(CH₂)₂NH-CO-(CH₂)₂C≡CH Co₂(CO)₈</p>	A 2095, 2058, 2032	3355	0.2
<p>C₂H₅ Mn(CO)₃</p>	B 2033, 1958	1212	0.6
<p>(CH₂)₂CO₂(CH₂)₂ Cr(CO)₃</p>	C 1973, 1899	1542	2

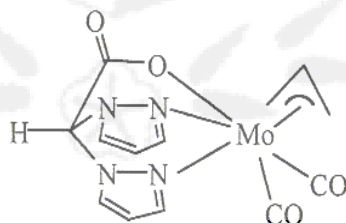
二、結果與討論：

取 $[\text{CpFe}(\text{CO})_2]_2$ 與 Na/Hg 在 THF 中， N_2 下反應 6 小時得一黃色溶液，將此溶液轉移至另一燒瓶中， 0°C 下加入 $\text{ClCH}_2\text{CHCHCN}$ 反應 8 小時，抽乾經矽膠管柱分析 $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexane} = 1/2$ 沖提，抽乾得一黃色固體，IR(THF)光譜中， $\nu_{(\text{CO})}$ 1950(s),2015(s), $\nu_{(\text{CN})}$ 2210(m)，測 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 時，由於 Fe 的磁性使得 NMR 光譜各個吸收峰都非常 broad，雖經養晶，再純化晶形仍很差，NMR 光譜仍無法改善，故而改用另一配位基 bpza⁽⁶⁾，希望藉由 bpza 上的酸根來反應。

將 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 在 acetonitrile 下迴流 16 小時可得 $\text{Mo}(\text{AN})_3(\text{CO})_3$ ，再加入 bpza 反應，6 小時後加入 allyl Bromide 反應如圖二，抽乾經矽膠填充管柱分離以 $\text{EtOH}/\text{EA} = 1/4$ 沖提，得一黃色固體，產率 90%。



從 IR 光譜中發現金屬上 CO 吸收峰由原來一粗一細 ($\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{AN})_3$) 變成兩根一樣尖銳的強吸收 $1800(\text{s}), 1950(\text{s})\text{cm}^{-1}$ ，另外 1655 cm^{-1} 乃是 bpza 上 -COO- 的吸收，而 $^1\text{H-NMR}$ 中 allyl 上 H 的吸收峰出現在 1.47 雙重峰，3.64 多重峰，面積比為 2:3，bpza 上 pyrazole 吸收峰在 6.50 三重峰，8.08(br),8.36 雙重峰，面積比為 2:2:2，而 -CHCOO- 上 H 出現在 6.71，面積為 1，所以結構 bpza 是以 N,N,O 接上金屬，而非筆者所預測的以 (N,N) 接，其結構如下：



三、結論：

化合物 $\text{CpFe}(\text{CO})_2(\eta^1\text{-CH}_2\text{CHCHCN})$ 因其 NMR 難以分析，故改用 bpza 做配位基與 $\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{AN})_3$ 及 allyl Bromide 反應，得 $\text{bpza Mo}(\eta^3\text{-allyl})(\text{CO})_2$ 化合物，其中 bpza 是以 (N,N,O) 來與金屬 Mo 配位，如此仍無法得到 free 的酸根來與胺基酸反應，因此如要得到 free 的酸官能基，仍須回到合成 $\text{CpMo}(\text{CO})_2(\eta^3\text{-CH}_2\text{CHCHCN})$ 中，利用 CN 官能基來轉換。

感謝嘉南科技大學提供經費、設備，使研究得以順利進行。

四、實驗：

以下反應皆在氮氣下底下進行，溶劑需先乾燥去水，在氮氣下底下蒸出來使用。乾燥方法如下(溶劑/乾燥劑)：二氯甲烷/ CaH_2 ；乙醚/ CaH_2 ；THF/ Na-benzophenone ；正己烷/ CaCl_2 。

配位基 Bis(pyrazol-1-yl)acetic acid (bpza) 之合成：

取 Dibromoacetic acid(8.71g, 40.00mmole), pyrazole(5.45g, 80.00mmole), KOH (8.70g, 155.5 mmole), K_2CO_3 (20.90g, 151.22mmole) and benzyltriethylammonium chloride 1.00g 溶於 tetrahydrofuran (THF) 240ml 中，置入 250ml 圓底燒瓶中，加熱迴流 5-6 小時。靜置冷卻後，將它進行迴轉濃縮至快乾，加入 150ml 水溶液混合均勻，再加入 HCl 進行中和反應使 PH

值調整至 7。中和後的溶液加入乙醚 (150ml/兩次)萃取，水層再加入 HCl 進一步酸化，使 PH 值調整至 1-2。再加入乙醚(150ml/六次)萃取，將乙醚層加入適當的無水 MgSO₄ 去除水分，再進行過濾後，濃縮，得到白色粉末的 bpza 化合物，抽乾秤重得白色粉末固體 5.20 克產率 67.24%。¹H-NMR(200Mz d⁶-aceton), (ppm)pyrazole-H: 6.32(dd; J=1.4Hz; 2.4 Hz, 2H) 7.54 (d; 2H), 7.96 (d, 2H), 7.42(s, 1H); IR(THF) ν_{CO} 。

(1)有機金屬[CpFe(CO)₂(η^1 -CH₂CHCHCN)]化合物之合成:

取[CpFe(CO)₂]₂(2.98g, 0.01mmol)與 Na/Hg 在 THF 下反應 6 小時，將溶液轉移至另一燒瓶中，0⁰C 下加入 Cl CH₂CHCHCN(1.84g, 0.02mmol) 反應 8 小時抽乾，以矽膠填充管柱 EtOH/ether(1/3) 沖得黃色液體，抽乾秤重得黃色固體 2.21 克產率 60.5%。IR(THF) ν_{CO} 1950(s), 2015(s), $\nu_{(CN)}$ 2210(m)

(2)有機金屬[(bpza)Mo(CO)₂(η^3 -allyl)]化合物之合成:

取 Mo(CO)₆ (1.00g, 3.79mmole)溶於 acetonitrile 40ml 置入 150ml 雙頸燒瓶中，加熱迴流 24 小時。靜置冷卻後，加入 bpza (0.75g, 3.79mmole)攪拌 12 小時見黃色沈澱物產生，再加入 3-Brom-1-propen (0.4583g, 3.79mmole)攪拌 6 小時溶液呈現暗黃色。將它濃縮至快乾再加入 20ml 二氯甲烷溶解後，繼續用(200ml/5 次)水進行萃取，收集有機層，將它抽乾。以矽膠填充管柱 EtOH/EA (1/4)沖得黃色液體，抽乾秤重得黃色固體 0.93 克產率 90.1%。¹H-NMR (d₃-acetonitrile)(CD₃CN, 200Mz)(ppm) 1.47(d, J=9.4, 2H); 3.64(m, 3H), 6.50(t, J=2.6Hz, 2H), 6.71(s, 1H); 8.08(br, 2H), 8.36(d, 2H); IR(nujol) ν_{CO} (cm⁻¹), 1950, 1861, 1655。

五、參考資料:

- [1]. A. Varene, A. Vessieres, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, *J. Immunological Methods* 186 (1995) 195
- [2]. A. Tuozi, C. L. Sterzo, A. Sperandio, G. Bocelli, *Tetrahedron* 55 (1999) 461
- [3]. A. Vessieres, M. Salmain, P. Brossier, G. Jaouen, *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 21 (1999) 625
- [4]. B. Caro, F. L. Guen-Robin, M. Salmain, G. Jaouen *Tetrahedron* 56 (2000) 257
- [5]. M. Salmain, A. Vessieres, A. Vessieres, P. Brossier, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 589 (1999) 92
- [6]. N. Burzlaff, I. Hegelmann, B. Weibert, *J. Organomet. Chem.* 626 (2001) 16