

Гетерогенный каталитический синтез меченных изотопами водорода органических соединений без участия растворителей

© В. П. Шевченко*, И. Ю. Нагаев, Н. Ф. Мясоедов

Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Москва, пл. Курчатова, д. 2; * e-mail: nagaev@img.ras.ru

Получено 20.03.2017

УДК 546.100.02.3:547.15/17

Описан твердофазный метод гидрогенолиза, гидрирования и изотопного обмена. Показаны возможности твердофазного метода для введения дейтериевой или тритиевой метки в органические соединения. Рассмотрено влияние условий реакций на выход меченых препаратов и степень включения изотопа водорода в них. Сделана попытка объяснить полученные данные процессами, происходящими в системе изотоп водорода–катализатор–носитель–исходное соединение.

Ключевые слова: введение дейтерия или трития без использования растворителя, гидрогенолиз, гидрирование, изотопный обмен, спилловер водорода.

I. Введение

Твердофазные синтезы или синтезы без растворителей (ТФС) в органической химии хорошо известны [1]. Их используют для получения разнообразных органических соединений. В рамках данной работы этот метод использовали для синтеза органических соединений, меченных изотопами водорода. Кроме того, методом ТФС можно получить предшественники, при восстановлении или дегалогенировании которых газообразными изотопами водорода образуются меченые препараты.

Например, методом ТФС можно получить 2,4,6-трибром-3,5-диметилфенол из 3,5-диметилфенола реакцией с *N*-бромсукцинимидом. При этом оказывается, что бромирование *N*-бромсукцинимидом значительно эффективнее проходит в твердой фазе, чем в растворе, когда преимущественно образуются моно- и дибромпроизводные. Очевидно, что при дебромировании тритием трибромзамещенного фенола будет получен препарат с более высокой молярной радиоактивностью, чем при дебромировании моно- и дибромпроизводных. Окислением вторичных спиртов до кетонов можно синтезировать предшественники, восстановление которых газообразным тритием приводит к получению меченых препаратов. Например, ненасыщенные предшественники можно получать с использованием диацетата иодбензола на Al_2O_3 [1], MnO_2 на силикагеле [1], CrO_3 на Al_2O_3 [1]. Твердофазными реакциями можно синтезировать соединения, содержащие дополнительные двойные связи [1–3].

Особым случаем твердофазных реакций считают реакции, в которых один из компонентов присутствует в газовой фазе. Например, при обработке коричной кислоты газообразным бромом молекулы Br_2 могут перемещаться в объеме коричной кислоты и легко взаимодействовать с ее двойными связями, что невозможно, когда оба компонента нелетучи. Проблемы, связанные с такого рода реакциями, а именно

с введением изотопов водорода, находящихся в газообразном состоянии, в органические соединения, находящиеся в твердом состоянии, без использования растворителя, обсуждаются в настоящей работе.

Первым методом введения трития в органические соединения без использования растворителей можно считать метод Вильцбаха. При использовании этого метода препарат выдерживают в атмосфере газообразного трития несколько дней или недель. Возможность введения метки этим методом связывают с образованием атомарного трития за счет возбуждения и ионизации молекул трития либо за счет превращения молекулы газообразного трития в пару ($^3\text{H}^3\text{He}$), также с тем, что газообразный тритий может реагировать с возбужденными или ионизированными облучением молекулами вещества [4]. Использование этого метода оказалось ограниченным, так как молярные радиоактивности получаемых препаратов обычно не превышают 0.1–10 мКи/ммоль.

Предпринимались попытки усовершенствовать метод, т.е. повысить эффективность изотопного обмена бомбардировкой ионами трития органических соединений [5], пропусканием электрического [6] или микроволнового [7] разряда через газообразный тритий, облучением ртутной [8, 9] или УФ лампой [10–12], γ - и рентгеновскими лучами [6, 13], а также за счет ионизации газообразного трития на раскаленной металлической нити [14]. Молярная радиоактивность меченых препаратов, полученных этими модифицированными методиками, иногда возрастала значительно, например, молярная радиоактивность бензойной кислоты при использовании электроразряда повысилась более чем в семь раз, но эти величины все равно значительно уступали требованиям, которые предъявлялись к препаратам, используемым для биологических исследований.

Проблему получения высокомеченных соединений удалось решить, используя для введения изотопной метки принципиально новый подход, предложенный в конце 1960-х гг. [15]. К успеху привела обра-

ботка препаратов, нанесенных на катализатор, газообразным тритием при нагревании. Высушенную смесь катализатора с веществом оказалось возможным нагреть в атмосфере трития или дейтерия до температуры, при которой тритий или дейтерий эффективно включался в молекулы органического соединения.

Реакции в твердой фазе, когда один из компонентов присутствует в газовой фазе, имеют свою специфику. Так, в отличие от классических топохимических реакций в этом случае газообразный компонент может взаимодействовать с твердым реагентом как в виде активированных частиц,двигающихся по поверхности твердого тела, так и непосредственно из газовой фазы, т.е. активированные частицы могут создавать условия для взаимодействия молекул летучего компонента из газовой фазы с тем или иным фрагментом молекулы органического соединения [16–20].

Так, оказалось, что на носителе, насыщенном активированными частицами водорода, достаточно долго сохранялась способность к реакциям гидрогенизации и гидрогенолиза в атмосфере водорода. Эксперимент проводили следующим образом. В атмосфере водорода нагревали $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ или $\text{Ni}/\text{Al}_2\text{O}_3$, которые контактировали с носителем (SiO_2 или Al_2O_3) через пористую перегородку, затем катализатор из зоны инициирования активированных частиц водорода удаляли. В реакционную ампулу вносили этилен, ацетилен, бензол или кумол. При этом оказалось, что эти соединения реагируют с молекулярным водородом. В реакционной смеси присутствовали продукты гидрирования этилена, ацетилена, бензола, а также крекинга кумола. При этом молекулярный водород сам по себе не взаимодействует с данными соединениями в присутствии указанных носителей.

Следовательно, целесообразно рассматривать получение меченных тритием органических соединений с использованием гетерогенных катализаторов без участия растворителей как специфический случай использования твердофазных реакций. Целью данной работы будет выявление этой специфики и демонстрация эффективности использования этого метода для получения меченых препаратов.

II. Получение меченных тритием органических соединений методом ТФС

Изучению реакций органических соединений с водородом посвящены многочисленные работы. Как показал мониторинг методов синтеза меченных тритием препаратов [21], около 50% этой продукции получают с использованием газообразного трития или меченых реагентов, в которые вводили метку в присутствии газообразного трития. Поэтому именно на эти реакции обращено основное внимание в данном обзоре.

Для того чтобы показать эффективность ТФС при

получении меченных тритием органических соединений и продемонстрировать его специфику, нужно оптимизировать большое количество варьируемых параметров (давление, температура, время реакции, отношение соединение/катализатор, содержание металла в нанесенном катализаторе, удельную площадь носителя, дисперсность металла и т.д.). Поэтому исследование механизма и построение модели процесса не только представляло теоретический интерес, но и являлось необходимым этапом в работе по практическому применению ТФС.

II.1. Основные сведения о спилловере водорода

Фундаментальные представления, связанные с введением изотопов водорода в органические соединения, основаны на возможности перетекания при гетерогенном катализе активированных частиц водорода с одной фазы на другую, на которой в условиях проведения эксперимента эти частицы не образуются [22]. В большинстве описанных в литературе случаев условия проведения ТФС очень жесткие. Как правило, эти реакции проводят при температурах выше 200°C (при 300 , 500°C и выше), что для большинства сложных биологически активных веществ недопустимо. Поэтому имеющиеся в литературе данные по природе активированных частиц водорода и выводы о процессах, связанных со спилловером водорода на носителях, в случае введения изотопов водорода в биологически активные соединения нуждаются в существенной корректировке.

Из литературных данных следует, что активность металлов-катализаторов в реакциях изотопного обмена уменьшается в ряду $\text{Pt} > \text{Pd} > \text{Ni}$ [23, 24]. Диссоциированный на платине водород мигрирует на носитель, где устанавливается динамическое равновесие между атомарной и протонированной формой водорода [25, 26]. Имеются данные о количестве активных частиц, которое (например, на силикагеле) оценивается величиной порядка 10^{12} на грамм [16–18].

Акцепторами водорода могут быть гидроксигруппы, оксиды, углерод [27]. Так, методами ИК спектроскопии с Фурье-преобразованием обнаружен изотопный обмен между дейтерием и НО-группами цеолита Y [28]. В работе [29] показано, что НО-группы носителя в условиях гидрирования обмениваются с тритием. Отмечено [30, 31], что при взаимодействии спилловер-частиц с CH_3O -фрагментами молекул субстрата образуются $-\text{OH}$ и CH_4 .

Для определения коэффициентов диффузии водорода применяли методы температурно-программированной десорбции (ТПД) [32], адсорбционные [33] и электронно-микроскопические методы [34], а также ЯМР [35, 36].

Работы, проведенные в 1984–1986-х гг., впервые

показали, что эффективность введения тритиевой метки связана с феноменом спилловера водорода [37–39]. В этих работах показано, что метод получения меченых препаратов, предложенный в 1967 г. [15], основан на уникальных свойствах активированного водорода, установленных в 1978 г. в ходе исследования спилловера дейтерия в реакции изотопного гетеромолекулярного обмена водорода на платино-цеолитных катализаторах [40]. А именно, активированный водород имеет высокую подвижность на неорганических носителях и способен перетекать с одной фазы на другую.

В литературе имеются данные в пользу как атомарной, так и протонной природы частиц спилловера. Большинство авторов в настоящее время придерживается мнения, что в спилловере участвуют атомы водорода [41–43]. По общему мнению, первой стадией процесса является гомолитический разрыв связи H–H на металле (инициаторе спилловера водорода), независимо от участия в спилловере атомов водорода или протонов. При этом лимитирующей спилловер стадией может быть либо поверхностная диффузия на носителе, либо перенос частиц с инициатора на носитель. Поскольку энергия активации этих элементарных стадий может быть различной, то при варьировании температуры может изменяться и лимитирующая стадия спилловера водорода [16]. Наиболее распространенным является мнение, что спилловер водорода лимитируется стадией диффузии по поверхности носителя [26].

При температурах около 200°C и выше равновесие между протонированной и атомарной формами водорода сдвигается в сторону последнего. Поэтому заметного участия атомарного трития как одного из компонентов реакции, по-видимому, можно ожидать лишь при высоких температурах. Это связано с тем, что только при высоких температурах реакции радикального отрыва и участие атомарного трития в реакциях, связанных с введением метки в органические соединения, могут конкурировать с рекомбинацией атомарного трития с образованием молекулярного трития.

В работах [20, 44, 45] приводятся доказательства протекания спилловера водорода по протонному механизму. Используя методы температурно-программированного восстановления (ТПВ) и ИК спектроскопии, авторы показали, что сначала водород быстро диссоциирует до атомов, а далее образуются ионы H^+ , диффундирующие в объем субстрата и медленно взаимодействующие с атомами O [46]. В работах [47–49] связывают увеличение электропроводности TiO_2 в атмосфере водорода с диффузией водорода в виде протонов на диоксиде титана. При этом наблюдается сначала рост электропроводности на TiO_2 , связанный с наличием Pt, а затем и на TiO_2 ,

который не находится в контакте с Pt.

О протекании спилловера по протонному механизму свидетельствует и корреляция между скоростью спилловера и протонным сродством промотора [20, 44], который может сольватировать диффундирующий протон: вода \gg метанол $>$ этанол $>$ *n*-пропанол $>$ *n*-бутанол, т.е. в этом случае скорость реакции может определяться скоростью сольватации протона.

Из приведенной информации можно заключить, что тритий может реагировать с субстратом или в атомарном, или в ионном виде. Однако в литературе не рассматриваются возможные результаты взаимодействия сольватированных на поверхности носителя электронов как с газообразным водородом, так и с субстратом. В последнем случае процесс можно интерпретировать и как особый случай электрохимических реакций. Электроны свободно передвигаются по кристаллиту металла-катализатора или по подложке (например, по графиту). Возможно, именно взаимодействием с электронами объясняется исчезновение сигнала ЭПР перилена, адсорбированного на системе Pt/CeY [41], и восстановление Ce^{4+} до Ce^{3+} [50]. Здесь необходимо напомнить, что, как было упомянуто выше [16–19, 26], гидрирование может осуществляться газообразным водородом на центрах, созданных благодаря спилловеру. Вероятно, именно с участием этих электронов становится возможным непосредственное участие 3H_2 в реакциях гидрогенизации и гидрогенолиза.

В обзоре [22] авторы констатировали, что прямые и однозначные спектроскопические данные, подтверждающие, что активными частицами водорода являются H \cdot или H^+ , отсутствуют, а экспериментальное подтверждение обеих точек зрения иногда находят в одних и тех же каталитических системах при одних и тех же условиях реакции. Атомарный водород или протон идентифицируются в зависимости от вида тестирования или выбора спектроскопического метода исследования [51]. Таким образом, природа активированного водорода зависит от физико-химических свойств катализатора. С этой точки зрения сущность спилловера определяется как образование на поверхности носителя адсорбированных доноров электронов. При этом слабехемосорбированный водород ассоциируется как атомарный, а сильнехемосорбированный – как ион водорода. Прямые количественные данные, полученные спектроскопическими методами, не позволяют однозначно определить природу активированных частиц водорода при ТФС. Однако, поскольку эти частицы обладают разными свойствами (ион и радикал), то, изучая продукты реакции и распределение в них метки, можно сделать определенные выводы о природе этих активированных частиц водорода.