

УДК 546.100.02.3:547.15/17

ПОЛУЧЕНИЕ МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЛОКНИСТОГО УГЛЕРОДА В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЯ

В.П. Шевченко*, Г.А. Бадун, И.Ю. Нагаев*, М.Г. Чернышева, К.В. Шевченко*

(кафедра радиохимии, e-mail: badunga@yandex.ru)

Проведено сопоставление результатов введения тритиевой метки в ряд соединений, когда в качестве носителя использовали волокнистый углерод и активированный уголь фирмы "Норит". В результате обнаружено, что при использовании волокнистого углерода существенно увеличивается выход меченых продуктов (в 10-20 раз), а также их молярная радиоактивность (в 1,5-2 раза). С помощью предложенного носителя удалось получить меченные тритием биологически активные соединения диазепам, этomidат, пролин, фенилаланин с молярной радиоактивностью 10-25 Ки/ммоль.

Ключевые слова: тритий, меченые соединения, волокнистый углерод, наноматериалы, спилlover водорода.

В гетерогенных каталитических реакциях с участием водорода нередко наблюдается зависимость каталитической активности от размера частиц носителя [1]. Одной из причин этого является вовлечение в реакцию носителя в результате переноса на него путем спилloverа активированных частиц водорода [2]. Поэтому использование наноматериалов на основе углерода вполне перспективно [3-5]. К ним относятся наноалмазы, фуллерены и нанотрубки [6]. В настоящей работе использовали волокнистый углерод (ВУ) с пространственным строением в виде нанотрубок, обеспечивающим его высокую термодинамическую стабильность и высокий уровень сорбционной способности по отношению к водороду [7-10]. Последнее обстоятельство, очевидно, будет оказывать большое влияние на концентрацию активированных частиц трития непосредственно в зоне реакции.

Данная статья посвящена оптимизации условий введения трития в органические соединения с использованием волокнистого углерода в качестве носителя, а также синтезу меченных тритием аминокислот (фенилаланина и пролина) и лекарственных препаратов: этилового эфира 1-(N-фенил-этил)-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (коммерческое название "этомидат") и 7-хлоро-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-она (коммерческое название "диазепам").

Экспериментальная часть

Необходимые реактивы и метанол (коммерческие препараты) использовали без дополнительной очистки. Катализаторы (5%Pd/C, 5%Pd/CaCO₃, 5%PdO/Al₂O₃, 5%PdO/BaSO₄, катализатор Линдлара) изготовлены фирмой "Fluka" (Швейцария). Углерод, полученный фирмой "Норит" (Нидерланды), имеет следующие характеристики: йодное число 975 г/кг, общая площадь поверхности 1100 м²/г, эффективный размер D_{10} 0,9 мм, pH щелочной. ВУ получен в ВПО "Минеральные удобрения" (Россия) со следующими характеристиками: удельная адсорбционная поверхность 860 м²/г, размер кристаллитов графита 53,0 Å, межплоскостное расстояние 3,394 Å, плотность 3,862 г/см³, йодное число 106,1 г/кг.

Оптимальные условия проведения каталитических реакций отработывали с использованием 1%-й тритий-протиевой смеси по методикам, приведенным в работах [11-14].

Реакции без использования дополнительного носителя

Для проведения реакции без дополнительного носителя упаривали смесь одного из приведенных в табл. 1-3 катализаторов с раствором вещества в метаноле на роторном испарителе с последующим удалением следов растворителя вакуумированием (соот-

*Институт молекулярной генетики РАН, Москва.

ношение катализатор–вещество 10:1). Затем катализатор с адсорбированным на нем веществом перенесли в реакционную ампулу. Далее реакционную ампулу вакуумировали при комнатной температуре и заполняли газообразным тритием до установления давления 300–400 гПа. Реакцию вели при нагревании в течение 5–30 мин. Избыточный тритий удаляли вакуумированием, содержимое ампулы помещали на фильтр и экстрагировали органические вещества метанолом. Тритий, который заменил в органическом соединении подвижные водороды (гидроксильные, карбоксильные и т.д.), удаляли многократным упариванием реакционной массы с метанолом. В результате проведенных действий метка в органическом соединении остается только в стабильных положениях, т.е. тритий связан с атомами углерода ($C-^3H$). Меченый препарат выделяли и анализировали методом ВЭЖХ.

Реакции с использованием дополнительного носителя

Для проведения реакции с использованием дополнительного носителя на первой стадии вещество наносили на С (“Норит”) или ВУ (соотношение углерод–вещество 10:1), как описано выше. Затем механически перетирали в ступке образовавшуюся смесь с одним из приведенных в табл. 1–3 катализатором при соотношении катализатора и смеси углерод–вещество 1:1 и проводили реакцию, как описано выше (условия реакций приведены в табл. 1–3).

Радиоактивность измеряли на сцинтилляционном счетчике “RackBeta 1215” (“LKB”, Финляндия). Для сбора и обработки хроматографических данных использовали систему “МультиХром 1.5” (ЗАО “Амперсэнд”, Россия) на базе IBM PC/AT.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведено сопоставление результатов введения тритиевой метки в фенилаланин при использовании разных катализаторов и носителей: ВУ или углерода (“Норит”).

Как видно из приведенных данных, выходы фенилаланина при использовании ВУ были в 15–20, а молярные радиоактивности в 1,5–2 раза выше, чем при использовании в качестве носителя активированного угля (“Норит”).

При введении тритиевой метки в лекарственный препарат диазепам с применением дополнительного носителя ВУ использование в качестве катализатора 5%-го PdO/BaSO₄ позволяет повысить молярную ра-

диоактивность диазепама почти в шесть раз по сравнению с тем случаем, когда используется катализатор Линдлара (табл. 2). Необходимо отметить, что проведение реакции без носителя, когда диазепам наносился непосредственно на 5%-й PdO/BaSO₄, приводило к полному разрушению субстрата.

Как видно из табл. 2, наибольшее значение относительной молярной радиоактивности (ОМР) диазепама при использовании ВУ достигается при температуре реакционной смеси 160°C. При использовании катализатора Линдлара для получения меченого диазепама с молярной радиоактивностью, близкой молярной радиоактивности диазепама, полученного на ВУ(5% PdO/BaSO₄), необходимо осуществлять реак-

Т а б л и ц а 1

Каталитический изотопный обмен в фенилаланине (время реакции 25 мин при температуре 130°C)

Катализатор	Носитель	Выход, %	ОМР, %
5%-й Pd/C	–	1	–
	С (“Норит”)	<0,1	–
	ВУ	16	100
5%-й Pd/CaCO ₃	С (“Норит”)	2	29
	ВУ	39	44
5%-й PdO/ Al ₂ O ₃	С (“Норит”)	1,5	17
	ВУ	41	35
5%-й PdO/ BaSO ₄	С (“Норит”)	2	22
	ВУ	35	47

Примечание. ОМР – относительная молярная радиоактивность (за 100% принята максимальная молярная радиоактивность в данной серии экспериментов).

Т а б л и ц а 2

Зависимость выхода и молярной радиоактивности диазепама от температуры реакционной смеси для различных носителей

Катализатор	Носитель	Температура, °C	Выход, %	ОМР, %
Катализатор Линдлара	–	160	3	17
		180	2	22
5%-й PdO/BaSO ₄	ВУ	140	9	53
		160	4	100
		180	<1	–

Таблица 3

Молярная радиоактивность и выходы аминокислот, этомидата и диазепама

Соединение	Условия реакции				Выход, %	Молярная радиоактивность, Ки/ммоль
	катализатор	носитель	температура, °С	время, мин		
Диазепам	5%-й PdO/BaSO ₄	ВУ	160	15	4	17
Этоmidат	5%-й PdO/BaSO ₄	ВУ	160	7,5	19	23
Фенилаланин	5%-й Pd/C	–	140	15	10	11
		ВУ	130	25	16	12
Пролин	5%-й PdO/BaSO ₄	ВУ	180	10	19	22

цию при более высоких температурах, что приводит к разрушению препарата.

Полученные закономерности были использованы при введении тритиевой метки в аминокислоты и в лекарственные препараты. В табл. 3 приведены данные по введению радиоактивной метки в ряд соединений при использовании 100%-го трития.

Для диазепама и этомидата не удалось получить высокомеченное соединение исходной структуры без использования ВУ. Выход [³H]-фенилаланина с ВУ оказался на 60% выше, а молярная радиоактивность увеличилась на 16%. При использовании ВУ в качестве носителя при синтезе меченного тритием пролина было получено увеличение молярной радиоактивности почти в полтора раза. Таким образом, использование ВУ позволило значительно повысить выход и молярную радиоактивность меченых соединений.

Причиной того, что даже при использовании ВУ выход [³H]-этомидата был достаточно низок, является высокая способность этомидата подвергаться гидрогенолизу в условиях проведения реакции. Известно, что обработка бензильных производных аминов газообразным тритием на катализаторе является одним из распространенных способов получения свободных аминов [15]. В молекуле этомидата присутствует фрагмент [–NCH(CH₃)C₆H₅], гидрогенолиз которого приводит к образованию C₂H₅C₆H₅. Каким же образом применение в качестве носителя ВУ мо-

жет снижать способность этомидата к гидрогенолизу? Известно, что спилловер атомарного водорода на углероде менее энергетически выгоден, чем спилловер катионов водорода. В пользу последнего свидетельствует компьютерное моделирование процесса спилловера водорода на углероде [16, 17]. Согласно расчетам энергия активации переноса протона между соседними углеродными атомами составляет 15,5 ккал/моль, а при спилловере атомарного водорода эта величина более чем в два раза больше (т.е. при введении метки в органическое соединение по углеродной матрице активированный тритий мигрирует в основном в виде катионов). В этом случае катионы трития будут протонировать азот и кислород в молекуле этомидата, в результате чего вероятность гидрогенолиза связи –⁺N–CH(CH₃)C₆H₅ уменьшается.

Таким образом, в настоящей работе показано, что использование углеродного наноносителя позволяет резко повысить выход меченых тритием органических соединений и открывает широкие перспективы использования гетерогенного катализа для получения новых меченых соединений. Возможно, удастся достигнуть лучших результатов при использовании других катализаторов на основе металлов платиновой группы, которые будут нанесены непосредственно на углеродные наноматериалы. Дальнейшие исследования будут направлены на развитие данной концепции.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 08-03-00347), программы фундаментальных исследований президиума РАН “Молекулярная и клеточная биология” и гранта Научные школы № НШ-2150.2003.4 под руководством академика Н.Ф. Мясоедова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boudart M. // Adv.Catal. 1969. **20**. P. 153.
2. Розанов В.В., Крылов О.В. // Усп. хим. 1997. **66**. С. 117.
3. Reddy A.L.M., Ramaprabhu S. // Int. J. Hydrogen Energy. 2007. **32**. P. 3998.
4. O'Connell M.J., Bachilo S.M., Huffman C.B., Moore V.C., Strano M.S., Haroz E.H., Rialon K.L., Boul P.J., Noon W.H., Kittrell C., Ma J., Hauge R.H., Weisman R.B., Smalley R.E. // Science. 2002. **297**. P. 593.
5. Karousis N., Tsotsou G.-E., Evangelista F., Rudolf P., Ragoussis N., Tagmatarchis N. // J. Phys. Chem. C. 2008. **112**. P. 13463.
6. Maute M.S., Elimelech M. // Environmental Sci. Tech. 2008. **42**. P. 5843.
7. Lueking A.D., Yang R.T., Rodriguez N.M., Baker R.T.K. // Langmuir. 2004. **20**. P. 714.
8. Yang F.H., Lachawiec A.J., Jr., Yang R.T. // J. Phys. Chem. B. 2006. **110**. P. 6236.
9. Lueking A.D., Yang R.T. // J. Catalysis 2002. **206**. P. 165.
10. Hitoshi N., Tomoyuki Y., Yosuke O., Makoto Y., Junichi I., Masatoshi Y. // Analytica Chimica Acta. 1997. **344**. P. 233.
11. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. Меченные тритием липофильные соединения. М., 2003.
12. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Алфеева Л.Ю., Андреева Л.А., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2006. **48**. № 3. С. 267.
13. Шевченко В.П., Фараджева С.В., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 1998. **40**. С. 84.
14. Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Галахова Т.Н., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф., Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Щелкунова Т.А. // Изв. АН. Сер. химич. 1997. № 8. С. 1532.
15. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. М., 1973.
16. Fleisch T., Aberman R. // J. Catal. 1977. **50**. P. 268.
17. Борисов Ю.А., Золотарев Ю.А., Ласкерев Е.В., Мясоедов Н.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 1997 № 3. С. 407.

Поступила в редакцию 22.04.09

SYNTHESIS OF TRITIUM LABELED COMPOUNDS USING FIBROID CARBON CARRIER

V.P. Shevchenko, G.A. Badun, I.Yu. Nagayev, M.G. Chernyshiova, V.V. Shevchenko

(Division of Radiochemistry)

The results of tritium labeling of organic compounds by solid phase catalysis using multi-walls carbon nanotubes were compared with one obtained by using activated carbon purchased from "Norit". It was found that utilization of multi-walls carbon nanotubes lead to considerable growth of the yield (10–20 times) and molar radioactivity (1.5–2 times) of labeled compounds. Using such carrier it became possible to obtain tritium labeled biological active compound like diazepam, etomidat, proline, phenylalanine with molar radioactivity 10–25 Ci/mmol.

Key words: tritium, labeled compounds, carbon nanofibers, nanomaterials, hydrogen spillover.

Сведения об авторах: Шевченко Валерий Павлович – вед. науч. сотр. Института молекулярной генетики РАН, докт. хим. наук (nagaev@img.gas.ru); Бадун Геннадий Александрович – доцент кафедры радиохимии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (badunga@yandex.ru); Нагаев Игорь Юлианович – ст. науч. сотр. Института молекулярной генетики РАН, канд. хим. наук (nagaev@img.gas.ru); Чернышева Мария Григорьевна – ст. науч. сотр. кафедры радиохимии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (masha.chernysheva@gmail.com); Шевченко Константин Валерьевич – науч. сотр. Института молекулярной генетики РАН, канд. хим. наук (ATCarma@mail.ru).