

УДК 544.476.4:544.412.3:544.15

ТВЁРДОФАЗНЫЙ КАТАЛИТИЧЕСКИЙ ИЗОТОПНЫЙ ОБМЕН
ВОДОРОДА НА ДЕЙТЕРИЙ В ЦИКЛОПРОЛИЛГЛИЦИНЕА. К. Дадаян^{1,*}, Ю. А. Борисов², Э. В. Бочаров^{3,4,5}, Ю. А. Золотарев¹,
И. Ю. Нагаев¹, академик РАН Н. Ф. Мясоедов¹

Поступило 07.08.2018 г.

Экспериментально и с помощью теории функционала энергии от электронной плотности (DFT) исследовано взаимодействие между спилловер-водородом (СВ) и циклопролилглицином (сРГ) в высокотемпературном твёрдофазном каталитическом изотопном обмене водорода (ВТКИО). С использованием спектроскопии ЯМР и масс-спектроскопии показано, что наблюдается высокая региоселективность и стереоселективность реакции СВ с фрагментами сРГ. Наиболее реакционноспособным при ВТКИО является Gly-фрагмент, для которого показана высокая стереоселективность замещения водорода на дейтерий.

Ключевые слова: квантово-химический расчет, метод DFT B3LYP/6-31G*, энергия активации, изотопный обмен водорода, спилловер водорода.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524843307-311>

В гетерогенном катализе спилловером называют транспорт активных частиц, сорбированных или образованных на одной фазе, на другую фазу, которая в данных условиях не сорбирует или не образует эти частицы [1]. Водородные атомы, связанные с поверхностными атомами платиновых металлов, могут мигрировать на неорганический носитель, такой как окись алюминия, сульфат бария и подобные. Такие активированные атомы получили название спилловер-водорода (СВ) [2]. Механизмы твёрдофазных реакций исследованы значительно меньше, чем традиционных жидкофазных реакций. Под действием СВ резко изменяется селективность катализа, что приводит к высокоэффективным катализаторам изомеризации углеводородов с селективностью 95–99% [3].

В ряде работ было показано, что под действием СВ возникают новые кислотные центры бренстедовского типа, на которых происходят с высокой селективностью реакции гидроизомеризации и гид-

рокрекинга [3–5]. В многочисленных публикациях механизм реакции изомеризации на кислотных каталитических центрах исследуется кинетическими методами, и из этих данных делаются предположения о возникновении при этом различных форм активированного СВ, однако механизм реакции между органическим соединением и СВ остаётся неизученным.

Реакция между спилловер-водородом и органическим соединением открывает уникальные возможности для получения органических соединений, меченных изотопами водорода. Для синтеза меченных тритием биологически активных соединений особенно эффективной является реакция, основанная на применении высокотемпературного твёрдофазного каталитического изотопного обмена (ВТКИО) [6]. Изотопный обмен водорода при этом происходит с сохранением конфигурации асимметрических углеродных атомов, и в ряде случаев удаётся достичь практически полного замещения водородных атомов на изотопы. Других реакций, которые позволили получить такие соединения, не существует. Экспериментально было показано, что реакция ВТКИО происходит на кислотных каталитических центрах неорганического носителя под действием СВ, который, в свою очередь, был генерирован на металлических каталитических центрах [7]. В данном сообщении исследуется реакция ВТКИО водорода в циклопролилглицине (сРГ) на СВ.

С помощью квантово-химических расчётов DFT B3LYP/6-31G* получены данные о строении дипеп-

¹ Институт молекулярной генетики
Российской Академии наук, Москва

² Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской Академии наук, Москва

³ Национальный исследовательский центр
“Курчатовский институт”, Москва

⁴ Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова Российской Академии наук, Москва

⁵ Московский физико-технический институт,
Долгопрудный Московской обл.

*E-mail: dak.img.ras@gmail.com

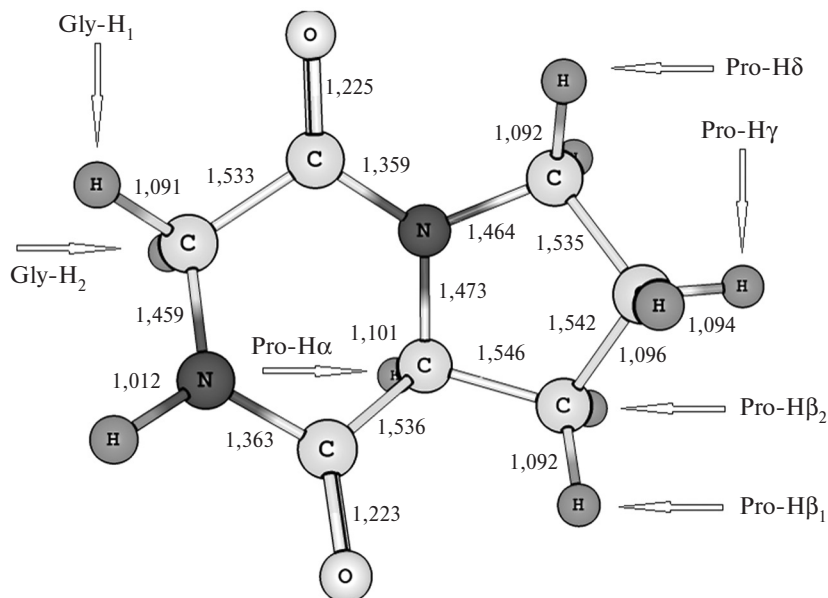


Рис. 1. Геометрическое строение cPG (DFT B3LYP/6-31G*).

тида cPG (рис. 1). На этом же рисунке показано положение водородных атомов, для которых рассмотрено участие в реакции твёрдофазного изотопного обмена со СВ и для которых были выполнены квантово-химические расчёты строения переходных состояний реакции обмена водорода и рассчитаны энергии активации.

Реакцию ВТКИО с cPG исследовали в интервале 125–170 °С. Для моноизотопного иона cPG отношение $m/z = 155$. Среднее содержание дейтерия в [D]cPG по данным масс-спектрологии составляет 2,50 атома дейтерия на 1 молекулу [D]cPG. Доля молекул, содержащих от 1 до 3 атомов дейтерия, составляет 74%. Удивительно, что фрагмент Gly, в котором к обмену способны только два атома H, в реакции с СВ проявляет значительно большую реакционную способность, чем фрагмент Pro, в котором имеется семь способных к обмену C–H атомов. Содержание немеченого cPG в этом [D]cPG составляет 3,7%, в то время как доля немеченого Pro-фрагмента возрастает до 36%. Из 2,50 атома дейтерия на всю молекулу [D]cPG в Pro-фрагменте ($m/z = 70$) содержится в среднем 1,22 атома дейтерия (рис. 2).

Анализ региоселективности и стереоселективности реакции ВТКИО между cPG и СВ выполнен с помощью ЯМР-спектроскопии (рис. 3). На этом рисунке показаны ^1H ЯМР-спектры исходного, лёгкого [H]cPG и тяжёлого [D]cPG, который был получен реакцией ВТКИО при 170 °С в течение 5 мин. Среднее содержание дейтерия в этом образце [D]cPG составляет по данным ЯМР 2,48 атома дейтерия на молекулу. Приводятся данные о распределении

дейтерия по C–H-положениям молекулы (табл. 1). Удивительным оказалось то, что наиболее реакционно способными по отношению к СВ оказались α -положения фрагментов Pro и Gly. По этим положениям при 170 °С включается 80% дейтерия.

При температуре 125 °С реакция ВТКИО происходит ещё более селективно и по α -положениям фрагментов Pro и Gly включается 93% дейтерия. Для большинства алифатических аминокислот в реакции ВТКИО наиболее реакционными оказываются метильные группы [6]. Удивительным оказывается и наблюдаемая стереоселективность реакции ВТКИО в Gly-фрагменте. Gly не содержит асимметрических атомов, но в составе молекулы cPG при

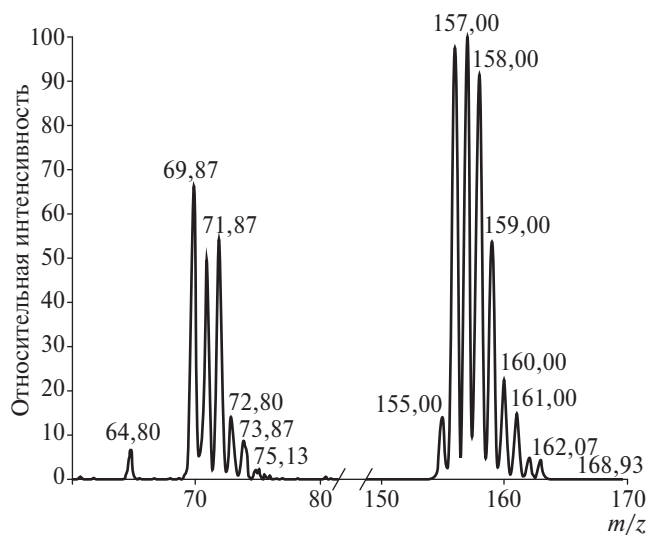


Рис. 2. Масс-спектр [D]cPG с $m/z = 155$ (№ 4 в табл. 1); пролиновый фрагмент [D]cPG с $m/z = 70$.

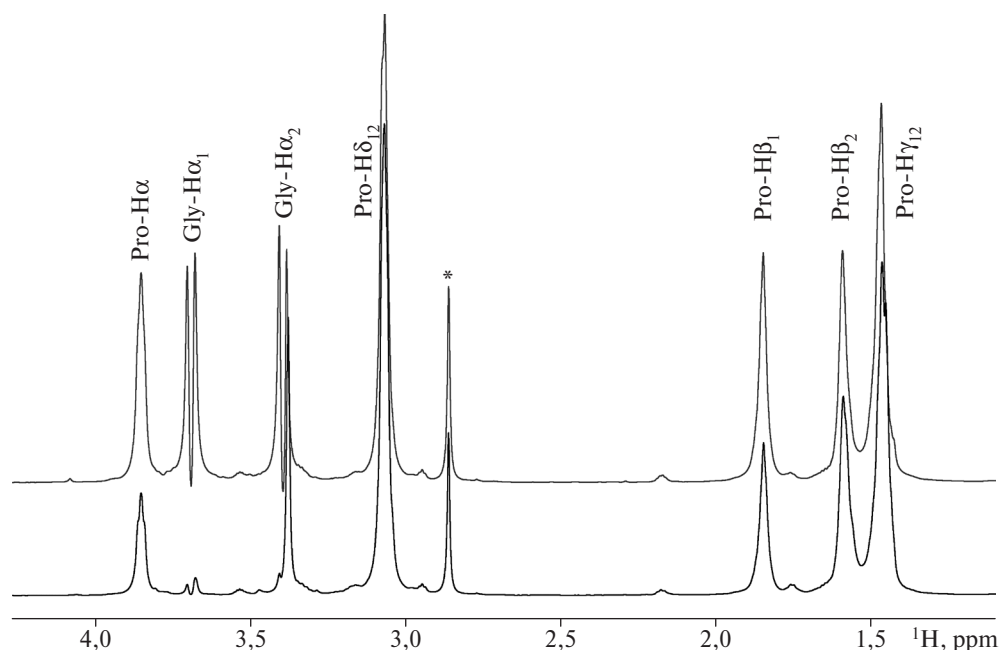


Рис. 3. ^1H ЯМР-спектры [D]сPG: сверху — исходный, лёгкий [H]сPG; снизу — тяжёлый [D]сPG (№ 4 в табл. 1). Над пиками приведено отнесение ^1H -резонансов сPG. Звёздочкой отмечен остаточный сигнал OCH_3 от растворителя.

Таблица 1. Распределение дейтерия в циклопролилглицине, полученного реакцией твёрдофазного изотопного обмена водорода на дейтерий, ПМР-анализ

№ п/п	Температура, время	Включение дейтерия	Pro					Gly	
			H α	H β_1	H β_2	H γ_{12}	H δ_{12}	H α_1	H α_2
1	125 °С, 10 мин	1,12	0,26	0,08	0,0	0,0	0,0	0,66	0,12
2	140 °С, 5 мин	1,35	0,31	0,08	0,0	0,0	0,0	0,79	0,17
3	155 °С, 5 мин	1,97	0,50	0,26	0,04	0,0	0,0	0,89	0,28
4	170 °С, 5 мин	2,48	0,66	0,37	0,08	0,04	0,0	0,94	0,39

Примечание. Включение дейтерия (ошибка 5%).

125 °С в Gly-H α_1 включается в 5 раз больше дейтерия, чем в Gly-H α_2 .

Из температурной зависимости скорости замещения водорода на дейтерий была рассчитана энергия активации реакции ВТКИО. Экспериментальные значения E_{act} реакции ВТКИО в сPG составляют 14,5 и 18,4 ккал/моль для Gly-H α_2 и Pro-H β_1 соответственно. Эти величины близки к значениям E_{act} для реакции глицина и аминок-изомасляной кислоты

с СВ, которые составляют 15,3 и 13,6 ккал/моль соответственно [8].

На основе DFT рассмотрен механизм изотопного обмена между сPG и модельным кислотным центром, представленным HAlCl_4 (табл. 2). Результаты DFT B3LYP/6-31G* расчётов энергий активации обмена водорода между модельным кислотным центром HAlCl_4 и водородными атомами в различных положениях молекулы сPG приведены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты расчёта энергий активации E_{act} H–D изотопного обмена и вычисленных значений химических сдвигов ПМР. Метод расчёта DFT B3LYP/6-31G*

Переходное состояние	E_{act} , ккал/моль	Химический сдвиг		Доля замещения водорода при 170 °С
		расч.	эсп.	
TS_Gly-H α_1	26,80	3,58	3,68	0,94
TS_Gly-H α_2	28,12	3,07	3,38	0,39
TS_Pro-H α	16,79	3,46	3,85	0,66
TS_Pro-H β_1	21,82	2,44	1,87	0,37
TS_Pro-H β_2	21,15	1,65	1,62	0,08
TS_Pro-H δ	24,35	3,21	3,08	0,00
TS_Pro-H γ	23,04	1,32	1,46	0,04

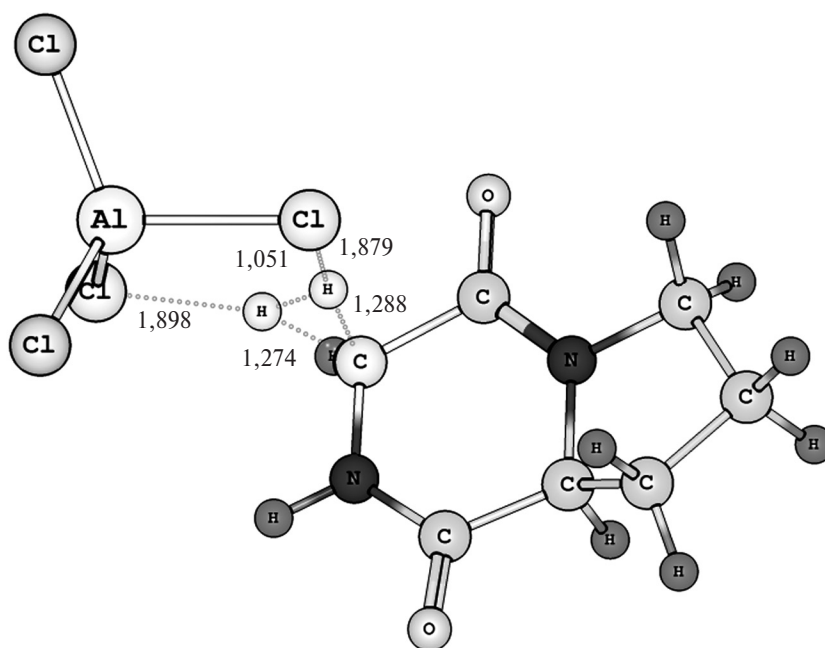


Рис. 4. Строение переходного состояния TS_Gly- α_1 реакции изотопного обмена α_1 -атома водорода в Gly-остатке cPG (DFT B3LYP/6-31G*).

Там же приведены величины вычисленных и экспериментальных значений химических сдвигов (ХС) для ЯМР-спектров cPG. Строение переходного состояния TS_Gly- α_1 реакции изотопного обмена α_1 -атома водорода в Gly-остатке cPG показано на рис. 4.

Выполненные квантово-химические расчёты подтвердили правильность наших представлений о том, что СВ реагирует с органическими соединениями в составе образующегося на поверхности носителя кислотного центра. Полученные с помощью квантово-химических расчётов величины E_{act} обмена водорода в Gly-остатке cPG согласуются с экспериментальными данными по стереоселективности реакции ВТКИО для этого остатка. Рассчитанные величины E_{act} в Pro-остатке также согласуются с экспериментальными данными по региоселективности обмена водорода. Наиболее активным при квантово-химическом моделировании и в эксперименте является α_1 -атом водорода в Pro-остатке cPG. Таким образом, применённые методы расчёта на модельном кислотном центре HAlCl_4 адекватно описывают реакцию между органическим соединением и спилловер-водородом при твёрдофазном каталитическом изотопном обмене.

Меченный дейтерием cPG синтезировали дейтерием на D_2 ВТКИО при 125–170 °C в твёрдой смеси, образованной cPG, нанесённым на неорганический носитель, и высокодисперсным катализатором платиновой группы, в условиях, приведён-

ных для Gly [8]. Меченный дейтерием $[^2\text{H}]$ cPG анализировали, используя масс-спектрометр LCQ Advantage MAX (Thermo Electron). Положение изотопной метки и степень замещения водорода C–H-связей на дейтерий в меченном дейтерием $[^2\text{H}]$ cPG определяли, используя ЯМР-спектрометр “Varian NMR System 700 МГц” (оборудование предоставлено РЦ МКБ Курчатовского комплекса НБИКС-технологий). Геометрические параметры соединений, электронные характеристики и распределение электронной плотности, полные энергии, энтропии превращений вычисляли методом функционала энергии от электронной плотности DFT B3LYP/6-31G* с полной оптимизацией энергии и расчётом частот нормальных колебаний по программе GAUSSIAN-09 [9]. Переходные состояния реакций рассчитывали методами синхронного транзита QST2 и QST3 [10, 11]. Для установления соответствия полученных переходных состояний предполагаемой реакции использован метод IRC [12].

Работа поддержана Программой фундаментальных исследований Президиума РАН “Молекулярная и клеточная биология и постгеномные технологии”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boudart M., Vannice M.A., Benson J.E. // J. Phys. Chem. 1969. V. 64. P. 171–177.
2. Conner W.C., Falconer J.L. // Chem. Rev. 1995. V. 95. P. 759–788.
3. Yang M., Nakamura I., Fujimoto K. // J. Appl. Catal. General. 1996. V. 144. P. 221–235.

4. *Stumbo A.M., Grande P., Delmon B.* // Stud. Surface Sci. and Catalysis. 1997. V. 112. P. 211–220.
5. *Roessner F., Roland U., Braunschweig T.* // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1995. V. 91. P. 1536–1545.
6. *Zolotarev Yu.A., Dadayan A.K., Borisov Yu.A., Kozik V.S.* Chem. Revs. 2010. V. 110. P. 5425–5446.
7. *Zolotarev Yu.A., Dorokhova E.M., Nezavibatko V.N., Borisov Yu.A., Rosenberg S.G., Myasoedov N.F.* // Amino Acids. 1995. V. 8. P. 353–365.
8. *Zolotarev Yu.A., Dadayan A.K., Borisov Yu.A., Kozik V.S., Nazimov I.V., Ziganshin R.H., Bocharov E.V., Chizhov A.O., Myasoedov N.F.* // J. Phys. Chem. C. 2013. V. 117. № 33. P. 16 878–16 884.
9. Gaussian 09W, Vers. 7.0, Copyright 1995–09 Gaussian, Inc.
10. *Gonzalez C., Schlegel H.B.* // J. Phys. Chem. 1990. V. 94. № 14. P. 5523–5527.
11. *Schlegel H.B., Robb M.A.* // Chem. Phys. Lett. 1982. V. 93. № 1. P. 43–46.
12. *Schlegel H.B.* Geometry Optimization on Potential Energy Surfaces. In: Modern Electronic Structure Theory. Singapore: World Sci. Publ., 1995.

SOLID STATE CATALYTIC HYDROGEN EXCHANGE FOR DEUTERIUM IN CYCLOPROPYLGLYCINE

**A. K. Dadayan, Yu. A. Borisov, E. V. Bocharov, Yu. A. Zolotarev,
I. Yu. Nagaev, Academician of the RAS N. F. Myasoedov**

Received August 7, 2018

The reaction of spillover hydrogen (SH) with cyclopropylglycine (cPG) in high-temperature solid-state catalytic hydrogen isotope exchange (HTCIE) has been studied experimentally and using density functional theory (DFT). NMR spectroscopy and mass spectrometry have shown a high regioselectivity and stereoselectivity for the reaction of spillover hydrogen with cPG fragments. The Gly fragment has been shown to be the most reactive in HTCIE, for which high stereoselectivity of substitution of hydrogen by deuterium has been demonstrated.

Keywords: quantum-chemical calculation, DFT B3LYP/6-31G* method, activation energy, hydrogen isotope exchange, spillover hydrogen.