

УДК 546.100.02.3:547.15/17

СЕЛЕКТИВНОЕ ДЕГАЛОИДИРОВАНИЕ И ГИДРИРОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ТРИТИЕМ В АДсорбЦИОННОМ СЛОЕ

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

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

Показано, что при обработке соответствующих предшественников, нанесенных на гетерогенный катализатор, газообразным тритием происходит их селективное дегалоидирование и гидрирование. Этим методом получены меченные тритием 3',3,5-трийодтиронин, дигидрофузикококциновый терпеноид (ДГФ) и 3-(пиперидин-4-ил)-1,4-дигидрохиназолин-2-он с молярными радиоактивностями 0.76, 2.3 и 6.5 ПБк/моль соответственно.

Ключевые слова: тритий, меченые соединения, селективное гидрирование и дегалоидирование.

Введение

Селективное дегалоидирование и гидрирование тритием ненасыщенных соединений в растворе известно давно [1, 2]. Проблемы возникают, когда исходные соединения или плохо растворимы в апротонных растворителях, или когда гидрирование органического соединения происходит только при низких рН. Использование протонных растворителей и низких рН приводит к значительному изотопному разбавлению вступающего в реакцию трития за счет изотопного обмена [3]. Гидрирование ненасыщенного соединения в адсорбционном слое позволяет не только избежать изотопного разбавления газообразного трития подвижными водородами растворителя, но и повысить молярную радиоактивность меченого препарата за счет изотопного обмена. Например, при восстановлении бензиламина, когда в качестве катализатора использовали 5% Rh/Al₂O₃, а реакцию проводили при 60°C 3 ч, образуется меченый циклогексилметиленамин с молярной радиоактивностью около 7,8 ПБк/моль [4]. Работы [4, 5] являются примерами неселективных реакций в адсорбционном слое, в то время как многие биологически активные соединения могут быть получены только селективным дегалоидированием и гидрированием соответствующего предшественника.

Целью данной работы является разработка метода селективного дегалоидирования и гидрирования тритием органических соединений реакциями в адсорбционном слое и синтез меченных тритием 3',3,5-трийод-тиронина, дигидрофузикококцинового терпеноид-

да (ДГФ) и 3-(пиперидин-4-ил)-1,4-дигидрохиназолин-2-она.

Экспериментальная часть

Необходимые реактивы – коммерческие препараты – использовали без дополнительной очистки. 5%Pd/C (№ 75992), RhCl₃ (№ 14894), 5%Pd/CaCO₃ (№ 76032) и катализатор Линдлара (№ 62145) поставлены фирмой “Fluka” (Швейцария). Оптимальные условия проведения реакций отрабатывали с использованием 1% тритий-протиевой смеси по методикам, приведенным в работах [6, 7]. Реакцию проводили при давлении 250 мм рт. ст. в интервале температур от 40 до 220°C в течение 5–30 мин. После проведения реакции остаточный газ удаляли вакуумированием, содержимое ампулы помещали на фильтр и экстрагировали органические вещества метанолом. Метанол отгоняли на ротаторном испарителе, препарат растворяли в новой порции метанола, и эту процедуру повторяли до полного удаления трития из лабильных положений органического соединения (гидроксильных, карбоксильных и аминогрупп). В результате метка в соединении оставалась только в положениях, в которых тритий связан с атомами углерода. Затем проводили анализ меченых продуктов, как описано далее. Радиоактивность измеряли на сцинтилляционном счетчике “RackBeta 1215” (“LKB”, “Finland”). Для сбора и обработки хроматографических данных использовалась система “МультиХром 1.5” (ЗАО “Амперсэнд”, Россия) на базе IBM PC/AT.

*Учреждение Российской академии наук. Институт молекулярной генетики РАН (ИМГ РАН).

Ниже приведены оптимальные условия реакций в адсорбционном слое между органическим соединением и газообразным тритием.

Синтез меченного тритием 3',3,5-трийодтироксина. Раствор 7 мг солянокислого тироксина в 0,5 мл метанола при перемешивании с 70 мг катализатора Линдлара упарили на роторном испарителе и лиофилизировали. Полученную смесь помещали в реакционную ампулу, вакуумировали и напускали газообразный тритий до давления 250 мм рт. ст. Реакцию вели 5 мин при 200°C. Меченый препарат выделяли по методике [8] и анализировали методом ВЭЖХ (колонка "Kromasil 100" C₁₈ 7 мкм, 4,6×150 мм, элюент 70% метанол с 0,1%-й уксусной кислоты, скорость потока 1 мл/мин, время удерживания 4,29 мин).

Синтез меченного тритием фузикокинового терпеноида с восстановленной двойной связью изопентенильной группы ([³H]-ДГФ). В ампулу помещали сухой смеси 7 мг фузикокинового терпеноида с 70 мг катализатора Линдлара, приготовленной по методике, описанной выше. Затем ампулу вакуумировали и напускали газообразный тритий до давления 250 мм рт. ст. Реакцию проводили при 140°C 20 мин. Затем [³H]-ДГФ выделяли методом ВЭЖХ (колонка "Kromasil 100" C₁₈ 7 мкм, 4,6×150 мм, элюент 50% ацетонитрил, скорость потока 1 мл/мин, время удерживания 5,97 мин). Химический выход [³H]-ДГФ 25%, молярная радиоактивность 4,7 ПБк/моль.

Синтез меченного тритием 3-(пиперидин-4-ил)-1,4-дигидрохиназолин-2-она. В ампулу помещали 66 мг сухой смеси 3-(пиперидин-4-ил)-1,4-дигидрохиназолин-2-она с 5% Pd/C, приготовленной по методике, описанной выше. Затем ампулу вакуумировали и на-

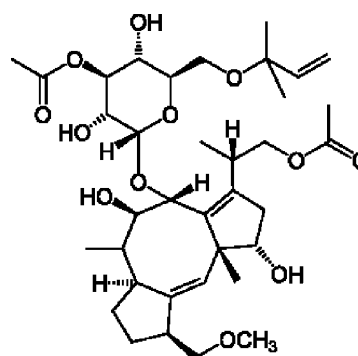


Рис. 1. Структура фузикокинового терпеноида

пускали газообразный тритий до давления 250 мм рт. ст. Реакцию проводили при 140°C в течение 15 мин. Выделение осуществляли на колонке "Kromasil 100" C₁₈ 7 мкм, 4,6×150 мм, в системе метанол–50 мМ фосфатный буфер (33:67) pH 2,8, скорость потока 1 мл/мин, время удерживания 3,22 мин.

Результаты и их обсуждение

Селективное гидрирование реакциями в адсорбционном слое изучали на примере восстановления фузикокинового терпеноида, данные о котором и продуктах его гидрирования хорошо известны [9]. Это соединение содержит три двойные связи. Эти двойные связи имеют один, три и четыре заместителя (рис. 1). Задача заключалась в селективном гидрировании изопентенильной группы (двойной связи с одним заместителем) фузикокинового терпеноида. Результаты приведены в таблице. Максимальный выход ДГФ наблюдался при температуре 130°C.

Зависимость степени превращения фузикокинового терпеноида от температуры (время реакции 20 мин, катализатор Линдлара, соотношение мольных процентов палладия на моль субстрата 3204:1)

Соединение	T, °C							
	40	70	100	130	135	140	160	190
Фузикокиновый терпеноид	95	84	38	13	3	0	0	0
ДГФ	5	13	53	62	43	26	15	9
Перегибрированные продукты	0	3	9	25	54	74	85	91

При более высокой температуре его выход снижался из-за его дальнейшего гидрирования двойных связей с тремя и четырьмя заместителями. Однако и при 140–160°C можно получать ДГФ с приемлемым выходом, причем проведение реакции в этих условиях увеличивает молярную радиоактивность ДГФ. Так, при 100°C молярная радиоактивность [^3H]-ДГФ составила 2,3 ПБк/моль, а при 140°C – 4,7 ПБк/моль. Такое увеличение молярной радиоактивности связано с дополнительным включением трития за счет изотопного обмена. Следовательно, использование разработанной методики введения трития реакциями в адсорбционном слое позволило получать [^3H]-ДГФ с молярной радиоактивностью в полтора раза выше, чем при использовании селективного каталитического гидрирования фузикоцинового терпеноида в растворе [10].

Селективное дегалоидирование тироксина (рис. 2) проводили при 160–220°C. В качестве катализаторов использовали катализатор Линдлара, 5% Pd/C, RhCl_3 и 5% Pd/ CaCO_3 . Самый высокий выход меченного тритием 3',3,5-трийодтиронина наблюдался при 200°C при использовании катализатора Линдлара и достигал 7%. Молярная радиоактивность меченного продукта составила при этом $0,8 \pm 0,05$ ПБк/моль. Таким образом, при использовании данного подхода возможно получить меченый препарат селективным дегалоидированием одного из четырех атомов йода. Наилучшие результаты при использовании реакций в адсорбцион-

ном слое были получены при селективном гидрировании 3-(пиридин-4-ил)-1,4-дигидрохиназолин-2-она (рис. 3). Известно, что селективное гидрирование пиридинового кольца при сохранении бензольного фрагмента возможно только при высоком давлении водорода и в протонных растворителях при низких значениях pH, например, в смеси этанола с соляной кислотой [11]. Однако в этих условиях, как и в случае полного гидрирования бензиламина [4], будет происходить сильное изотопное разбавление, и молярная радиоактивность целевого продукта окажется низкой. При проведении же селективного гидрирования этого соединения в адсорбционном слое на 5% Pd/C образовывался пиперидиновый аналог, содержащий пять атомов трития (радиоактивность меченого продукта 6,5 ПБк/моль). Химический выход меченого препарата составил 23%. При этом искомого соединения в реакционной среде было в 8 раз больше, чем других продуктов, т.е. наблюдалась высокая селективность процесса.

Необходимо отметить, что возможность восстановления пиридинового фрагмента 3-(пиридин-4-ил)-1,4-дигидрохиназолин-2-она, гидрирование которого идет только при протонировании атома азота [11], указывает на то, что активированными частицами являются катионы трития. Только катионы трития при использовании этого нового метода могут протонировать атом азота, что позволяет селективно восста-

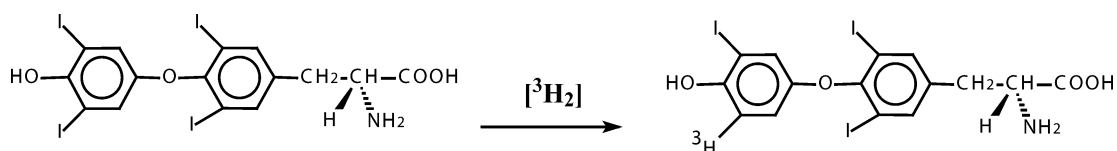


Рис. 2. Структура тироксина и 3',3,5-трийодтиронина

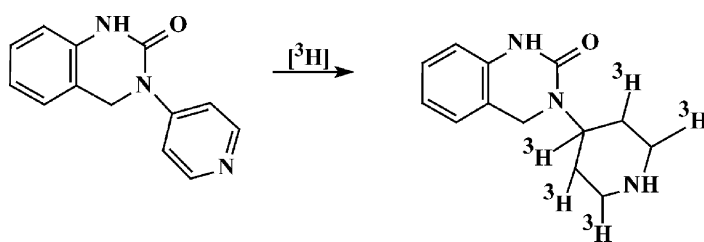


Рис. 3. Селективное восстановление 3-(пиридин-4-ил)-1,4-дигидрохиназолин-2-она

навливать гетероциклические ароматические кольца в присутствии бензольных фрагментов.

Таким образом, в данной работе показана возможность селективного гидрирования ненасыщенных соединений, нанесенных на гетерогенный катализатор, в отсутствие растворителя. Молярная радиоактивность меченых соединений соответствовала количеству вве-

денных атомов трития, или даже превышала ее, что связано с дополнительным введением трития за счет изотопного обмена. Такой подход можно также использовать и для селективного дегалогенирования, однако из-за низких химических выходов целевого продукта реакцию дегалогенирования предпочтительней проводить в растворе.

Работа выполнена при частичной поддержке программы фундаментальных исследований президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология», РФФИ (грант № 08-03-00347), гранта Научные школы НШ-3626.2008.4 и гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-2375.2009.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Corey E.J., Niwa H., Knolle J.* // J. Am. Chem. Soc. 1978. **100**. P. 1942.
2. *Cerny B., Jegorov A., Polivkova J.* // J. Label. Compnd. Radiopharm. 1998. **41**. P. 267.
3. *Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф.* // Успехи химии. 1999. **68**. С. 944.
4. *Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Потапова А.В., Мясоедов Н.Ф.* // Радиохимия. 1994. **36**. С. 445.
5. *Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Потапова А.В., Мясоедов Н.Ф.* // Радиохимия. 1995. **37**. С. 265.
6. *Нагаев И.Ю., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф.* // Радиохимия. 1999. **41**. С. 289.
7. *Шевченко В.П., Фараджева С.В., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф.* // Радиохимия. 1998. **40**. С. 84.
8. *Шевченко В.П., Бадун Г.А., Нагаев И.Ю., Чернышева М.Г., Шевченко К.В.* // Вестн. моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2010. **51**. С. 128.
9. *Садовская В.Л., Ракитин Л.Ю., Гришина И.И., Краснополянская Л.М., Муромцев Г.С., Шевченко В.П.* // Биоорганич. хим. 1990. **16**. С. 1407.
10. *Бабаков А.В., Абрамычева Н.Ю., Билуши С.В., Шевченко В.П.* // Биологические мембраны. 1990. **7**. С. 107.
11. *Бюлер К., Пирсон Д.* Органические синтезы. Т. 1 М., 1973.

Поступила в редакцию 17.12.09

SELECTIVE DEHALOGENATION AND HYDROGENATION OF COMPOUNDS IN ADSORBED LAYERS WITH TRITIUM GAS

V.P. Shevchenko, G.A. Badun, I.Yu. Nagaev, M.G. Chernysheva, K.V. Shevchenko, V.M. Fedoseev

(Division of Radiochemistry)

The selective dehalogenation and hydrogenation were observed when corresponding precursor supported on heterogeneous carrier was reacted with tritium gas. Tritium labeled 3',3,5-triiodotironine, dihydrofusicoccine terpenoid (DHF) and 3-(piperidine-4-yl)-1,4-dihydroquinazoline-2-on with molar radioactivity of 0.76, 2.3 and 6.5 PBq/mol, correspondingly, were obtained by this technique.

Key words: Tritium, labeled compounds, selective hydrogenation and dehalogenation.

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 – доцент кафедры радиохимии химического факультета МГУ, канд. хим. наук; Шевченко Константин Валерьевич – науч. сотр. Института молекулярной генетики РАН, канд. хим. наук (nagaev@img.gas.ru); Федосеев Владимир Михайлович – профессор кафедры радиохимии химического факультета МГУ, докт. хим. наук.