## \_\_\_\_\_ ХИМИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА \_\_ И КАТАЛИЗ

УДК 544.47:544.43:544.18:544.17:544.15

# ТВЕРДОФАЗНЫЙ КАТАЛИТИЧЕСКИЙ ИЗОТОПНЫЙ ОБМЕН ВОДОРОДА НА ДЕЙТЕРИЙ В МЕКСИДОЛЕ

© 2021 г. А. К. Дадаян<sup>а,\*</sup>, Ю. А. Борисов<sup>b</sup>, Ю. А. Золотарев<sup>a</sup>, Э. В. Бочаров<sup>c</sup>, И. Ю. Нагаев<sup>a</sup>, Н. Ф. Мясоедов<sup>a</sup>

<sup>а</sup> Российская академия наук, Институт молекулярной генетики, Москва, Россия

<sup>b</sup> Российская академия наук, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Москва, Россия <sup>c</sup> Российская академия наук, Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия

\**e-mail: dak.img.ras@gmail.ru* Поступила в редакцию 11.04.2020 г. После доработки 03.05.2020 г. Принята к публикации 15.05.2020 г.

Реакция спилловер-водорода (CB) с мексидолом при высокотемпературном твердофазном каталитическом изотопном обмене (ВТКИО) изучена экспериментально и с помощью расчетов DFT B3LYP и MP2. В образцах меченного дейтерием мексидола, полученных реакцией ВТКИО при температуре  $50-120^{\circ}$ С, с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектроскопии определены распределение изотопа и энергия активации реакции. Установлено, что рассчитанная с помощью DFT энергия активации реакции переноса водорода на заряженном кластере оксида алюминия HH<sup>+</sup>(-Al-O-)<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub> хорошо согласуется с экспериментальными данными. Предложен механизм реакции ВТКИО, основанный на одноцентровом синхронном обмене водорода между адсорбированным соединением и заряженными кислотными центрами бренстедовского типа, образовавшимися на поверхности носителя под действием спилловера водорода.

*Ключевые слова*: твердофазная каталитическая реакция, механизм реакции, спилловер водорода, квантовая химия, ЯМР-спектроскопия

DOI: 10.31857/S0044453721020096

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 этих частиц. Активированный водород, транспортированный с платиновых металлов на неорганический носитель, получил название спилловер водорода (CB) [1]. В данной работе исследован механизм реакции между CB и мексидолом (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) — мультитаргетным фармакологическим препаратом с антигипоксантной, антиоксидантной, анксиолитической и ноотропной активностью.

Несмотря на то, что процессы, протекающие с участием CB, известны в течение многих лет, до настоящего времени нет общепринятого мнения о природе CB. Согласно различным гипотезам, водород мигрирует либо в форме сольватированного протона, либо в виде протон-электронной пары, либо в виде атомарного водорода. Показано, что миграция CB на полупроводниковый неорганический носитель сопровождается протонированием TiO<sub>2</sub> и переносом электрона в зону проводимости [2–4]. С использованием DFT-расчетов спилловера водорода по поверхности невосстанавливаемого оксида металла было показано, что атомарный водород не может мигрировать в кристаллическую решетку, а также для атомов водорода невозможно объяснить наблюдаемую способность СВ гидрировать адсорбированные на носителе молекулы [5]. Известно, что под действием СВ селективность каталитической реакции изомеризации углеводородов увеличивается до 95–99% [6]. Такое изменение селективности связано с тем, что эта реакция происходит с участием новых кислотных центров бренстедовского типа (КБЦ), образовавшихся под действием CB [7, 8].

В пользу того, что СВ переносится на неорганический носитель в виде положительно заряженной частицы, свидетельствует образование отрицательного заряда на металле платиновой группы [9, 10]. Предполагается, что перемещение протона по поверхности, содержащей связанную воду и гидроксильные группы, может происходить по эстафетному механизму [11]. На образующиеся при этом КБЦ могут происходить реакции гидроизомеризации, гидрокрекинга и изотопного обмена. Экспериментально было показано, что реакция высокотемпературного твердофазного каталитического изотопного обмена (ВТКИО) происходит на каталитических центрах неорганического носителя, образовавшихся под действием СВ [12]. Установлено, что в отличие от жидкофазных реакций, реакция ВТКИО характеризуется чрезвычайно низкими кинетическими изотопными эффектами [13]. Реакция ВТКИО водорода органических соединений на дейтерий и тритий происходит без рацемизации асимметрических углеродных атомов, что позволяет ее использовать для синтеза высокомеченных тритием физиологически активных соединений [14].

Уже давно каталитические процессы с участием СВ прочно вошли в промышленное использование, однако механизм реакций, происходящих на образующихся при этом сильных кислотных центрах, все еще недостаточно изучен. Цель данной рабты — экспериментальное и квантово-химическое исследование реакции каталитического изотопного обмена водорода, происходящей между СВ и нанесенным на окид алюминия мексидолом.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез меченного дейтерием мексидола проводили реакцией ВТКИО с дейтерием в твердой смеси, образованной нанесенным на оксид алюминия мексидолом и высокодисперсным катализатором 5% Pd на BaSO<sub>4</sub> (Fluka). Твердую реакционную смесь готовили согласно описанию, приведенному для синтеза меченного изотопами водорода Gly [14]. Для этого раствор 1.0 мг мексидола в 0.5 мл воды смешивали с 20 мг оксида алюминия, замораживали и удаляли воду лиофильной сушкой. Оксид алюминия с нанесенным мексидолом смешивали с катализатором 10 мг 5%  $Pd/BaSO_4$  (Fluka). В ампулу объемом 10 мл помещали твердую реакционную смесь, вакуумировали, охлаждали до 0°С и заполняли дейтерием до давления 30 кПа и проводили реакцию изотопного обмена в условиях, приведенных в табл. 1 при температуре 50-120°С. Ампулу охлаждали, вакуумировали и продували водородом. Мексидол десорбировали 50%-м водным этанолом. Меченый мексидол еще дважды растворяли в 50%-м водном этаноле и упаривали досуха для удаления лабильного дейтерия. Очистку образцов меченного дейтерием мексидола проводили с помощью ВЭ-ЖХ на колонке Кромасил 8 × 150 в градиенте концентрации водного раствора метанола 15-40%, в присутствии 0.1% гептафтормасляной кислоты (HFBA), с использованием двухлучевой УФ-детекции на 220 и 254 нм. Хроматографические параметры удерживания и отношение экстинкции для меченного дейтерием и исходного немеченого мексидола полностью совпадали. Очищенные

с помощью ВЭЖХ образцы меченного дейтерием мексидола упаривали под уменьшенным давлением, растворяли в дистиллированной воде и лиофильно высушивали при  $-50^{\circ}$ C.

*Масс-спектрометрия*. Анализ меченного дейтерием [<sup>2</sup>H]мексидола провели с помощью массспектрометра LCQ Advantage MAX (Thermo Electron). Расчетная величина  $M_W$  для легкого моно изотопного мексидола равна 137. Анализируемый образец меченного дейтерием [<sup>2</sup>H]мексидола разбавлялся раствором, состоящим из смеси метанол—уксусная кислота (100:0.1) до концентрации 10 мкг/мл. Измерение спектров пептидов производили в режиме положительных ионов в диапазоне *m/z* от 50 до 200.

Спектроскопия ЯМР. Положение изотопной метки и степень замещения водорода С–Н связей на дейтерий в меченном дейтерием [<sup>2</sup>H]мексидоле определяли на основе <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров, накопленных при 20°С с помощью сравнения интенсивности пиков в одно- и двумерных <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах (<sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H-TOCSY с временем задержки 60 мс). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры получали с использованием ЯМР-спектрометра AVANCE 700 МГц.

Квантово-химические расчеты изученных систем проводили методом функционала энергии от электронной плотности DFT B3LYP/6-31G\* с полной оптимизацией энергии и расчетом частот нормальных колебаний. Рассчитаны геометрические параметры соединений, электронные характеристики, распределение электронной плотности, полные энергии, энергии превращений, энтропии превращений, частоты нормальных колебаний. Оптимизацию геометрического строения молекул и расчет частот нормальных колебаний проводили при использовании атомных базисов 6-31G\*. Все расчеты с полной оптимизацией геометрии молекул и расчеты частот нормальных колебаний проводили по программе GAUSSIAN-09 [15] под операционной системой LINUX. DFT B3LYP представляет собой сочетание метода Хартри-Фока и теории функционала плотности с применением градиентно-скорректированного функционального ряда Бекке с тремя параметрами (ВЗ) [16, 17] и корреляционного функционального ряда Ли-Янга (LYP) [18]. Для каждой молекулы было оптимизировано геометрическое расположение атомов с использованием аналитических методов расчета. Путем расчета частот нормальных колебаний с использованием вторых производных было подтверждено. что точки стационарности, определенные при оптимизации геометрии, являются минимумами энергии. Выполнены расчеты фрагментов потенциальной поверхности реакций. Переходные состояния реакций рассчитывались методами синхронного транзита OST2 и OST3 [19, 20]. Для установления соответствия полученных переход-

<i>T</i> , °C	τ, мин	H(7)	H(8)	H(12), H(13), H(14)	H(16), H(17)	H(19), H(20), H(21)
		Включение дейтерия на одну С-Н-связь				
50	5	0.41	0.14	0.30	0.12	0.00
65	5	0.56	0.17	0.48	0.20	0.00
65	10	0.80	0.27	0.79	0.35	0.00
80	5	0.81	0.30	0.80	0.47	0.00
90	5	0.80	0.37	0.80	0.64	0.00
105	5	0.81	0.49	0.81	0.81	0.00
120	4	0.80	0.50	0.81	0.81	0.05
Каталитический центр (расчет)		Энергия активации, ккал/моль				
Эксперимент			9.1		13.0	
1. HAl(OH) <sub>4</sub> (DFT B3LYP/6-311G*)		22.58	24.29	31.04	31.16	32.72
2. HAl(OH) <sub>4</sub> (MP2 B3LYP/6-311+G*)		29.02	28.07	33.07	31.94	38.26
3. HH <sup>+</sup> Al(OH) <sub>4</sub> (MP2 B3LYP/6-311+G*)		11.00	12.81	18.90	19.84	30.29
4. HH <sup>+</sup> [-Al-O-] <sub>3</sub> [OH] <sub>6</sub> (DFT B3LYP/6-311+G*)		—	10.78	_	11.53	_
5. H[-Al-O-] <sub>3</sub> [OH] <sub>6</sub> (DFT B3LYP/6-311+G*)			21.97			

Таблица 1. Высокотемпературный твердофазный каталитический изотопный обмен водорода на дейтерий в мексидоле

ных состояний предполагаемой реакции использован метод IRC [21]. яний реакции обмена водорода и рассчитаны энергии активации.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью расчетов теории функционала энергии от электронной плотности (DFT) получены данные о строении мексидола (рис. 1). На рисунке показаны длины связей и положение водородных атомов, для которых рассмотрено участие в реакции твердофазного изотопного обмена со СВ и для которых были выполнены квантовохимические расчеты строения переходных состоРеакцию ВТКИО с мексидолом исследовали в интервале температур 50–120°С. На рис. 2 приведен масс-спектр меченного дейтерием [D]мексидола, полученного реакцией ВТКИО при 80°С в течение 5 мин. Для моноизотопного иона мексидола отношение m/z = 138. Среднее содержание дейтерия в [D]мексидоле по данным масс-спектроскопии составляет 4.50 атомов дейтерия на молекулу [D]мексидола. В этом образце доля молекул содержащих от 3 до 6 атомов дейтерия составляет 88%. Содержание немеченых молекул в этом [D]мексидоле составляет менее 2%.



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



**Рис. 2.** Масс-спектр [D]мексидола, полученного реакцией ВТКИО при  $80^{\circ}$ С, 5 мин; (моноизотопный ион m/z = 138).

Анализ региоселективности реакции ВТКИО между мексидолом и СВ был выполнен с помощью ЯМР-спектроскопии (рис. 3). На этом рисунке показаны <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектры исходного, легкого [Н]мексидола и тяжелого [D]мексидола, который был получен реакцией ВТКИО при 80°С в течение 5 мин. Среднее содержание дейтерия в этом образце [D]мексидола составляет по данным ЯМР 4.45 атомов дейтерия на молекулу. Приводятся данные о распределении дейтерия по С–Н-положениям молекулы (табл. 1).

Из температурной зависимости скорости замещения водорода на дейтерий в ароматической и алифатической части молекулы мексидола была рассчитана энергия активации реакции ВТКИО. Экспериментальные значения E<sub>act</sub> peakции ВТКИО составляют 9.1 для ароматического Н(8) и 13.0 ккал/моль для алифатических Н(16, 17) атомов соответственно (табл. 1). На основе DFT-расчетов рассмотрен механизм реакции изотопного обмена между мексидолом и модельными кислотными центрами, HAl(OH)<sub>4</sub>, HH<sup>+</sup>Al(OH)<sub>4</sub>, H(-Al-O-)<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub> и HH<sup>+</sup>(-Al-O-)<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub>. Найдены структуры переходных состояний и рассчитаны значения энергии активации для реакции обмена водорода между модельными кислотными центрами и водородными атомами в молекуле мексидола (табл. 1).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Найденные величины энергии активации реакции ВТКИО для алифатических H(16, 17) в мексидоле близки к экспериментальным значениям  $E_{act}$  для реакции изотопного обмена в глицине и амино-изомасляной кислоте, которые составляют 15.3 и 13.6 ккал/моль соответственно [13]. Для глицинового фрагмента циклопролилглицина было найдено, что  $E_{act}$  реакции обмена водорода на дейтерий в реакции ВТКИО составляет 14.5 ккал/моль [22].

Ранее при рассмотрении реакции ВТКИО в качестве модели кислотного каталитического центра, образующегося под действием СВ, были рассмотрены кислотные каталитические центры  $H_3O^+$  и HAlCl<sub>4</sub> [13, 22]. Квантово-химические расчеты E<sub>act</sub> реакции изотопного обмена водорода на этих кислотных центрах соответствуют экспериментальным данным, полученным для реакции ВТКИО. Результаты DFT-расчетов на кислотном каталитическом центре  $HAlCl_4$ , полученные реакции обмена водорода для в циклопролилглицине, хорошо согласуются с экспериментальными данными по стереоселективности и региоселективности реакции ВТКИО водорода на дейтерий в нанесенном на оксид алюминия циклопролилглицине [22]. С целью дальнейшего уточнения механизма реакции ВТКИО со СВ, в этом сообщении исследуется реакция обмена водорода на модельных каталитических центрах, представленных кластерами оксида алюминия строения H(-Al-O-)<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub> и НН<sup>+</sup>(-Al-O-)<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub> [23]. Для этого были провелены экспериментальные исследования реакции ВТКИО в нанесенном на оксид алюминия мексидоле и для реакции обмена водорода выполнены расчеты МР2 и расчеты с использованием метода функционала энергии от электронной плотности DFT B3LYP/6-31G\* с полной оптимизацией энергии и расчетом частот нормальных колебаний.

В результате DFT-расчетов реакции обмена водорода между мексидолом и модельными кислотными каталитическими центрами  $HAl(OH)_4$ ,  $HH^+Al(OH)_4$ ,  $H(-Al-O-)_3(OH)_6$  и  $HH^+(-Al-O-)_3$ (OH)<sub>6</sub> были найдены структуры переходных состояний и рассчитаны значения энергии реакции (табл. 1). Из приведенных в табл. 1 данных следу-



**Рис. 3.** <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектры [D]мексидола: сверху – исходный, легкий [H]мексидол; снизу – тяжелый [D]мексидол, (80°С, 5 мин). Над пиками приведено отнесение <sup>1</sup>Н-резонансов мексидола.

ет, что для незаряженных модельных каталитических центров расчетная величина E<sub>act</sub> значительно превосходит экспериментально найденную, а наличие положительного заряда на модельном каталитическом центре приводит к резкому снижению величины E<sub>act</sub> до уровня величин, найденэкспериментально. Результаты ных DFT ВЗLYP/6-31G\*-расчетов E<sub>act</sub> реакции обмена водорода между кислотными центрами и водородными атомами молекулы мексидола приведены в табл. 1. На рис. 4 показано строение модельного положительно заряженного каталитического центра HH<sup>+</sup>(-Al-O-)<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub>, который образовался после присоединения протона к каталитическому центру  $H(-Al-O-)_3(OH)_6$ .

Для каталитического центра HH<sup>+</sup>(-Al-O-)<sub>3</sub> (ОН)<sub>6</sub> были выполнены квантово-химические расчеты реакции обмена водорода между органическим соединением и каталитическим центром. На рис. 5 показано строение переходного состояния реакции обмена водорода между заряженным каталитическим центром HH<sup>+</sup>(-Al-O-)<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub> и мексидолом. Согласно выполненным DFT-расчетам, энергия активации переноса водорода между ароматическим атомом H(8) и заряженным каталитическим центром составляет 10.78 ккал/моль. Аналогичный расчет энергии активации был выполнен для алифатических водородных атомов в положении H(16). Энергия активации переноса водорода, с помощью DFT-расчета составляет 11.53 ккал/моль. Полученная с помощью DFT-расчета энергия активации для реакции между водородом в H(8) и H(16) положениях молекулы



**Рис. 4.** Строение заряженного модельного каталитического центра  $HH^+(-Al-O-)_3(OH)_6$ .



**Рис. 5.** Переходное состояние реакции обмена водорода между H(8) мексидола и кластером окиси алюминия HH<sup>+</sup>[-Al-O-]<sub>3</sub>[OH]<sub>6</sub>, несущим положительный заряд.

мексидола и модельным заряженным каталитическим центром HH<sup>+</sup>(-Al-O-)<sub>3</sub>(OH)<sub>6</sub>, хорошо согласуется с найденной в эксперименте E<sub>act</sub> реакции ВТКИО водорода на дейтерий (табл. 1). На основе экспериментальных данных реакции твердофазного изотопного обмена водорода в мексидоле на дейтерий и полученных с помощью DFT-расчета для реакции обмена водорода на каталитических центрах оксида алюминия, был сделан вывод о механизме реакции ВТКИО. Таким образом, механизм реакции ВТКИО может быть представлен как одноцентровый синхронный обмен водорода между адсорбированным соединением и заряженными кислотными каталитическими центрами бренстедовского типа, образовавшимися на поверхности носителя под действием СВ.

Работа поддержана Программой фундаментальных исследований президиума РАН, "Молекулярная и клеточная биология и постгеномные технологии".

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Conner W.C., Falconer J.L. // Chem. Rev. 1995. V. 95. P. 759.
- Panayotov D.A., Burrows S.P., Yates J.T., Morris J.R. // J. Phys. Chem. C. 2011. V. 115. P. 22400.
- Parambhath V.B., Nagar R., Sethupathi K., Ramaprabhu S. // Ibid. 2011. V. 115. P. 15679.
- Conradie J., Gracia J., Niemantsverdriet J.W. // Ibid. 012. V. 116. P. 25362.
- Prins R., Palfi V.K., Reiher M. // Ibid. 2012. V. 116. P. 14274.
- 6. Yang M., Nakamura I., Fujuimoto K. // J. Applied Catal., General. 1996. V. 144. P. 221.

- Stumbo A.M., Grande P., Delmon B. // Studies in Surface Science and Catalysis. 1997. V. 112. P. 211.
- Roessner F., Roland U., Braunschweig T. // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1995. V. 91. P. 1536.
- Gutsze A., Roland U., Karger H.G. // Stud. Surf. Sci. Catal. 1997. V. 112. P. 417.
- Holmberg M., Lundström I. // J. Appl. Surf. Sci. 1996. V. 93. P. 67.
- 11. *Ярославцев А.Б.* // Успехи химии. 1994. Т. 63. С. 449.
- 12. Zolotarev Yu.A., Dorokhova E.M., Nezavibatko V.N. et al. // Amino Acids. 1995. V. 8. P. 353.
- Zolotarev Yu.A., Dadayan A.K., Borisov Yu.A. et al. // J. Phys. Chem. C. 2013. V. 117. № 33. P. 16878.
- 14. Zolotarev Yu.A., Dadayan A.K., Borisov Yu.A., Kozik V.S. // Chem. Rev. 2010. V. 110. P. 5425.
- 15. Gaussian 09W, Version 7.0, Copyright 1995-09 Gaussian, Inc.
- Parr R.G., Yang Y. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. Oxford: Oxford Univ. Press, 1989.
- 17. Becke A.D. // Phys. Rev. A. 1988. V. 38. P. 3098.
- Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. B. 1988. V. 37. P. 785.
- Gonzalez C., Schlegel H.B. // J. Phys. Chem. 1990. V. 94. № 14. P. 5523.
- Schlegel H.B., Robb M.A. // Chem. Phys. Lett. 1982.
  V. 93. № 1. P. 43.
- Schlegel H.B. Geometry Optimization on Potential Energy Surfaces, in Modern Electronic Structure Theory / Ed. by D.R. Yarkony. Singapore: World scientific Publishing, 1995.
- 22. Дадаян А.К., Борисов Ю.А., Бочаров Э.В. и др. // Докл. АН. 2019. Т. 484. № 3. С. 307.
- Чукин Г.Д. Строение оксида алюминия и катализаторов гидрообессеривания. Механизмы реакций. М.: Типография Паладин, ООО "Принта", 2010. 288 с.

ЖУРНАЛ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 95 № 2 2021