

УДК 542.06,546.93,544.47

ПЕРЕНОС СПИНОВОГО ПОРЯДКА С МОЛЕКУЛЫ ПАРАВОДОРОДА НА ПРОТИВОИОН В КОМПЛЕКСЕ ИРИДИЯ В УСЛОВИЯХ SABRE

© 2022 г. В. В. Гараева^{1, 2}, К. А. Спиридонов^{1, 3}, И. А. Никовский¹, А. С. Перегудов¹, А. С. Кирютин^{4, 5}, А. В. Юрковская^{4, 5}, А. А. Полежаев^{1, 6}, В. В. Новиков^{1, 2, *}

¹Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова, Москва, Россия

²Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск, Россия

⁵Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

⁶Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет), Москва, Россия

*e-mail: novikov84@ineos.ac.ru

Поступила в редакцию 14.12.2021 г.

После доработки 16.01.2022 г.

Принята к публикации 17.01.2022 г.

На примере новых комплексов иридия, полученных при обратимом связывании с субстратом (пиридином) и параводородом, впервые показана возможность создания спиновой поляризации ядер ^{19}F в противоионах, не образующих ковалентной связи с металлоцентром. Это позволило обнаружить интегральную поляризацию ядер ^{19}F в слабо координирующихся тетрафторборат- и гексафторфосфат-анионах. На основе зависимости интенсивности сигналов в спектрах ЯМР для двух полученных комплексов иридия от магнитного поля определены оптимальные параметры напряженности магнитного поля для максимального усиления сигнала ^{19}F в двух фторсодержащих анионах.

Ключевые слова: спектроскопия ЯМР, параводород, гиперполяризация, комплексы иридия, карбеновые лиганды, усиление сигнала, индуцированная параводородом гиперполяризация ядер

DOI: 10.31857/S0132344X22080035

Спектроскопия ЯМР, являясь одним из основных методов определения строения вещества, нашла широкое применение в различных областях химии [1], биологии [2] и медицины [3]. В последнем случае, разумеется, необходимо упомянуть возможность неинвазивной медицинской диагностики внутренних органов при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4–6]. Основное ограничение спектроскопии ЯМР для указанных применений связано с ее низкой чувствительностью, вызванной исключительно малой разницей заселенностей ядерных спиновых состояний при комнатной температуре [7, 8]. Как результат, существующие подходы к увеличению чувствительности основаны на существенном увеличении указанной разницы заселенностей, т.е. достижении гиперполяризации.

Одно из прорывных направлений в решении данной задачи связано с переносом спинового порядка с молекулы параводорода на изучаемую молекулу для создания неравновесной поляризации исследуемых ядер, так называемой индуди-

рованной параводородом гиперполяризации ядер (ИППЯ). В отличие от большинства других подходов, направленных на создание ядерной гиперполяризации (таких как оптическая накачка благородных газов [9–11] и динамическая поляризация ядер [12, 13]), ИППЯ не требует дорогостоящего оборудования и подходит для получения широкого класса поляризованных молекул, в том числе контрастных агентов для МРТ.

Параводород является одним из двух спиновых изомеров молекулярного водорода, который можно легко получить охлаждением газообразного водорода до температур жидкого азота или гелия в присутствии подходящего парамагнитного катализатора. Хотя сам по себе параводород не дает сигналов в спектре ЯМР [14], нарушение магнитной эквивалентности атомов в молекуле параводорода при их парном присоединении к субстрату приводит к продуктам реакции, в которых неравновесное распределение заселенностей ядерных уровней, присущее паре спинов протонов параводорода, наблюдается как аномальное

(иногда на несколько порядков) увеличение интенсивности сигналов в спектре ЯМР [14].

Для достижения подобного результата, кроме классических эффектов ИППЯ, связанных с каталитическим гидрированием непредельных субстратов в присутствии гомогенных [15] или гетерогенных [16] катализаторов, относительно недавно [17] был предложен подход SABRE (Signal Amplification by Reversible Exchange, усиление сигнала за счет обратимого обмена). В его основе лежит обратимое присоединение молекулярного водорода, содержащего определенный процент параводорода, и субстрата к металлоцентру гомогенного иридийсодержащего катализатора. В результате магнитных взаимодействий между спинами в полученном комплексе происходит перенос поляризации с гидридных протонов на другие спины ядер лиганда [18, 19] без его химической трансформации (без реакции гидрирования).

подавляющее большинство катализаторов SABRE являются заряженными комплексами ири-

дия, в состав которых входит слабо координирующий протон. Однако в научной литературе нам не удалось обнаружить сведений о возможности переноса поляризации на ядра, входящие в состав такого противоиона. Для того чтобы заполнить этот пробел, в рамках настоящей работы мы синтезировали два комплекса иридия с родственными карбеновыми лигандами (схема 1) и внешнесферными тетрафторборат- или гексафторфосфат-анионами — $[\text{Ir}(\text{COD})\{\text{acetone}\}(\text{IPr})]\text{BF}_4$ (тетрафторборат [1,3-бис[2,6-диизопропилфенил]-2-имидазол-2-илиден]-[(η^4)-1,5-циклооктадиен](2-пропанон)иридия) (I) и $[\text{Ir}(\text{COD})\{\text{acetone}\}(\text{IMes})]\text{PF}_6$ (гексафторфосфат [1,3-бис[2,4,6-триметилфенил]-2-имидазол-2-илиден]-[(η^4)-1,5-циклооктадиен](2-пропанон)иридия) (II). Входящие в состав последних магнитно-активные ядра ^{11}B , ^{19}F и ^{31}P позволили нам изучить перенос спинового порядка с молекулы параводорода в условиях SABRE.

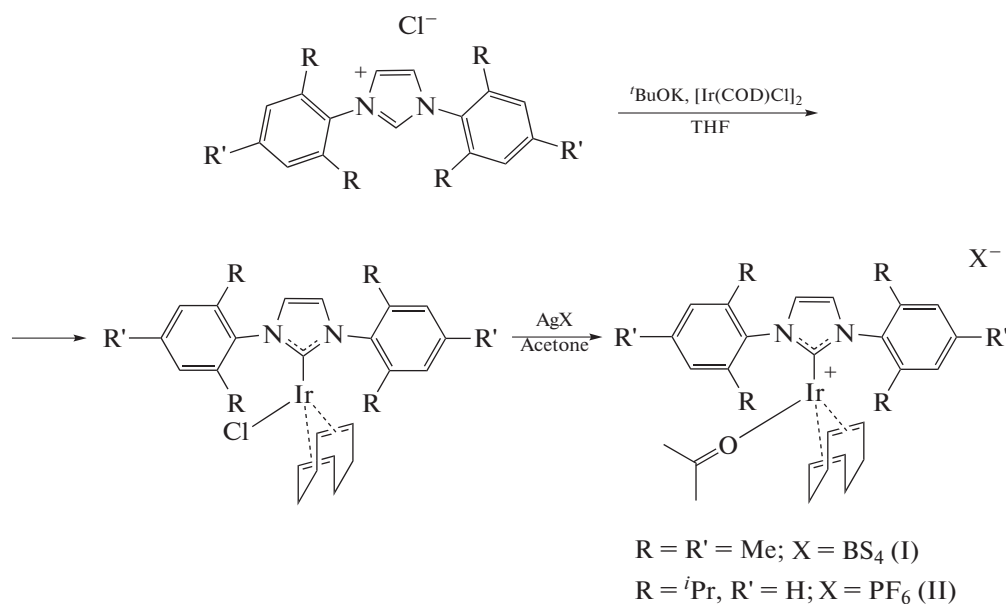


Схема 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все операции, связанные с синтезом и выделением комплексов, выполняли в атмосфере азота в перчаточном боксе. Соединения 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолий хлорид ($\text{IPr} \cdot \text{HCl}$) и 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазолий хлорид ($\text{IMes} \cdot \text{HCl}$) использовали без дополнительной очистки (Sigma-Aldrich), $(\text{IrCODCl})_2$ получали по ранее описанной методике [20]. Синтез ранее описанных соединений $[\text{IrCl}(\text{COD})(\text{IPr})]$ и $[\text{IrCl}(\text{COD})(\text{IMes})]$ [21, 22] проводили по моди-

фицированной методике генерации карбена *in situ*. Элементный анализ на углерод, азот и водород проводили на микроанализаторе Carlo Erba, модель 1106.

Синтез комплекса $[\text{IrCl}(\text{COD})(\text{IPr})]$. В перчаточном боксе смешивали $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ (537 мг, 0.80 ммоль) и \textit{tBuOK} (180 мг, 1.60 ммоль), к смеси добавляли сухой ТГФ (10 мл) и полученный темно-красный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. При добавлении к раствору $\text{IPr} \cdot \text{HCl}$ (680 мг, 1.60 ммоль) его

цвет менялся с темно-красного на темно-желтый. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем ТГФ удаляли в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя продукт смесью EtOAc и петролейного эфира в соотношении 1 : 1. Выход 799 мг (69%).

Найдено, %: C 58.03; H 6.68; N 4.89.
Для C₃₅H₄₈N₂ClIr
Вычислено, %: C 57.82; H 6.80; N 4.79.

ЯМР ¹H (CDCl₃; 400 МГц; δ, м.д.): 0.85 (м., 2H, CH₂), 1.11 (д., 12H, CH₃), 1.54–1.11 (м., 16H, CH₂, CH₃), 1.64 (м., 2H, CH₂), 2.74 (м., 2H, CH), 2.85 (м., 2H, CH), 3.40 (м. 2H, CH), 4.14 (м., 2H, CH), 7.03 (с., 2H, IPr), 7.36 (м., 4H, IPr), 7.44 (т., 2H, IPr).

Синтез комплекса [IrCl(COD)(IMes)]. В перчаточном боксе смешивали [Ir(Cl)(COD)]₂ (537 мг, 0.80 ммоль) и ^tBuOK (180 мг, 1.60 ммоль), добавляли сухой ТГФ (10 мл) и полученный темно-красный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. При добавлении к раствору IMes · HCl (545 мг, 1.60 ммоль) его цвет менялся с темно-красного на темно-желтый. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем ТГФ удаляли в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя продукт смесью дихлорметана и ацетона в соотношении 8 : 1. Выход 875 мг (73%).

ЯМР ¹H (CDCl₃; 400 МГц; δ, м.д.): 1.24 (м., 4H, CH₂), 1.64 (м., 4H, CH₂), 2.10 (с., 6H, CH₃), 2.29 (с., 12H, CH₃), 2.90 (м., 2H, CH), 4.09 (м., 2H, CH), 6.97 (с., 2H, CH), 7.00 (с., 2H, CH), 7.03 (с., 2H, CH).

Найдено, %: C 54.40; H 5.67; N 4.38.
Для C₂₉H₃₆N₂ClIr
Вычислено, %: C 54.32; H 5.80; N 5.66.

Синтез комплекса [Ir(COD){acetone}(IPr)]BF₄ (I). К раствору [IrCl(COD)(IPr)] (586 мг, 0.81 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 1 экв. AgBF₄ (157 мг, 0.81 ммоль) и перемешивали в темноте при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную суспензию отфильтровывали и упаривали до 0.5 мл, к остатку добавляли диэтиловый эфир. Затем осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме. Выход 506 мг (75%).

ЯМР ¹H (CD₂Cl₂; 400 МГц; δ, м.д.): 1.14 (д., 24H, CH₃) 1.42 (д., 24H, CH₃), 2.11 (с., 6H, CH₃), 2.67 (м., 4H, CH), 3.04 (м., 4H, CH), 4.11 (м., 4H,

CH), 7.16 (с., 2H, CH), 7.39 (д., 4H, IPr), 7.58 (т., 2H, IPr).

Найдено, %: C 54.73; H 6.53; N 3.36.
Для C₃₈H₅₄N₂OF₆Ir
вычислено, %: C 54.65; H 6.49; N 3.25.

Синтез комплекса [Ir(COD){acetone}(IMes)]PF₆ (II). К раствору [IrCl(COD)(IMes)] (589 мг, 0.92 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли 1 экв. AgPF₆ (233 мг, 0.92 ммоль) и перемешивали в темноте при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную суспензию отфильтровывали, упаривали до 0.5 мл, к остатку добавляли диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме. Выход 531 мг (77%).

ЯМР ¹H (CDCl₃; 600 МГц; δ, м.д.): 1.56 (м., 4H, CH₂), 1.72 (м., 4H, CH₂), 2.18 (с., 12H, CH₃) 2.41 (с., 6H, CH₃), 2.46 (с., 6H, CH₃), 3.46 (м., 2H, CH), 4.01 (м., 2H, CH), 7.08 (м., 2H, CH), 7.12 (с., 4H, CH). ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃; 600 МГц; δ, м.д.): 18.32 (CH₃), 21.13 (CH₃), 29.03 (CH₂), 32.79 (COCH₃), 33.22 (CH₂), 66.00 (CH), 82.61 (CH), 124.31 (CH), 129.34 (CH), 134.89 (C), 134.97 (C), 139.92 (C), 173.67 (COCH₃).

Найдено, %: C 47.58; H 5.24; N 3.47.
Для C₃₂H₄₂N₂OF₆PIr
вычислено, %: C 47.91; H 5.33; N 3.36.

Спектры ЯМР в условиях SABRE регистрировали на спектрометре Bruker Ascend 400 МГц (Ларморова частота по протонам 400.13 МГц) в метаноле-d₄. В ходе эксперимента параводород пропускали под давлением 4 бар в течение 10 с через образец внутри стандартной цилиндрической ампулы ЯМР (5 мм) с помощью изготовленной в МТЦ СО РАН автоматизированной газовой системы. После барботирования образца в заданном магнитном поле его быстро переносили в датчик спектрометра и регистрировали спектры ЯМР. Варьирование напряженности магнитного поля осуществляли путем механического позиционирования ампулы с образцом в поле рассеяния криомагнита спектрометра вдоль его теплого отверстия с помощью шагового двигателя. Детальное описание установки с быстрым переключением магнитного поля приведено в [23, 24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных комплексов иридия [Ir(COD){acetone}(IPr)]BF₄ (I) и [Ir(COD){acetone}(IMes)]PF₆ (II) (схема 1) полностью соответствовали ожидаемым. Для изучения переноса поляризации с молекулы параводорода в услови-

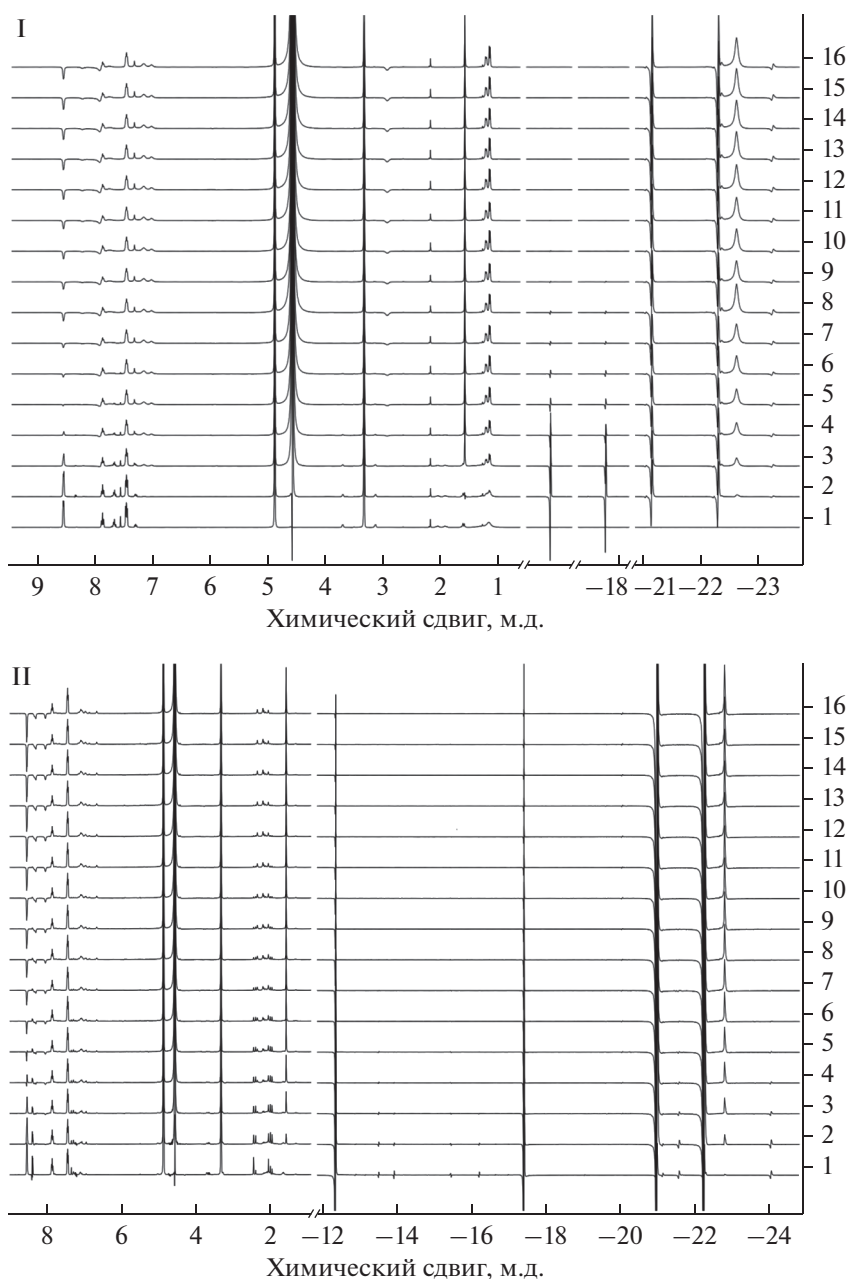


Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H комплексов I (1.2 ммоль) и II (1.2 ммоль) в дейтерированном метаноле в присутствии пиридина (12.4 ммоль) при пропускании параводорода ($\sim 95\%$ пара- H_2). Каждый последующий спектр регистрировали после 10 с барботирования параводорода через раствор.

ях SABRE соответствующие спектры ЯМР регистрировали при барботировании параводорода через растворы указанных комплексов в метаноле- d_4 в присутствии пиридина. При этом в дополнение к интенсивному сигналу газообразного ортоводорода (химический сдвиг $\delta = 4.57$ м.д.) наблюдали появление интенсивных сигналов гидридных интермедиатов в отрицательной области спектра (рис. 1). В сильном магнитном поле антифазная природа большинства из указанных сиг-

налов характерна для гидридных интермедиатов, полученных в условиях SABRE [25, 26]. Стоит также отметить наблюдаемое изменение фазы сигналов протонов пиридина, что свидетельствует об успешном переносе поляризации с молекулы параводорода на данный лиганд (рис. 1).

В действительности каталитический цикл, протекающий в условиях SABRE, более сложен и включает образование большого числа гидридных интермедиатов с разной степенью сольватации

[27], чем приведено на упрощенной схеме 2. Однако в большинстве случаев перенос поляризации на ядра самого катализатора и лиганда происходит по цепочке химических связей за счет скалярного спин-спинового взаимодействия. Тем не менее

тетрафторборат- или гексафторфосфат-анион, не связанный непосредственно с металлоцентром, в органическом растворителе может образовывать с ним тесную ионную пару, в результате чего возможен перенос поляризации на их ядра.

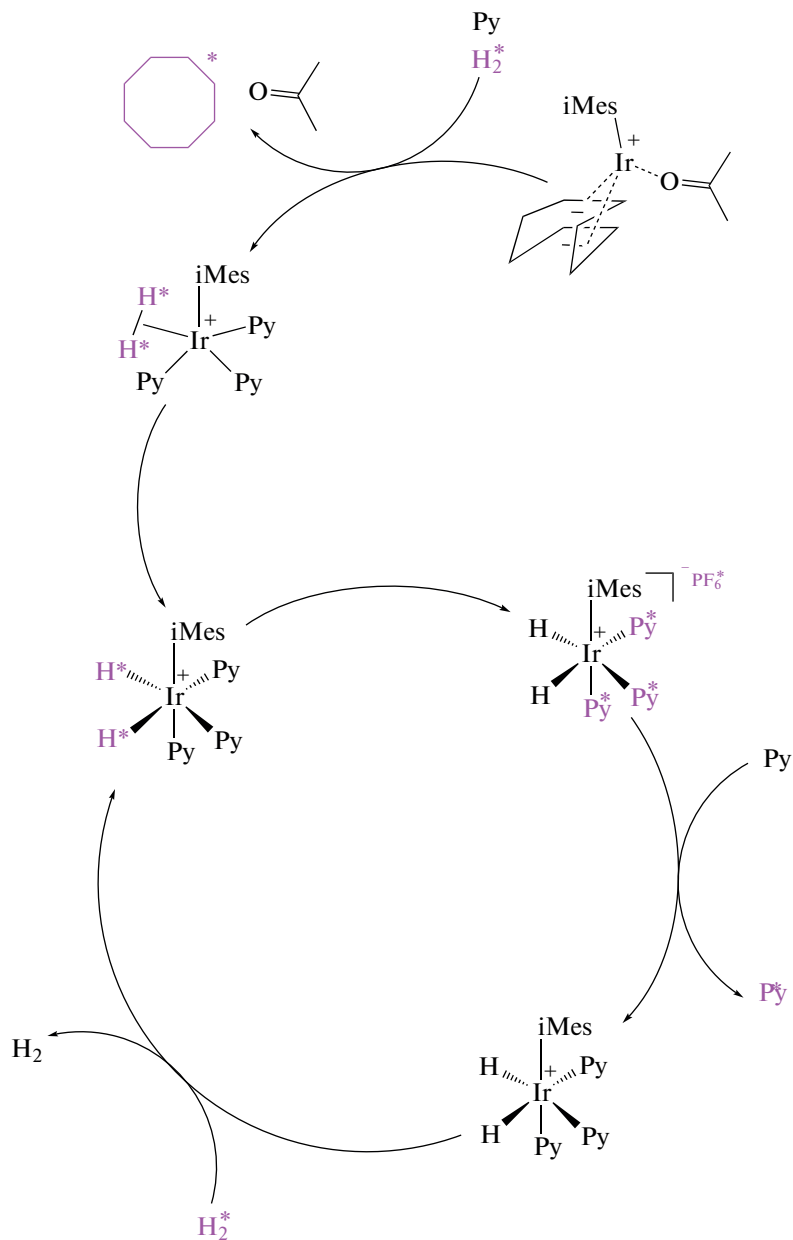


Схема 2.

Для установления возможности такого переноса поляризации с параводорода на противоионы мы изучили зависимость коэффициентов усиления сигналов ядер ^{19}F в указанных фторсодержащих противоионах при проведении реакции в магнитном поле, изменяющемся в диапазоне от 2 мТл до 9 Тл (рис. 2). Так, в зависимости от выбранной ве-

личины магнитного поля наблюдались значительные изменения интенсивности сигнала в спектрах ЯМР ^{19}F , что свидетельствовало о переносе поляризации на противоион, непосредственно не связанный с металлоцентром комплекса (рис. 2в, 2г). В то время как увеличение интенсивности сигнала при увеличении магнитного поля выше 0.2 Тл

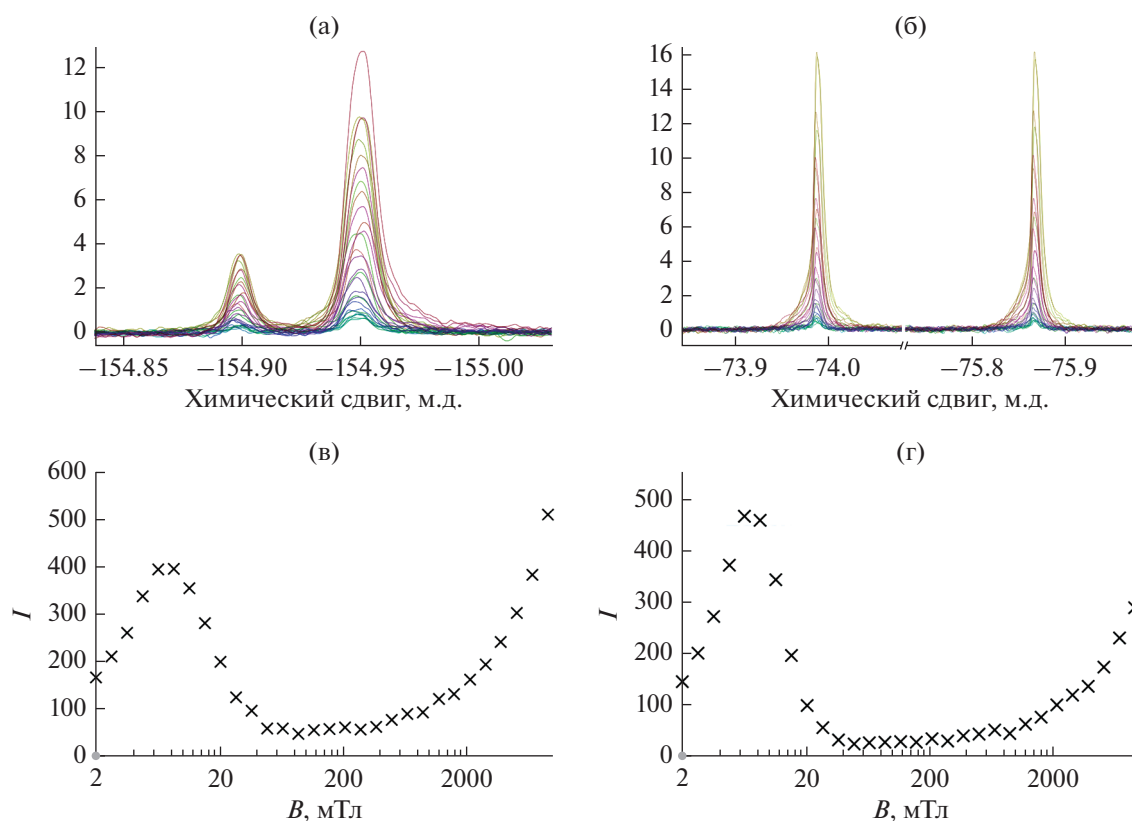


Рис. 2. Спектры ЯМР ^{19}F комплексов I и II при переносе поляризации на тетрафторборат-анион (а) и гексафторфосфат-анион (б) при проведении реакции SABRE в магнитном поле от 2 мТл до 9 Тл и зависимости сигналов ЯМР ^{19}F тетрафторборат-аниона (в) и гексафторфосфат-аниона (г) от напряженности магнитного поля.

вызвано ростом термической разницы заселенностей спиновых уровней, расщепленных магнитным полем, в графиках полевой зависимости наблюдался максимум поляризации ядра ^{19}F в обоих комплексах в слабом магнитном поле 6.4 мТл. Поскольку вероятность даже кратковременного образования прямой связи Ir–F очень мала, перенос поляризации на ядро ^{19}F , вероятнее всего, достигается за счет диполь-дипольного механизма.

Показательно, что нам не удалось зарегистрировать перенос поляризации на ядра ^{31}P и ^{11}B противоионов, что может быть связано как с большей их удаленностью от металлоцентра, так и с более короткими (особенно в случае ядра бора) временами магнитной релаксации.

В заключение отметим, что перенос спиновой поляризации с молекулы параводорода на органические молекулы с использованием катализаторов на основе иридия в условиях SABRE является надежным способом повышения чувствительности спектроскопии ЯМР, в том числе — для создания гиперполяризованных зондов для функциональной магнитно-резонансной томографии. Хотя большинство проводимых исследований посвящено изучению переноса поляризации на ядра обмени-

вающегося лиганда (например, пиридина), присутствие несвязанного противоиона, такого как тетрафторборат- и гексафторфосфат-анионы, в составе молекулярного комплекса также может привести к переносу поляризации на его ядра.

В результате проведенного исследования для двух комплексов иридия $[\text{Ir}(\text{COD})\{\text{acetone}\}(\text{IPr})\text{BF}_4$ и $[\text{Ir}(\text{COD})\{\text{acetone}\}(\text{IMes})\text{PF}_6$ нам впервые удалось продемонстрировать перенос спиновой поляризации с молекул параводорода на ядра ^{19}F слабо координирующихся противоионов в условиях SABRE и определить оптимальную величину магнитного поля, обеспечивающую максимальное увеличение интенсивности в спектрах ЯМР. Механизм обнаруженного эффекта в настоящий момент не полностью ясен, но, вероятно, он имеет диполь-дипольную природу. Логичным дальнейшим шагом является получение катализатора SABRE, в котором противоион, с одной стороны, может координироваться к иону металла для увеличения степени поляризации, а с другой, является биологически-совместимым, как, например, пируват-анион. Такие исследования в данный момент проводятся в наших научных группах.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Элементный анализ полученных соединений проведен с использованием оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (междисциплинарные проекты № 20-63-47107 и 20-62-47038).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Atkinson K.D., Cowley M.J., Duckett S.B. et al.* // *Inorg. Chem.* 2009. V. 48. P. 663.
2. *Terreno E., Castelli D.D., Viale A., Aime S.* // *Chem. Rev.* 2010. V. 110. P. 3019.
3. *Bhattacharya P., Ross B.D., Bünger R.* // *Exp. Biol. Med.* 2009. V. 234. P. 1395.
4. *Golman K., in't Zandt R., Thaning M.* // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006. V. 103. P. 11270.
5. *Ardenkjaer-Larsen J., Boebinger G., Comment A., et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. V. 54. P. 9162.
6. *Larive C.K., Larsen S.C.* // *Anal. Chem.* 2017. V. 89. P. 1391.
7. *Natterer J., Bargon J.* // *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 1997. V. 31. P. 293.
8. *Hövenner J., Pravdivtsev A.N., Kidd B. et al.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018. V. 57. P. 11140.
9. *Becker J., Bermuth J., Ebert M. et al.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A.* 1998. V. 402. P. 327.
10. *Frossati G.* // *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A.* 1998. V. 402. P. 479.
11. *Bouchiat M.A., Carver T.R., Varnum C.M.* // *Phys. Rev. Lett.* 1960. V. 5. P. 373.
12. *Ardenkjaer-Larsen J.H., Fridlund B., Gram A. et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003. V. 100. P. 10158.
13. *Kaptein R., Oosterhoff L.J.* // *Chem. Phys. Lett.* 1969. V. 4. P. 214.
14. *Bowers C.R., Weitekamp D.P.* // *Phys. Rev. Lett.* 1986. V. 57. P. 2645.
15. *Bowers C.R., Weitekamp D.P.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. V. 109. P. 5541.
16. *Kovtunov K.V., Beck I.E., Bukhtiyarov V.I., Koptuyug I.V.* // *Angew. Chem.* 2008. V. 120. P. 1514.
17. *Adams R.W., Aguilar J.A., Atkinson K.D. et al.* // *Science.* 2009. V. 323. P. 1708.
18. *Rayner P.J., Duckett S.B.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018. V. 57. P. 6742.
19. *Spiridonov K.A., Kozinenko V.P., Nikovsky I.A. et al.* // *Mendeleev Commun.* 2021. V. 31. P. 475.
20. *Shen M.-H., Ren X.-T., Pan Y.-P., Xu H.-D.* // *Org. Chem. Front.* 2018. V. 5. P. 46.
21. *Kownacki I., Kubicki M., Szubert K., Marciniak B.* // *J. Organomet. Chem.* 2008. V. 693. P. 321.
22. *Kelly III R.A., Clavier H., Giudice S. et al.* // *Organometallics.* 2008. V. 27. P. 202.
23. *Hadjiali S., Bergmann M., Kiryutin A. et al.* // *J. Chem. Phys.* 2019. V. 151. P. 244201.
24. *Knecht S., Kiryutin A.S., Yurkovskaya A.V., Ivanov K.L.* // *J. Magn. Reson.* 2018. V. 287. P. 10.
25. *Knecht S., Hadjiali S., Barskiy D.A. et al.* // *J. Phys. Chem.* 2019. V. 123. P. 16288.
26. *Limbach H.-H., Ulrich S., Gründemann S. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. P. 7929.
27. *Fekete M., Bayfield O., Duckett S.B. et al.* // *Inorg. Chem.* 2013. V. 52. P. 13453.