



УДК 547.29+546.11.3

ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПИДОВ, МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ,
ГЕТЕРОГЕННЫМ КАТАЛИТИЧЕСКИМ ИЗОТОПНЫМ ОБМЕНОМ
С ГАЗООБРАЗНЫМ ТРИТИЕМ В РАСТВОРЕ

IV. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ТРИТИЕВОЙ МЕТКИ
ПРИ РЕАКЦИЯХ ИЗОТОПНОГО ОБМЕНА *

Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф.

Институт молекулярной генетики Академии наук СССР, Москва

Предложена математическая модель, описывающая кинетику включения тритиевой метки в молекулы метилстеарата при реакциях гетерогенного изотопного обмена. Показано хорошее совпадение между теоретическими и экспериментальными данными. Рассмотрены возможные пути увеличения удельной активности субстратов при изотопном обмене.

В предыдущих сообщениях показана возможность введения тритиевой метки в молекулы различных липидов (метилловые эфиры жирных кислот, простагландины, фосфолипиды) [1, 2]. Установлено, что на удельную активность конечных соединений оказывает влияние полярность и структура исходных соединений. Например, фосфолипиды гидрируются значительно хуже метиловых эфиров жирных кислот [1].

В этих работах приведены также данные о влиянии свойств субстратов на удельную активность конечных продуктов. Вопрос же о влиянии природы катализатора на скорость изотопного обмена в органических соединениях не рассматривался. Актуальность постановки такого вопроса вызвана тем, что неясны причины быстрого уменьшения скорости включения метки. Это видно как из характера кинетических кривых, так и из довольно низких значений удельных активностей соединений, получаемых этим методом. Кроме того, сама форма кривых изменения удельной активности от времени реакции изотопного обмена имеет сложный характер, и ее нельзя объяснить простой дезактивацией катализатора (рис. 1-3).

Процесс введения трития в молекулы субстрата включает в себя диффузию тритий-противовой смеси в растворитель, адсорбцию водорода на поверхности катализатора, где наряду с изотопным обменом происходит диффузия водорода внутрь кристаллов палладия. Из работ [3, 4] известно, что палладий в процессе растворения водорода в пределах 3 ат. % образует твердый раствор, называемый α -фазой, при дальнейшем насыщении водородом происходит переход палладия из α -фазы в β -фазу, Pd-H, которая каталитически неактивна в реакциях гидрирования [5].

Можно предположить, что в реакциях изотопного обмена каталитическая активность палладия изменяется в зависимости от степени растворе-

* Сообщение III см. [1].

ния в нем водорода. Это изменение соответствует структурной перестройке кристаллической решетки в фазовых превращениях. Кинетика изотопного обмена между молекулами субстрата может быть описана уравнением (1)

$$d\mu/dt = k_1 [{}^3\text{H}_2] [n_0 - \mu] [m_0 - m], \quad (1)$$

где μ — часть вещества, которая содержит радиоактивную метку; n_0 — концентрация субстрата; m_0 — исходная каталитическая активность палладия; $m_0 - m$ — каталитическая активность палладия в момент t ; k_1 — константа скорости изотопного обмена при данной температуре.

Под каталитической активностью m понимается количество исходного вещества, которое может обмениваться с тритием на данном количестве катализатора. Активность катализатора пропорциональна количеству исходного палладия. Поэтому образование неактивного гидрида как бы уменьшает исходное количество катализатора.

Если в системе обеспечено достаточно интенсивное перемешивание и не создается градиента концентрации водорода в пределах реакционной ампулы, скорость насыщения палладия водородом и соответственно потеря каталитической активности пропорциональны величине поверхности катализатора. Изменение скорости этого процесса описывается дифференциальным уравнением

$$dm/dt = k_2 k_3 P (m_0 - m), \quad (2)$$

где $k_3 P$ — концентрация активного водорода на поверхности катализатора ($k_3 = k_{\text{Генри}} \cdot k_{\text{адсорбции}}$, P — давление газовой смеси); k_2 — константа скорости насыщения палладия водородом, откуда $m = m_0 [1 - \exp(-k_2 k_3 t P)]$. Учитывая это в случае метилстеарата, включение метки в который не превышает 0,04% [6], можно заключить, что скорость реакции изотопного обмена является функцией лишь активности катализатора и может рассматриваться как реакция псевдопервого порядка:

$$\mu = K/k_2 [1 - \exp(-k_2 k_3 t P)], \quad (3)$$

где $K = k_1 a m_0 n_0$ ($[{}^3\text{H}_2] = a k_3 P$), a — доля трития в газовой фазе.

Кинетическое уравнение (3) реакции изотопного обмена, учитывающее изменение каталитической активности палладия в зависимости от степени насыщения его водородом, объясняет появление участков кинетической кривой, параллельных оси абсцисс. Известно, что переход из одной кристаллической фазы в другую происходит скачкообразно [7]. Такой переход сопровождается изменением каталитической активности m , что приводит к появлению точки перегиба на кинетической кривой. Таким образом, кривая как бы распадается на две кривые, характеризуемые константами скорости k_1 и k_1' .

Тогда кинетическую зависимость степени обмена (удельной активности) от времени можно записать двумя уравнениями:

$$\begin{cases} \mu = K/k_2 [1 - \exp(-k_2 k_3 t P)] & \text{для первой ветви кривой} \end{cases} \quad (4a)$$

$$\begin{cases} \mu' = K'/k_2' [1 - \exp(-k_2' k_3' t P')] & \text{для второй ветви кривой} \end{cases} \quad (4b)$$

Последнюю систему уравнений для практического использования легко можно преобразовать в систему

$$\begin{cases} \mu = \mu_\infty [1 - \exp(t \ln 0,5/T)] \end{cases} \quad (5a)$$

$$\begin{cases} \mu' = \mu_\infty' [1 - \exp(t \ln 0,5/T')] \end{cases} \quad (5b)$$

где μ_∞ — часть вещества, вступившего в реакцию изотопного обмена при $t \rightarrow \infty$ на первой ветви кривой; T — время, за которое μ принимает значение, равное $0,5\mu_\infty$.

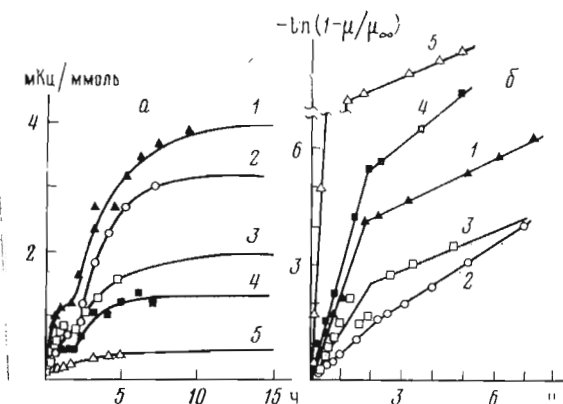


Рис. 1. Включение тритиевой метки в метилстеарат в зависимости от давления газовой смеси или дезактивации палладия пиридином и диацетатом свинца при 23° С. *a* — кинетические кривые, *б* — логарифмически преобразованные кривые: 1 — давление тритий-третиевой смеси 600 мм рт. ст.; 2 — 300 мм рт. ст.; 3 — 300 мм рт. ст., катализатор Линдлара; 4 — 150 мм рт. ст.; 5 — 300 мм рт. ст., растворитель — пиридин. Здесь и на рис. 2, 3 приведены расчетные кривые и точки, соответствующие экспериментальным данным

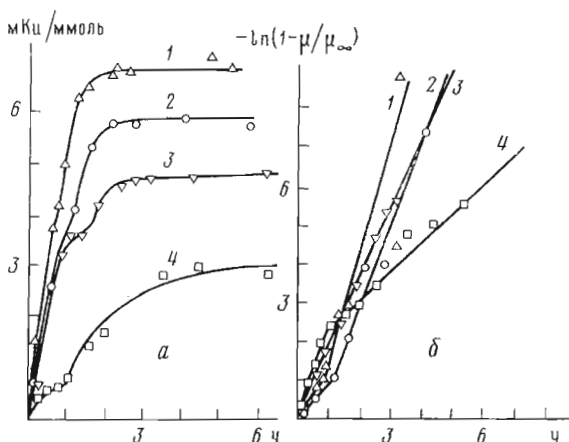


Рис. 2. *a* — кинетика включения тритиевой метки в метилстеарат при температуре реакционной смеси 30 (1), 43 (2), 51 (3), 65° С (4); *б* — логарифмически преобразованные кривые. Давление реакционной смеси 300 мм рт. ст.

Дальнейшее логарифмирование системы (5а, б) приводит к системе уравнений:

$$\begin{cases} \ln(1-\mu/\mu_\infty) = t \ln 0,5/T & (6a) \\ \ln(1-\mu'/\mu_\infty) = t \ln 0,5/T' & (6б) \end{cases}$$

Выбранная нами математическая модель согласуется с экспериментальными данными. Поэтому наблюдается выполнение линейной зависимости $\ln(1-\mu/\mu_\infty)$ и $\ln(1-\mu'/\mu_\infty)$ от времени. При расчетах с помощью выражений (5а, б и 6а, б) необходимо учитывать, что металлический палладий и носитель не представляют собой однородную тонкодисперсную смесь [8]. В связи с этим переход палладия из одной фазы в другую не происходит синхронно на всех частицах, что и отражается на совпадении экспериментальных и расчетных данных. Соответственно

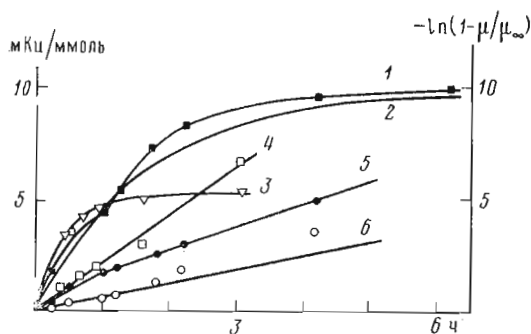


Рис. 3. Кинетические кривые включения тритиевой метки в метилстеарат, рассчитанные с учетом (1) и без учета (2) образования гидрида палладия (300 мм рт. ст., 37° С); 3 — для включения, катализируемого палладием, предварительно обработанным в течение 90 мин тритий-противовой смесью; 4 — логарифмическое преобразование кривой 3; 5 — логарифмическое преобразование кривой 1; 6 — логарифмическое преобразование кривой 2

μ_∞ и T могут быть определены лишь приблизительно, для получения большей сходимости с экспериментальными данными в значениях обоих параметров необходимо вносить определенные изменения.

Имея математическую модель кинетики процесса, можно проанализировать ее для того, чтобы сравнить данные, полученные экспериментальным путем, с теоретически предсказанными. Например, интересно проследить влияние давления на изотопный обмен. Из системы уравнений (4а, б) следует, что если реакция изотопного обмена происходит за время $t \rightarrow \infty$, то μ_∞ не зависит от давления. В действительности катализатор представляет собой непрерывно насыщаемый водородом гидрид палладия, который лишь при определенном соотношении компонентов переходит из одной фазы в другую. Скорость достижения этих фазовых состояний зависит от условий эксперимента, в частности от давления. Поэтому изменение давления начинает сказываться на конечном результате. Математически это можно показать, оперируя системой уравнений (5а, б) и приняв, что одна реакция изотопного обмена происходит при давлении P , а другая — при P^1 , причем P^1 увеличено таким образом, что T^1 становится равным $0,5T$. После проведения необходимых преобразований было получено выражение

$$\mu_{P^1} = \mu_P + \mu_P \exp(t \ln 0,5/T). \quad (7)$$

Из этого выражения видно, что при изменении давления степень обмена тоже изменяется.

При изменении температуры реакционной среды степень включения тритиевой метки будет зависеть от взаимного изменения константы скорости изотопного обмена (k_1), константы скорости насыщения катализатора (k_2) и состава газовой смеси на поверхности катализатора (k_3). А так как эти изменения, по-видимому, происходят не синхронно, может получиться довольно сложная зависимость изменения μ от температуры реакции, что мы и наблюдали в предыдущих исследованиях [6]. Кривая зависимости включения тритиевой метки от изменения температуры имеет максимум в интервале 36–38° С.

Интересно также было проследить, какие изменения в параметрах реакции изотопного обмена произойдут при дезактивации катализатора диацетатом свинца или пиридином. Так как k_1 , k_2 и k_3 при различных фазовых состояниях палладия могут изменяться неодинаково, кривая зависимости μ от времени примет другой вид, что будет еще одним доказа-

**Изменение кинетических параметров от условий проведения реакции
изотопного обмена между метилстеаратом и 0,01% тритием**

Давле- ние, мм рт. ст.	Темпера- тура, °С	—10 ² ln 0,5T		v ₀ , мкКи/ /ммоль·мин		Исправленные —10 ² ln 0,5T		Исправленные v ₀ , мкКи/ /ммоль·мин	
		I *	II **	I	II	I	II	I	II
300	23	1,2	0,82	13	19	1,4	5,3	15	123
300	30	2,2	5,0	144	126	2,1	5,0	137	126
300	37	2,9	1,7	154	90	2,7	4,5	143	238
300	37 ^{3*}	—	3,9	—	201	—	—	—	—
300	43	1,6	3,8	97	67	3,2	3,9	194	69
300	51	3,3	3,2	129	33	3,5	3,2	137	33
300	65	4,1	1,2	30	27	4,0	1,2	29	27
300	23 ^{4*}	1,7	0,6	16	7	—	—	—	—
300	23 ^{5*}	23,1	0,6	34	2	—	—	—	—
150	23	5,3	1,1	25	10	—	—	—	—
600	23	4,1	0,6	49	17	—	—	—	—

* I — первая ветвь кинетической кривой. ** II — вторая ветвь кинетической кривой.
^{3*} Метилстеарат добавлен через 90 мин после начала насыщения палладия тритий-протиевой смесью. ^{4*} Катализатор отравлен диацетатом свинца по методу Линдлара. ^{5*} Реакцию изотопного обмена проводили в пиридине.

тельством взаимосвязи фазовых переходов и изотопного обмена в метилстеарате.

Для проверки предложенной модели процесса нами была изучена кинетика включения тритиевой метки в метилстеарат при разных давлениях газовой смеси (рис. 1), при дезактивации палладиевого катализатора диацетатом свинца и пиридином (рис. 1), при разных температурах (рис. 1–3). При 37° С изучен изотопный обмен в условиях, когда насыщение палладия и введение тритиевой метки начиналось одновременно, и в условиях катализа палладием, обработанным водородом в течение времени, необходимого для достижения точки перегиба (рис. 3). Полученные данные приведены в таблице.

Кинетические кривые, приведенные на рис. 1–3, рассчитаны с помощью системы уравнений (5а, б), а нанесенными значками отмечены удельные активности метилстеарата, полученные экспериментальным путем. Эти графики иллюстрируют хорошее согласование между экспериментальными данными и расчетом. Кроме того, кинетические кривые проанализированы с помощью системы уравнений (6а, б). При этом данные, полученные при 37° С, математически обработаны как с учетом, так и без учета того, что на характер кривой оказывают влияние фазовые переходы, происходящие при насыщении палладия водородом. Как видно из рис. 3, кривые, построенные с учетом связи между скоростью включения метки при изотопном обмене и фазовыми переходами катализатора, больше соответствуют эксперименту.

Экспериментальные данные также подтверждают основные выводы, полученные при анализе математических уравнений. Во-первых, с увеличением давления степень включения тритиевой метки возрастает. Во-вторых, для дезактивированного диацетатом свинца палладия картина зависимости μ от времени имеет другой вид по сравнению с активным катализатором, что указывает на различия в изменении k_1 , k_2 и k_3 для первой и второй частей кинетической кривой (см. рис. 1, 2 и 3). В-третьих, расчет $\ln 0,5/T$ для обеих частей кинетической кривой при изучении изменения μ от времени при разных температурах показал, что существует тенденция прямой зависимости этого параметра от температуры для первой области кривой и обратной — для второй (рис. 4). Это, по-видимому, связано с адсорбционными свойствами палладия.

Не все экспериментальные значения хорошо удовлетворяют этой закономерности, что связано с причинами, перечисленными ранее. На это же указывает результат, полученный при изучении изотопного обмена, ка-

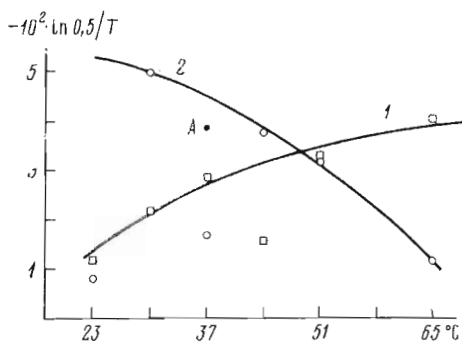


Рис. 4

Рис. 4. Изменение $\ln 0,5/T$ при возрастании температуры реакционной смеси. 1 — для первой ветви кинетической кривой; 2 — для второй ветви кинетической кривой (см. таблицу); точка А — значение, полученное при расчете кинетической кривой 3 (см. рис. 3)

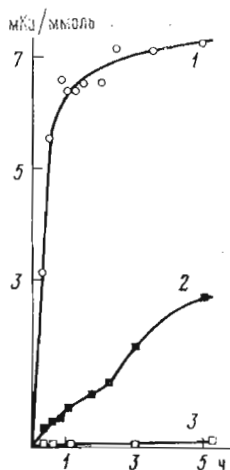


Рис. 5

Рис. 5. Кинетика включения тритиевой метки в метилстеарат на палладиевых катализаторах: 1 — 5% PdO/Al₂O₃; 2 — 0,05% Pd/SiO₂; 3 — 0,01% Pd/BaSO₄

тализируемого палладием, предварительно обработанным водородом. Константы, полученные при математической обработке этих данных, безусловно гораздо ближе к истинным и лучше вписываются в отмеченную выше закономерность (см. таблицу). Построив зависимость $\ln 0,5/T$ от t , можно уточнить значения $\ln 0,5/T$ и начальные скорости исследуемых реакций (см. рис. 4, таблицу).

Основной вывод, который можно сделать, анализируя полученные результаты, заключается в том, что происходит постоянная миграция водорода в палладий. Это, по-видимому, оказывает существенное влияние на реакции изотопного обмена, обуславливая быстрое уменьшение скорости включения радиоактивной метки. Есть данные, что в палладию водород содержится в двух формах: адсорбированной, находящейся на поверхности металла, и растворенной, глубиной [9]. Например, было показано, что 5% Pd/CaCO₃, насыщенный водородом, содержит 52 мл/г (41%) поверхностно-адсорбированного водорода и 76 мл/г (59%) глубинного [10]. По данным [11], полученным методом кривых заряжения, 1 г 5% Pd/CaCO₃ при 20° С содержит 10,2 мл водорода, из которых 3,8 мл (37%) адсорбированного и 6,4 мл (63%) глубинного. Обе формы водорода реакционно-способны. А так как изотопы водорода обладают различной растворимостью в палладию [12], миграция изотопов водорода в палладий приводит к уменьшению концентрации глубинного трития по сравнению с содержанием его в исходной газовой смеси.

Известно также, что низкопроцентные палладиевые катализаторы осуществляют реакцию гидрирования только за счет адсорбированного водорода. Напротив, при использовании высокопроцентных, в частности 5%-ных катализаторов, в реакции участвует и адсорбированный, и растворенный водород [13]. Поэтому можно предложить два пути для повышения удельной активности препаратов. Первый состоит в использовании низкопроцентных катализаторов с тем, чтобы уменьшить изотопные эффекты (0,01% Pd/BaSO₄ и 0,05% Pd/SiO₂), второй — в проведении реакции изотопного обмена в присутствии окиси палладия (5% PdO/Al₂O₃), поскольку ее восстановление тритий-противовой смесью приводит к увели-

чению содержания трития в катализаторе (рис. 5). Как видно из рис. 1 и 5, при взятых соотношениях вещества и палладия скорость включения тритиевой метки на низкопроцентных катализаторах уступает скорости включения тритиевой метки на 5% Pd/BaSO₄. Но если реакцию вести не 5, а 22 ч и сделать для всех катализаторов мольное соотношение вещества и палладия равным 1:1, то включение тритиевой метки в метилстеарат на низкопроцентных катализаторах относительно 5% Pd/BaSO₄ значительно возрастает: для 5% Pd/BaSO₄, 0,05% Pd/SiO₂, 0,01% Pd/BaSO₄ — 5,4; 36,4 и 30,5 мКи/ммоль соответственно. Таким образом, данные, полученные нами, хорошо согласуются с теоретическими расчетами.

Экспериментальная часть

Радиоактивность измеряли на сцинтилляционном счетчике с эффективностью регистрации ~12% в диоксановом сцинтилляторе [14]. Катализаторы, диоксан и метилстеарат готовили и очищали обычными методами; чистоту метилстеарата контролировали с помощью газожидкостной хроматографии (хроматограф Varian 2100, колонка 2×2000 мм, 3% SE-30 на хромосорбе W-HP (80–100 меш), 170° С; газ-носитель — гелий, расход газа 30 мл/мин). Реакцию изотопного обмена и последующий анализ конечных продуктов проводили по методу [6].

Во всех опытах использовали газовую смесь трития и протия (отношение 1:1000). Исследование кинетики включения тритиевой метки в метилстеарат на 5% Pd/BaSO₄ проводили при давлениях газовой смеси 150, 300, 600 мм рт. ст. (23° С); при температурах 23, 30, 37, 43, 51, 65° С (300 мм рт. ст.); при 37° С изотопный обмен катализировался также палладием, в котором процесс образования α-фазы завершен (это достигалось тем, что раствор метилстеарата в диоксане вводили шприцем в кинетическую ампулу через 1,5 ч после начала насыщения катализатора исходной тритий-протиевой смесью. Деактивацию 5% Pd/BaSO₄ диацетатом свинца проводили по методу [15]; при отравлении пиридином реакцию изотопного обмена вели в пиридиновом растворе метилстеарата.

Если в условиях эксперимента давление и температура не указаны, опыты проводили при 300 мм рт. ст. и 23° С, при мольном соотношении палладий — вещество 2:1. Навески низкопроцентных катализаторов для кинетических исследований брали в 10 раз больше, чем в случае 5% Pd/BaSO₄. Таким образом, соотношение палладия и метилстеарата составило 1:5 для 0,05% Pd/SiO₂ и 1:25 для 0,01% Pd/BaSO₄. Для сравнения включения тритиевой метки на 5% Pd/BaSO₄, 0,05% Pd/SiO₂ и 0,01% Pd/BaSO₄ катализаторы использовали в количествах 10, 100 и 500 мг соответственно. Количество метилстеарата при этом равнялись 1,4 мг (изотопный обмен на 5% Pd/BaSO₄), 0,14 мг (на 0,05% Pd/SiO₂) и 0,14 мг (на 0,01% Pd/BaSO₄), перемешивание реакционной массы после заполнения ампул тритий-протиевой смесью продолжали в течение 22 ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф., Волгин Ю. В., Бергельсон Л. Д. (1980) Биорган. химия, 6, 1338–1345.
2. Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф., Безуглов В. В., Бергельсон Л. Д. (1979) Биорган. химия, 5, 906–911.
3. Gillespie L. J., Galstaun L. S. (1936) J. Amer. Chem. Soc., 58, 2565–2569.
4. Gillespie L. J., Hall R. P. (1926) J. Amer. Chem. Soc., 48, 1207–1212.
5. Алчуджан А. А., Фрогг А. В. (1952) Ж. физ. химии, 26, 1730–1736.
6. Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф., Бергельсон Л. Д. (1979) Биорган. химия, 5, 730–734.
7. Bohmholdt G., Wicke E. (1967) Z. Phys. Chem., 56, 133–139.
8. Сокольский Д. В., Сокольская А. М. (1970) Металлы — катализаторы гидрогенизации, с. 130, «Наука», Алма-Ата.
9. Schuldiner S. (1959) J. Electrochem. Soc., 106, 440–450.
10. Сокольская А. М., Решетников С. М. (1965) Кинетика и катализ, 6, 559–571.

11. Мовсисян Г. В., Загумбаева Г. Д., Сокольский Д. В. (1968) *Электрохимия*, 4, 1205—1215.
12. Sieverts A., Zapt G. (1935) *Z. Phys. Chem.*, 174, 359—368.
13. Сокольский Д. В., Сокольская А. М. (1970) *Металлы — катализаторы гидрогенизации*, с. 136, «Наука», Алма-Ата.
14. Kinard F. E. (1957) *Review of Scientific Instruments*, 28, 293—295.
15. Lindlar H. (1952) *Helv. chim. acta*, 35, 446—450.

Поступила в редакцию
11.1.1980

PREPARATION OF TRITIUM-LABELED LIPIDS BY HETEROGENEOUS CATALYTIC ISOTOPE EXCHANGE WITH GASEOUS TRITIUM IN SOLUTION. IV. A PATTERN OF TRITIATION RATE ALTERATION IN ISOTOPE EXCHANGE REACTIONS

SHEVCHENKO V. P., MYASOEDOV N. F.

Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

A mathematic model describing the tritiation of methyl stearate by the reaction of heterogeneous isotope exchange is proposed. Theoretical and experimental data are shown to be in a good agreement. The possibilities to enhance the specific activity of lipid substrates at isotope exchange are considered.