

# ВВЕДЕНИЕ ИЗОТОПОВ ВОДОРОДА В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

© 2022 г. В. П. Шевченко, И. Ю. Нагаев\*, Н. Ф. Мясоедов

Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт»,  
123182, Москва, пл. Курчатова, д. 2  
\*e-mail: nagaev@img.ras.ru

Поступила в редакцию 21.05.2021, после доработки 21.09.2021, принята к публикации 28.09.2021

Обобщены основные подходы к введению тритиевой идейтериевой метки в разные классы биологически активных соединений (липиды, нуклеотиды, аминокислоты, пептиды, низкомолекулярные биорегуляторы и т.д.). Описано получение меченых изотопами водорода органических соединений с использованием различных физико-химических методов. Рассмотрено влияние условий проведения реакций на выход и содержание изотопов водорода в меченых препаратах. Большое внимание удалено введению дейтерия и трития за счет изотопного обмена. Приведены возможные механизмы включения изотопов водорода и связанное с этими процессами распределение метки в органических соединениях. Показано, что при облучении препаратов, использовании посредников и других нововведений можно значительно улучшить характеристики искомых меченых биологически активных соединений.

**Ключевые слова:** меченные соединения, тритий, дейтерий, синтез, изотопный обмен, гетерогенные и гомогенные катализаторы, спилловер водорода.

**DOI:** 10.31857/S0033831122040013, **EDN:** FRGIYC

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Изотопномеченные органические соединения нашли широкое применение в химии и биологии, в медицине и сельском хозяйстве.

Для этих исследований можно использовать радиоактивные изотопы углерода, иода, серы, фтора, кислорода, фосфора и других элементов, но использование радиоактивного изотопа водорода – трития – для получения меченых органических соединений имеет ряд преимуществ. Это связано с такими параметрами этого изотопа, как мягкое излучение (максимальная энергия  $\beta$ -частиц 0.018 МэВ), удобный период полураспада (12.323 года) и высокая молярная радиоактивность (29.12 кКи/г-атом). Введение этого изотопа возможно не только химическими методами, но и изотопным обменом, с заменой атомов протия органического соединения на тритий, поскольку водород присутствует практически во всех органических соединениях. Предел обнаружения трития высок. При приемлемой степени включения трития в молекулы органического соединения современные радиометрические приборы

позволяют обнаруживать его на уровне  $\sim 10^{-14}$  моля. Следует отметить также относительно невысокую стоимость радиометрического оборудования.

В результате введения трития образуются меченные препараты с разным включением этого изотопа. Если меченое соединение имеет молярную радиоактивность около 29.12 Ки/ммоль, это означает, что в его молекулу произошло включение одного атома трития. Получение препаратов с молярной радиоактивности 30 и более Ки/ммоль позволяют проводить эксперименты, требующие высокой чувствительности. В то же время для широкого круга биологических исследований вполне достаточно использовать меченные соединения со значительно более низкой молярной радиоактивностью. Поэтому синтез соединений с разным содержанием трития имеет высокую востребованность. Выходы при этом часто не являются определяющим параметром для использования той или иной методики получения меченых соединений, так как их необходимые количества для проведения серии биологических экспериментов могут измеряться сотнями, а то и десятками микрокюри.

Кроме трития в природе существует еще стабильный изотоп водорода – дейтерий. Для него отсутствуют ограничения, которые необходимо соблюдать при работе с радиоактивными материалами, что значительно упрощает проведение экспериментов. Подходы для отработки условий введения дейтерия и трития в органическое соединение, как правило, идентичны. Поэтому разработка технологий получения конкретного меченого тритием препарата часто проводится с использованием газообразного дейтерия или дейтериевой воды. При этом необходимо подчеркнуть, что соединения, содержащие дейтерий, имеют самостоятельную ценность и широко используются, например, в качестве реагентов в масс-спектрометрии.

В данном обзоре рассмотрены основные методы введения трития в различные органические соединения. Естественно, учитывались публикации, приведенные ранее в данном журнале [1]. Если методы введения изотопов водорода каким-либо образом дублировали разделы предыдущего обзора, то это связано с интересными новыми примерами их использования.

Говоря о меченых тритием органических соединениях, нужно отметить, что протий в различных группах органического соединения может иметь разную способность к обмену с протонами окружающей среды. Водород, способный легко обмениваться с протонными растворителями, например, с водой, называют подвижным или лабильным. Как правило, это водород полярных функциональных групп (гидроксильная, амино-, карбоксильная и т.д.). В то же время водород, связанный с углеродом, с протонными растворителями не обменивается. Отрабатываются именно такие методики, которые позволяют включать дейтерий или тритий при углеродных атомах. И только такие соединения считаются мечеными препаратами. Препараты, меченные тритием, как и другие радиоактивно меченные соединения, характеризуются молярной радиоактивностью, радиохимической чистотой и распределением метки в их молекулах.

Все реакции, используемые для введения трития (дейтерия), можно разделить на две группы: реакции с использованием газообразного водорода (реакции гидрогенолиза) [2–10] и реакции с использованием меченых соединений.

Реакции с тритием или дейтерием проводят, как правило, при использовании катализаторов [2–10] на основе палладия, платины, родия, рутения, иридия, железа, кобальта, никеля и др. Есть новые сведения о процессе введения изотопов водорода при использовании гомогенных катализаторов [6]. Ко второй группе относятся реакции с изотопномеченными водой, иодистым метилом, гидридами металлов и т.д., а также реакции, в которых донором изотопа являются те или иные посредники.

Очевидно, что роль катализаторов в различных реакциях с участием изотопов водорода велика. Поэтому в обзоре данные не только приведены по их использованию, но и дана минимальная информация по их получению, если эти методики оригинальны.

Реакции со 100%-ной тритиевой водой и реакции без использования растворителя (твердофазные реакции) будут приведены в минимальном объеме, так как они довольно подробно рассмотрены в обзорах [1, 11]. Здесь необходимо подчеркнуть, что как следует из данных, приведенных в этих обзирах, часто успех при введении изотопов водорода в органические соединения зависит от силы кислотных центров, которые образуются на поверхности катализатора [6]. Также для понимания процессов, которые приводят к тому или иному результату, необходимо помнить о закономерностях, связанных со спилловером активированных частиц изотопов водорода по поверхности неорганических носителей и в пульпе вещества, нанесенного на эту поверхность [3, 12, 13].

Есть сведения, что на поверхности носителя активированные частицы водорода существуют в виде пары электрон–протон [11]. При этом электрон связан с ионом металла, а протон – с ионом кислорода. Найдено несколько типов центров, где пары ( $H^+, \bar{e}$ ) связаны с различными типами морфологических дефектов поверхности носителя. Не исключено, что межфазовые перемещения активированных на металле-катализаторе частиц изотопов водорода связаны с возможностью туннелирования электрона на поверхность носителя [14–16]. Такая интерпретация полученных данных подтверждена квантовомеханическими расчетами [17–20].

По-видимому, молярная радиоактивность и выход меченого соединения в значительной степени

зависит от взаимодействия вещества с активированными частицами изотопов водорода, т.е. от свойств кластеров, которые образовались из этих частиц [21, 22–25].

Данный обзор посвящен возможностям введения изотопов водорода в разные по своей природе соединения с использованием различных, уже отработанных и предложенных недавно методов [2, 4, 22]. Данные об использовании известных методов будут касаться только сведений, необходимых для сравнения с обновленными методами. Механизмы включения трития и дейтерия будут приводиться только для объяснения того или иного распределения метки при получении меченых препаратов.

Так как тритийсодержащие соединения и побочные продукты их получения являются радиоактивными веществами, после синтеза и использования их необходимо переводить в химически устойчивую форму, которая сохраняет их стабильность в течение времени хранения, минимизировать их объем, обеспечить надежность и безопасность технологий транспортировки, хранения, переработки и захоронения [26–30].

На схемах, рисунках и таблицах дейтерий обозначается символами  $^2\text{H}$ , тритий –  $^3\text{H}$ . На некоторых рисунках для большей наглядности дейтерий и тритий обозначены символами D и T соответственно. Если положение изотопа водорода обозначается звездочкой \*, это обозначает главное направление включения дейтерия или трития. Если звездочка приводится в скобках (\*), это обозначает незначительное включение метки в это положение.

## 2. ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ИЗОТОПНОМОДИФИРОВАННЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Известны различные методы введения метки в органические соединения. Те из них, которые проводятся с использованием химического синтеза, требуют применения соответствующих предшественников, из которых были получены меченные соединения. Получение меченных реагентов и меченных предшественников для синтеза биологически активных соединений, по существу, в настоящий момент превратилось в специфическую область тонкого химического синтеза, который основывает-

ся на самых современных достижениях синтетической органической химии и радиохимии.

К таким методам можно отнести восстановление комплексными тритидами металлов и конденсацию соответствующих предшественников с меченными изотопами водорода реагентами [2, 31, 32]. Достоинством этого метода является то, что изотоп водорода присоединяется к определенному углеродному атому в молекуле вещества, за участием которого в химических реакциях или биологических превращениях можно достоверно проследить. Недостатком метода, как уже отмечалось, можно считать необходимость получения часто труднодоступных и дорогостоящих предшественников, а также сложность проведения реакции с количествами, измеряемыми микромолями, а часто и сотнями или десятками наномолей. Иногда получение меченых препаратов этим методом можно значительно упростить, если предшественниками являются соединения, которые используются как реагенты в других синтезах или являются природными веществами. Например, можно ввести изотопы водорода в арахидоновую кислоту гидрированием дейтерием или тритием ее ацетиленового производного, используемого как ингибитор в биологических исследованиях, или в простагландин  $E_1$  восстановлением простаглантина  $E_2$ , который получают в препаративных количествах [2]. Повышение селективности гидрирования в этом случае оказывается решающим фактором при решении этой задачи. Достижение этой цели возможно лишь при применении самых современных разработок, в том числе использования новых катализаторов.

Катализаторы, появившиеся в последнее время, обладают уникальными свойствами. Их использование для получения меченых препаратов может оказаться весьма перспективным. К сожалению, они пока не нашли широкого применения для введения изотопов водорода в органические соединения. Обычно для селективного гидрирования алкинов используется катализатор Линдлара [33–37], хотя есть примеры синтеза катализаторов с двухатомными активными центрами, которые после активации при нагревании в атмосфере водорода становятся способны к дейтерий-протиевому обмену [38].

Для повышения селективности гидрирования используются также металлические катализаторы,

которые модифицировали тиолами, серой, аминосодержащими компонентами [34, 35, 39–52]. Недостаток этих катализаторов заключается в том, что при решении проблемы селективности жертвовали их стабильностью и каталитической активностью.

Поэтому параллельно с поверхностью-модифицированными катализаторами для селективных реакций гидрирования проводили поиск альтернативных методов их частичной дезактивации [53–65].

Одним из таких подходов было использование носителей, где углеродная матрица была импрегнирована атомами азота. В некотором смысле, как считают авторы, углерод, в структуру которого встроены атомы азота, являлся для новых катализаторов тем же самым, что для катализатора Линдлара – ацетат свинца и хинолин [66].

Для изготовления таких катализаторов сначала синтезировали палладий в виде нанокубиков ( $Pd_{nk}$ ) и равномерно наносили его на углеродные нановолокнистые микросфера (NCM), в полупроводниковой структуре *p*-типа которого содержались атомы азота [66].

$Pd_{nk}$ (NCM) проявил высокую реакционную способность и селективность при гидрировании алкинов до алkenов. Установлено, что электроны переносятся с поверхностного атома палладия на носитель и сольватируются на атомах азота [67]. Следовательно, электронная плотность на кристалле палладия уменьшается, что приводит к более слабому связыванию алkenов и предотвращает их гидрирование [66].

Никакого очевидного снижения селективности  $Pd_{nk}$ (NCM) не наблюдалось даже через 9 ч, что выгодно его отличает от поверхностью-модифицированных катализаторов типа катализатора Линдлара [66].

Продолжаются работы, связанные с нанесением смеси металлов-катализаторов ( $Pd-Cu$  или  $Pd-Ag$ ) на неорганический носитель [68, 69]. Лучшая активность и селективность при восстановлении акролеина до аллилового спирта наблюдалась для 0.01%  $Pd$  с 8%  $Ag$ .

Значительно повысить селективность восстановления ненасыщенных углерод-углеродных связей оказалось возможным при использовании катализаторов с содержанием одиночных атомов металлов

( $Pd$ ,  $Pt$ ,  $Ru$  и т.д.) на поверхности неорганического носителя [70].

Способность гидрировать ненасыщенные двойные связи в органических соединениях установлена и для катализаторов на основе хрома и кобальта ( $H_2$  или  $^2H_2$ ) [71, 72]. Газообразный водород при взаимодействии с атомом металла диссоциирует. Катион водорода связывается с атомом кислорода, а гидрид-ион – с атомом металла. После адсорбции двойной связи на атоме кобальта сначала происходит присоединение гидрид-иона, затем – катиона водорода.

Продолжается поиск новых так называемых гетерогенных металлоорганических катализаторов, которые сочетают в себе свойства и гомогенных, и гетерогенных катализаторов [73].

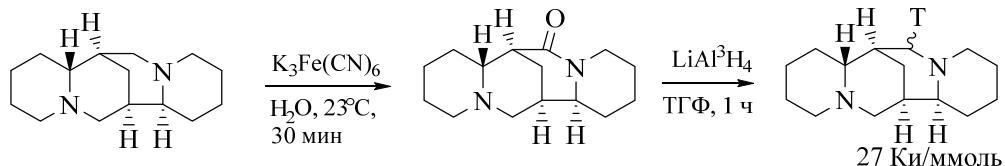
Другим направлением модернизации катализаторов является приготовление катализаторов, в которых частицы металла образуются внутри носителя, и реакция при непосредственном контакте молекулы вещества с активным центром катализатора становится невозможна [74]. В этих обстоятельствах при проведении твердофазных реакций образованию активированных частиц изотопов водорода не препятствуют молекулы вещества, в которые вводится метка. Очевидно, что устойчивость таких катализаторов повышается, при этом в определенных условиях повышается эффективность и селективность включения дейтерия или трития [75].

## 2.1. Синтез с использованием меченых реагентов

В первую очередь необходимо остановиться на использовании тритидов металлов, получившем распространение в последние годы. В качестве исходного материала для получения комплексных тритидов металлов обычно используют  $Li^3H$ . Из него приготавливают  $LiAl^3H_4$ ,  $LiEt_3B^3H$ ,  $LiB^3H_4$ ,  $LiB(OCH_3)_3^3H$ ,  $Bu_3Sn^3H$  [31, 32, 76], которые затем используют для получения меченого иодистого метила, а также для введения метки восстановлением или заменой функциональных групп в молекулах органических соединений на тритий (табл. 1) [77–82].

По схожим методикам готовили и реагенты, содержащие дейтерий [83]. Есть работы, в которых

Схема 1.

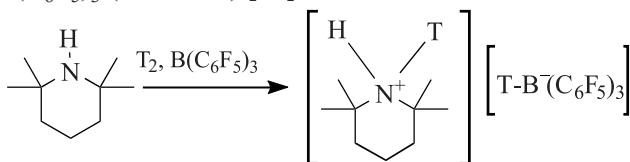


проводят сравнение реагентов, наиболее подходящих для конкретного синтеза (табл. 2).

При использовании дейтеридов получали замещенные амины восстановлением основания Шиффа [84].

В некоторых случаях к успеху приводило предварительное окисление препарата с последующим применением различных тритидов. Так,  $[^3\text{H}]$ пахикарпин получали окислением исходного соединения  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , а затем восстановлением литийалюмотритидом [85] (схема 1).

Более экзотическим восстанавливающим реагентом является  $[\text{TMP}^3\text{H}]^3\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ . Его получают с использованием газообразного трития и  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  ( $23^\circ\text{C}$ , 1 ч) [86]:



Этот реагент восстанавливает альдегиды до спиртов. Например, при использовании этого реагента получен *n*-аминофенил- $[^3\text{H}]$ метанол с молярной радиоактивностью 24.3 Ки/ммоль (схема 2) [86].

Синтез перечисленных выше меченых реагентов представляет собой самостоятельную серьезную задачу. Ярким примером этого является синтез меченого иодистого метила, поиск новых методов получения которого продолжается и в настоящее время, хотя и сейчас их набор весьма разнообразен (табл. 3) [4, 25, 87, 88].

Из меченого иодистого метила получали другие, более удобные в использовании или хранении, меченные реагенты (табл. 4) [89–91].

$\text{TosOCH}_2^{3\text{H}}$  может быть синтезирован и деборированием  $\text{TosOCH}_2\text{Br}$  в атмосфере газообразного трития (выход меченого препарата 50–60%, молярная радиоактивность [метил- $^3\text{H}$ ]метилтозилата 15–17 Ки/ммоль) [97].

Таблица 1. Методики восстановления предшественников комплексными тритидами металлов.

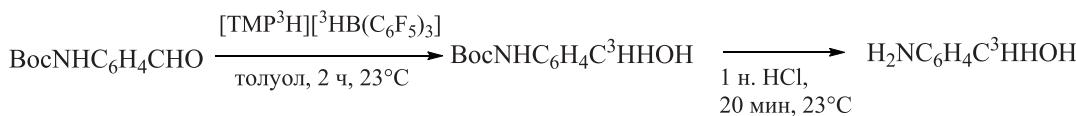
| Реагент                     | Условия реакции   |
|-----------------------------|---|
| $\text{NaB}^{3\text{H}}_4$  | 1.5 мл этанольного раствора 0.02 ммоля (60 Ки/ммоль) боротритида натрия, 0.1 ммоля альдегида в 2.5 мл THF, 20 мин (или при $0^\circ\text{C}$ , 30 мин), смесь разлагают кислотой, выход 75%, 12.6 Ки/ммоль.<br>Для восстановления эфиров карбоновой кислоты использовали кипячение в спирте 1 ч [77–79] |
| $\text{LiB}^{3\text{H}}_4$  | Мольное соотношение $\text{LiB}^{3\text{H}}_4$ и амида 3 : 1 в $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 ч, $40^\circ\text{C}$ , смесь разлагают кислотой, выход 43%, 54 Ки/ммоль [80]   |
| $\text{LiAl}^{3\text{H}}_4$ | Мольное соотношение $\text{LiAl}^{3\text{H}}_4$ и эфира карбоновой кислоты 1 : 2 в бензоле, 1 ч, затем с эфиром 15 мин, смесь разлагают основанием и этанолом, выход 9% [81]  |

Таблица 2. Зависимость степени восстановления кетона до спирта от условий реакции ( $23^\circ\text{C}$ , 2 ч) [83]

| Соединение | Реагент                                  | Растворитель | Выход |
|------------|--|--------------|-------|
|            | $\text{LiB}(\text{OMe})_3^{3\text{H}}$   | Этанол       | 91    |
|            |  | DMF          | 90    |
|            |  | THF          | 88    |
|            | $\text{Li}^2\text{H}$                    | THF          | —     |
|            | $\text{LiB}^2\text{H}_4$                 |              | 36    |
|            | $\text{LiB}(\text{OMe})_3^{3\text{H}}^a$ |              | 95    |

<sup>a</sup> Молярная радиоактивность препарата 28.9 Ки/ммоль.

Схема 2.



В биологически активное соединение, имеющее в своей молекуле метильные группы, можно ввести дейтерий или тритий с использованием метилирующих агентов. Но необходимой стадией для этого является предварительное деметилирование исходного соединения, например, синтез *N*-деметилированного антибиотика доксициклина [98].

Методики, связанные с использованием  $\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$  и его производных, хорошо известны [4, 79, 87],

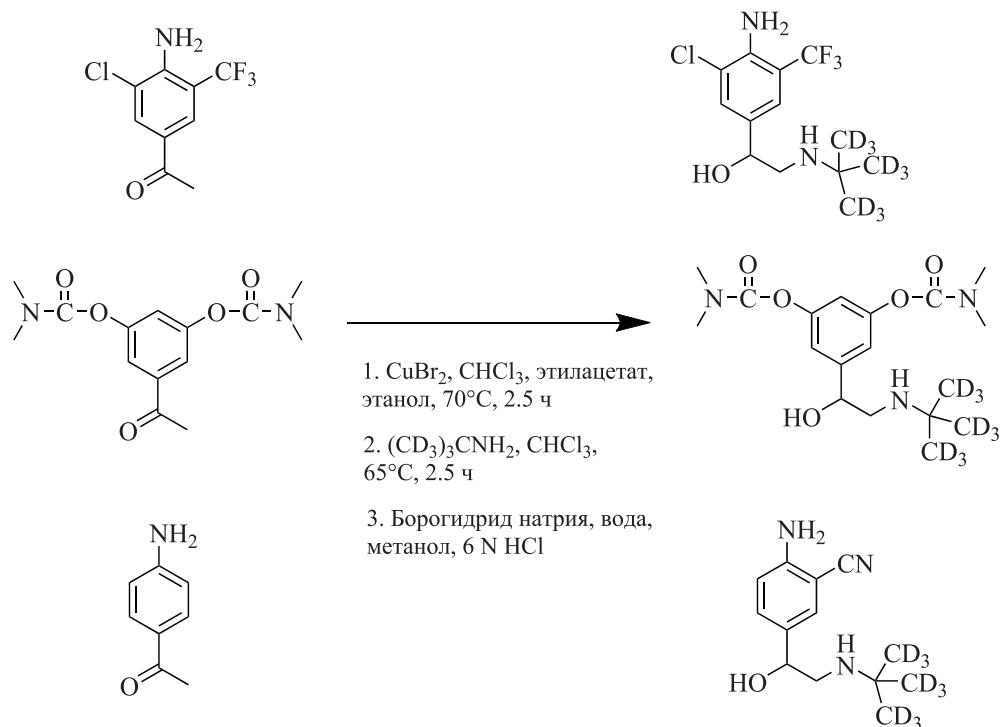
Таблица 3. Синтез реагентов в атмосфере трития для получения меченого иодистого метила\*

| Реагент                             | Условия реакции  | Продукт <sup>a</sup>                              |
|-------------------------------------|--|---|
|                                     | 10% Pd/C, <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> EtN, DMF, 23°C, 1–12 ч                                   |   |
|                                     | 30% Pd/C, Et <sub>3</sub> N, EtOAc; 23°C, 1 ч; иодистый бензил, EtOAc, 140°C, 24–48 ч        |   |
|                                     | 30% Pd/C, EtOAc; 23°C, 2 ч   |   |
| (ClCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | Раствор 0.3 ммоля вещества в 2.1 мл EtOAc, 0.6 ммоля Et <sub>3</sub> N, 7.7 мг 10% Pd/C, 1 ч | 56 Ки/ммоль<br>(TCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O |
| CO <sub>2</sub>                     | Cu-Zn-Cr катализатор, 225–230°C, 24 ч  | 15 Ки/ммоль<br>CT <sub>3</sub> OH                 |
| CO <sub>2</sub>                     | LiAlT <sub>4</sub> , 23°C, 3 ч   | CT <sub>3</sub> OH                                |

<sup>a</sup> Меченный иодистый метил получали из предшественников реакцией с HI или иодистым бензилом.

Таблица 4. Метилирующие агенты – производные меченого иодистого метила.

| Реагент                          | Условия реакции  |
|----------------------------------|--|
|                                  |  |
|                                  | 0.4 ммоля $\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$ , 0.5 ммоля тозилата серебра, 5 мл CH <sub>3</sub> CN, 80°C, 18 ч, выход 85%; нозилат серебра, выход 51% [92–94]    |
| $\text{C}^3\text{H}_3\text{MgI}$ | 0.8 ммоля Mg, 8 мкмоля I <sub>2</sub> , 5 мл Et <sub>2</sub> O, 0.6 ммоля (80 Ки/ммоль) $\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$ , 10 мин, 23°C, 45 мин, 30°C [95, 96] |

Рис. 1. Синтез меченых соединений с использованием  $(C^2H_3)_3CNH_2$ .

дующей реакцией образовавшегося спирта с  $NaCN$ ,  $^2H_2SO_4$ ,  $C_2H_3COO^2H$  и  $KOH$  [104]. С использованием этого меченого реагента были синтезированы  $^2H_9$ -мабутерол,  $^2H_9$ -бамбутерол и  $^2H_9$ -цимбутерол (рис. 1).

Из полностью меченного дейтерием ацетона можно синтезировать не только  $(C^2H_3)_3CNH_2$ , но и  $(C^2H_3)_2CH-NH_2$ . Для этого дейтерированный ацетон восстанавливают алюмогидридом лития, бромируют трехбромистым фосфором, замещают бром на азот фталимидом калия с последующей обработкой образовавшегося продукта гидразингидратом [105].

Полученный меченный реагент с успехом использовался для синтеза  $^2H_6$ -кленпроперола и  $^2H_6$ -циматерола с приемлемыми выходами и отличной химической чистотой (рис. 2) [105].

Для введения трития используют другие меченные реагенты  $(C^3H)_2N_2$ ,  $^3HCHO$ ,  $^3HC^3HO$ ,  $^3HCO$  ( $CH_3)_2$ ,  $^3HCOOCOCH_3$ ,  $C^3HNN_2$ ,  $N$ -сукцинимидил-[2,3- $^3H$ ] пропионат,  $N$ -тритиоацетоксифталимид,  $^3HN=N^3H$ ,  $C^3H_3COOH$  [4].

Использование меченых реагентов для синтеза дейтерированных или тритированных аналогов

органических соединений имеет широкую область применения. Основным недостатком этого направления считается невысокая молярная радиоактивность многих реагентов, синтез которых к тому же часто проводится в несколько стадий.

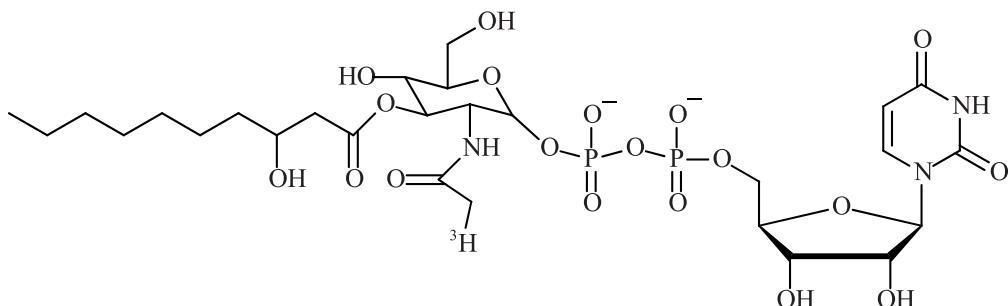
## 2.2. Предшественники для получения меченых соединений

Для получения содержащих тритий или дейтерий препаратов очень часто используют термин

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | 1. $(C^2H_3)_2CHNH_2$ , $CHCl_3$ , (этанол), $63(23)^\circ C$ , 5(2) ч<br>2. Борогидрид натрия, метанол (этанол), $23^\circ C$ , 2(4) ч |  |
|  |   |  |

Рис. 2. Получение  $^2H_6$ -кленпроперола и  $^2H_6$ -циматерола.

Схема 3.



«предшественник». Под этим обычно понимают реагент, при обработке которого изотопом водорода получают меченный аналог биологически активного соединения. В одних случаях предшественник содержит фрагменты, восстановлением которых можно получить желаемый меченный препарат. В других случаях искомое меченое соединение получали исходя из меченого предшественника. Синтезы с использованием меченых предшественников значительно усложняют общую процедуру получения конечного соединения. Поэтому метку в этом случае предпочтительно вводить на последних стадиях синтеза из соображений радиационной безопасности и с целью уменьшения количества используемого, как правило, дорогостоящего меченого реагента.

Синтез меченного тритием эстронсульфата проводили в два этапа: сначала твердофазным изотопным обменом (5% Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 180°C, 15 мин) получали [<sup>3</sup>H]эстрон (выход 32%, 158 Ки/ммоль), затем [<sup>3</sup>H]эстрон сульфатировали (пиридин, SO<sub>3</sub>-пиридин, 12 ч, выход 65%, 154 Ки/ммоль) [106, 107]. Меченный эстрадиол также получали из [<sup>3</sup>H]эстрона при восстановлении последнего борогидридом (этанол, 15 мин при 0°C, 30 мин, 23°C), выход 88%, 95 Ки/ммоль [106].

Меченную арахидоновую кислоту (210 Ки/ммоль) конденсировали с аминокислотами (силицированный пролин, ацетонитрил, арахидоил-изобутилкарбонат, 2 ч, 23°C, 48 ч, 4°C, выход 65%) и пептидами (семакс, DMF, Et<sub>3</sub>N, арахидоил-изобутилкарбонат, 2 ч 23°C, 48 ч, 4°C, выход 65%) [108].

После конденсации меченого пролина (60 Ки/ммоль) с Boc-Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly и Boc-Met-Glu(O-tBu)-His-Phe-Pro-Gly (DMF, Et<sub>3</sub>N, карбонилдитриазол, 40–80 мин, 23°C, 30 мин, 50°C)

и снятия защит получены меченные селанк и семакс с выходами 15 и 35% соответственно [92, 93, 109].

Для получения производного уридуна в качестве меченого тритием реагента может быть использована меченная уксусная кислота (схема 3) [94].

Такие же подходы использовали для синтеза меченого антагониста тромбоксанового рецептора – (+)-S-145 [25]. Последний получали конденсацией метилового эфира (+)-{1S,[1α,2α(Z),3β,4α]-7-(3-амино-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-5-гептената с [4-<sup>3</sup>H]бензол-сульфохлоридом (100 мКи, 23.8 Ки/ммоль) при молярном соотношении немеченого компонента к меченному 43 : 1. Радиохимический выход в этих условиях достигал 80%. После щелочного омыления был получен искомый продукт.

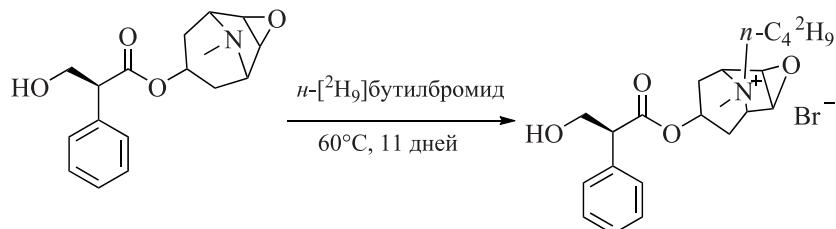
n-[<sup>2</sup>H<sub>9</sub>]Бутилбромид был исходным соединением при синтезе бутилового аналога скополамина ([<sup>2</sup>H<sub>9</sub>]бускопана), который является антихолинергическим и антимускариновым лекарственным средством, используемым для лечения боли и дискомфорта [95]. Конденсацию проводили, смешивая раствор скополамина в безводном ацетонитриле с n-[<sup>2</sup>H<sub>9</sub>]бутилбромидом (схема 4).

Ацетонитрил заменяли безводным эфиром и кипятили еще 30 мин. Выход искомого продукта 80%.

Дейтерированные жирные кислоты послужили источником дейтерия в синтезе более десятка дейтерированных церамидов [96]. Церамиды получены с высокими выходами при использовании в качестве конденсирующего реагента РуВОР [(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфонийгексафторфосфата].

Для синтеза меченого дейтерием AZD6642 использовали [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]ацетон. Из [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]ацетона получали (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, который конденсиро-

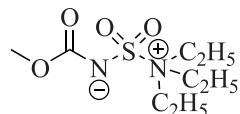
Схема 4.



вали с (R)5-(2-(4-(бензилокси)фенил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-бромопиридином и снимали бензильную защиту. Дальнейшие превращения приведены на рис. 3 [110].

Еще одним примером использования меченых предшественников для получения искомого препарата является синтез  $[{}^3\text{H}]AZD5248$  (рис. 4) [111].

Исходное меченое соединение обрабатывали большим избытком метил-N-(триэтиламмоний-сульфонил)карбамата (реактив Бёрджесса):



Этот реагент обычно используют для мягкой дегидратации вторичных и третичных спиртов до соответствующих алkenов, в этой же работе его использовали для дегидратации  $-\text{CONH}_2$  до  $-\text{C}\equiv\text{N}$ .

Раствор *трем*-бутил-*N*-[4-[[*(1S*)-2-амино-1-[[4-(4-карбамоил[3(5)- ${}^3\text{H}$ ]фенил)фенил]метил]-2-оксо-этил]карбамоил]тетрагидропиран-4-ил]карбамата (13.3 КИ/ммоль, 2.5 мг, 4.9 мкмоль) и реагтива Бёрджесса (50 мг, 210 мкмоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) перемешивали в атмосфере азота 18 ч. После снятия защитной группы получен  $[{}^3\text{H}]AZD5248$

(12.3 КИ/ммоль). Необходимо отметить, что после двухстадийного синтеза происходило падение молярной радиоактивности препарата примерно на 8%.

Еще одним примером могут служить многостадийные синтезы аналогов нуклеотидов, имеющих противотромбозную активность ( $[{}^3\text{H}]AR-C67085MX$ ) [82]. В этом случае лабильный фрагмент этого соединения (полифосфатный остаток) конденсировали с меченым основанием (схема 5).

Химическими методами получены и другие меченные соединения ( $[{}^3\text{H}]BIBN\ 4096$  [112],  $[2,11,31\text{-}{}^3\text{H}]ABT-578$  [113],  $[{}^3\text{H}_2]BIL260$  [114],  $[{}^3\text{H}_4]BIL260$  [114]) не менее сложного строения исходя из меченых предшественников.

Получение  $[3,4,5\text{-}{}^2\text{H}]$ пролина,  $[3,4,5,5,5\text{-}{}^2\text{H}]$ лейцина,  $[3,4\text{-}{}^2\text{H}_2]$ глутаминовой кислоты ( $R = \text{H}, \text{Me}, \text{C}^2\text{H}_3$ ) [81] можно осуществить, исходя из меченого производного 5-окса-Pro (схема 6).

3,4-Дидегидропироглутамат получали обработкой 30%-ной перекисью водорода раствора в тетрагидрофуране ( $23^\circ\text{C}$ , 60 мин) фенилселенилированного производного *трем*-бутил-*N*-(*трем*-бутоxикарбонил)пироглутамата. Дейтерированием с оксидом палладия в дейтерометаноле ( $23^\circ\text{C}$ , 30 мин) получен *трем*-бутил-*N*-(*трем*-бутоxикарбо-

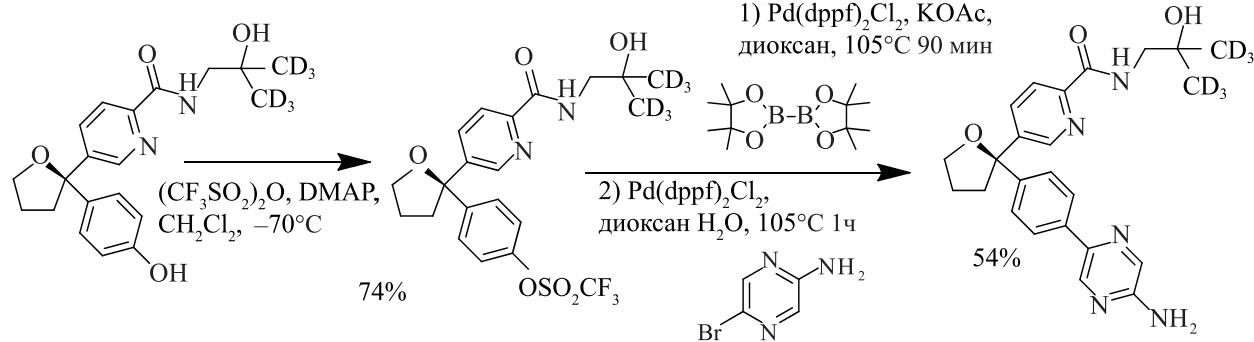
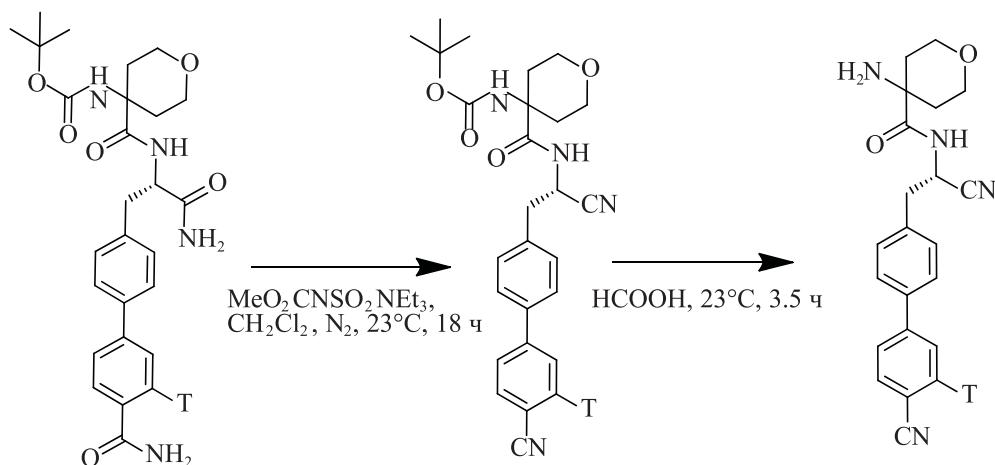


Рис. 3. Синтез дейтерированного AZD6642.  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  – [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладий(II).

Рис. 4. Синтез  $[^3\text{H}]$ AZD5248.

нил)-[3,4- $^2\text{H}_2$ ]пироглутамат. Кипячением с 1 М HCl в течение 12–15 часов из *трем*-бутил-*N*-(*трем*-бутилоксикарбонил)-[3,4- $^2\text{H}_2$ ]пироглутамата получали [3,4- $^2\text{H}_2$ ]глутаминовую кислоту. Дейтерированный пролин получали из того же предшественника по методике [115]. Дейтерированный лейцин получали из того же предшественника по методике [116].

Для получения меченых фосфатидилинозита и дифосфоинозитида были синтезированы нена-

сыщенные предшественники (*Z* – циклогексилиден, Ol – олеоил, Pl – пальмитоил, Bzl – бензил) (схема 7) [25].

Фосфорилированием дикетала *мио*-инозита дифенилхлорфосфатом получали соединение, содержащее фосфатную группу в положении 1 *мио*-инозита. Положение 4 ацетилировали уксусным ангидридом, затем фенильные группы на фосфате снимали гидрогенолизом на платиновом катализаторе

Схема 5.

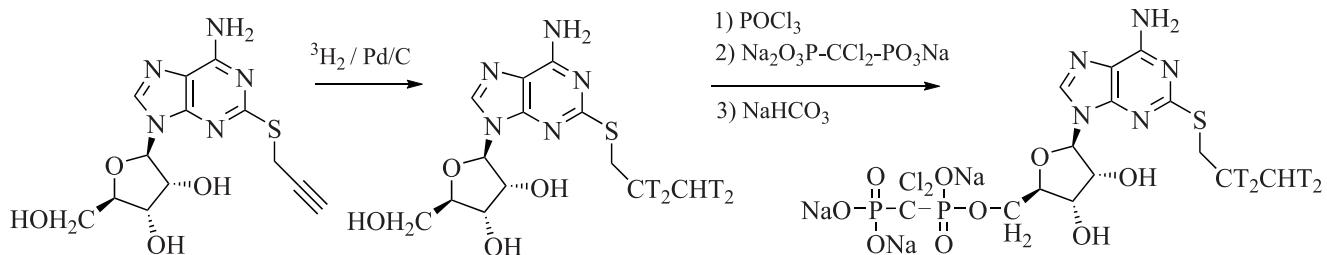
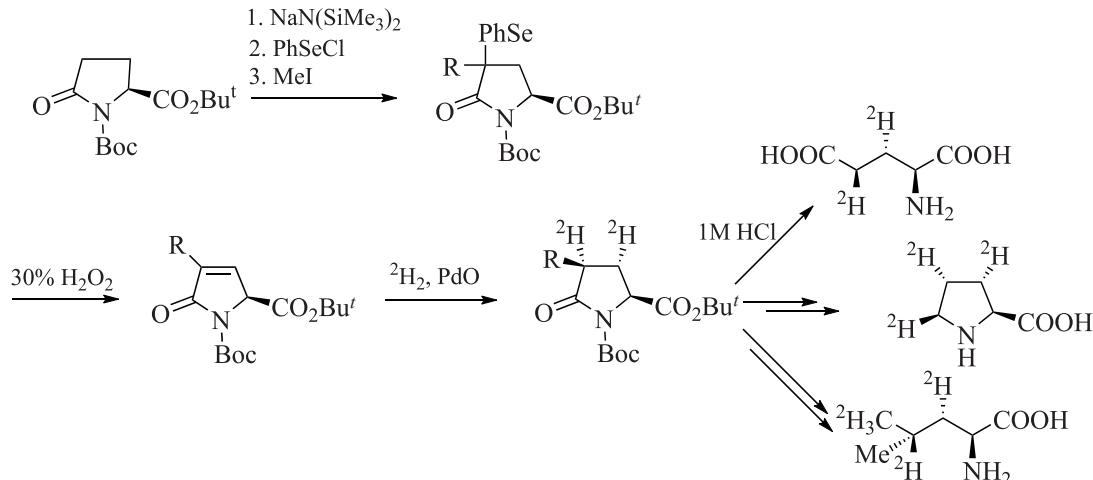
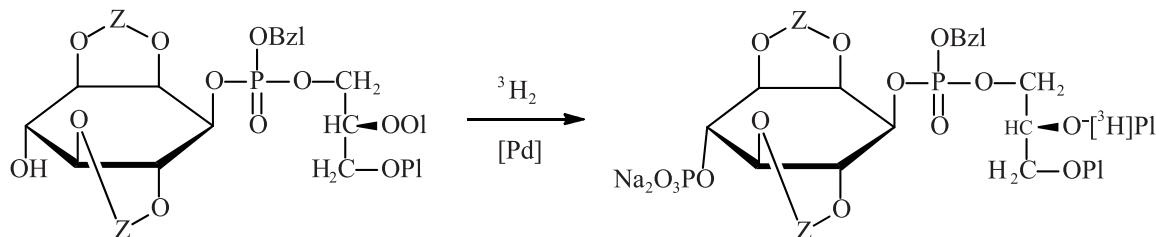


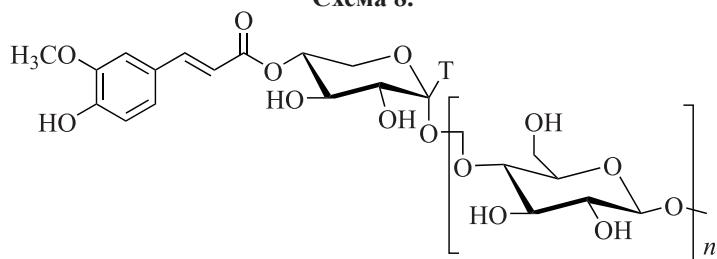
Схема 6.



### **Схема 7.**



### Схема 8.

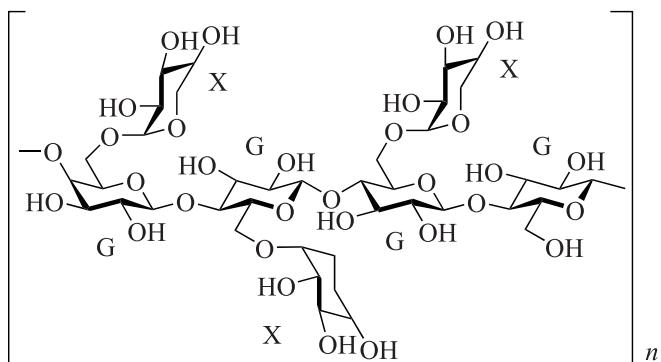


с последующей обработкой фенилдиазометаном. Дибензиловый эфир обрабатывали иодидом натрия, затем нитратом серебра. Серебряную соль конденсировали с 1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицерин-3-иодгидрином, и образовавшееся производное фосфатидилинозита деацетилировали гидразингидратом.

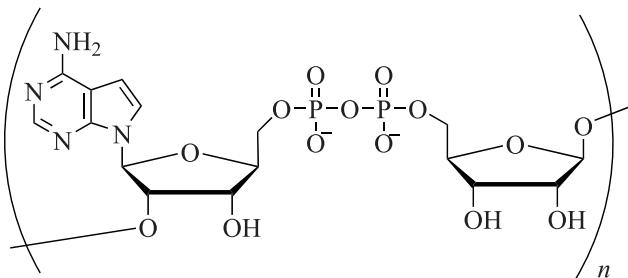
Если ставилась задача получить фосфатидилинозит, защитные группы снимали анионным дебензилированием и обработкой катионитом в  $H^+$ -форме. Для получения дифосфоинозитида сначала фосфорилировали инозит по положению 4 избытком хлороксида фосфора в пиридине, а затем снимали защитные группы. На последней стадии синтеза меченых препаратов проводили каталитическое гидрирование ненасыщенного жирнокислотного фрагмента в атмосфере газообразного трития [25].

Реже меченные предшественники используются для проведения ферментативных реакций, позволяющих получать меченные соединения более сложного строения. Специфика этого направления существенно ограничивает возможности данного метода. При использовании клеточных культур оказалось возможным получение радиоактивно меченых полимеров. При использовании *Festuca arundinacea* и [ $^3\text{H}$ ]арабинозы получен арабинозосодержащий сахарид (схема 8) [117, 118].

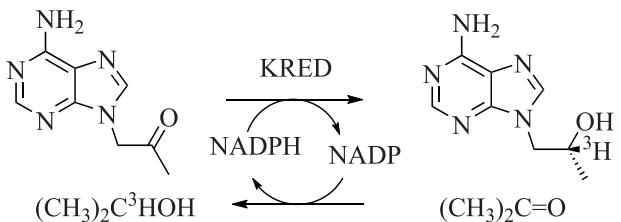
Инкубацией с меченой глюкозой получены полисахариды (X – ксилоза, G – глюкоза) [119]:



При использовании  $^3\text{H}$ -аденина получены поли-ADP-рибозы [117]:



При использовании кеторедуктазы (KRED) и  $(CH_3)_2C^3OH$  удалось ввести тритий в *(R)*-9-(2-гидроксипропил)аденин [120]:



Используя меченный фенилаланин, можно получить коричную кислоту (при использовании фенилаланин аммоний-лиазы) и тирозин (при использовании фенилаланин 4'-монооксигеназы), а из тирозина – DOPA (тироциназа в присутствии аскорбиновой кислоты) (схема 9) [121].

Используя тирозиндекарбоксилазу, можно из DOPA синтезировать дофамин, а из него – норадреналин и адреналин, используя дофамин-β-гидроксилазу и фенилэтаноламин-N-метилтрансферазу [121].

Меченный тирозин также можно синтезировать с использованием β-тироциназы из меченого фенола (схема 10) [121].

Использование данного подхода позволило получать целые наборы оптически активных меченых соединений с двойными связями, разными и по расположению, и по конформации. Получить такие соединения другими способами крайне затруднительно. Например, были получены простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, гидроксизайкозатетраеновые кислоты, гидропероксизайкозатетраеновые кислоты, липоксины, гепоксины, эпокситриеновые кислоты и др. В качестве исходного меченого материала использовали как арахидоновую, так и другие эйкозаполиеновые кислоты с молярными радиоактивностями выше 100 Ки/ммоль [25].

### 2.3. Получение меченых соединений особым способом инициирования реакции

На применении дважды и более меченых триием предшественников основан новый нетрадиционный метод синтеза меченых фенилзамещенных органических, элементоорганических и гетероциклических соединений [122–127]. За счет превращения одного из атомов триия в атом гелия образуется меченный реагент, который можно использовать для получения искомых меченых соединений:

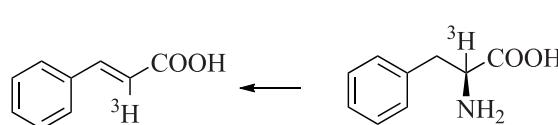
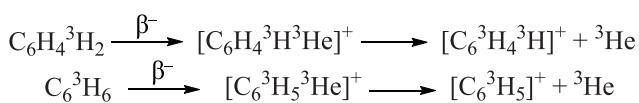
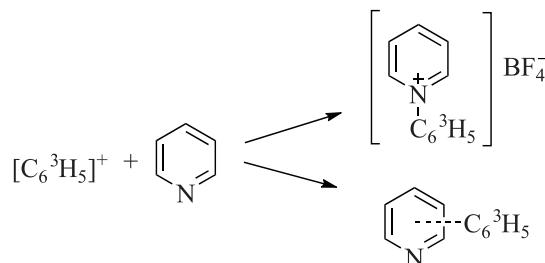


Схема 9.

В результате оказалось возможным получать ранее неизвестные в классической химии органические соединения (рис. 5) [128].

Таким образом, оказалось возможным разработать способы получения новых биологически активных соединений, меченых триием, за счет прямого фенилирования атома азота в шестичленных гетероциклических соединениях:



Этим ядерно-химическим методом в одну стадию получены меченные триием различные N-фенильные производные пиридина, хинолина, акридина, фенантридина и бензохинолина, многие из которых являются перспективными бактерицидными препаратами широкого спектра действия. Также имеются сведения об одностадийном получении фенильных ониевых производных элементов V–VII групп, меченых триием. Ароматический фрагмент мог включать метокси, этокси, метильный, хлор, фтор и другие заместители (схема 11) [122–127, 128–131].

Все ион-молекулярные реакции проводили в запаянных стеклянных ампулах, в которые были помещены многократно меченные триием ароматические соединения, немеченные нуклеофилы и кристаллы стабилизирующей соли ( $\text{KBF}_4$ ,  $\text{KClO}_4$ ,  $\text{KI}$ ). Ампулы с реакционной смесью выдерживали для накопления продуктов реакции в количествах, достаточных для их надежного определения (не менее 30 сут), непрореагировавший меченный реагент отгоняли, а затем проводили выделение и идентификацию синтезированных меченых соединений. Для изучения влияния условий проведения ион-молекулярных реакций на выходы продуктов ядерно-химического синтеза их накопление осуществляли

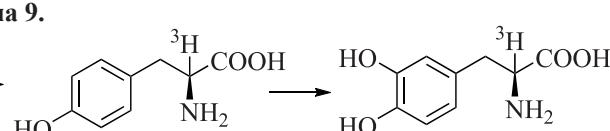
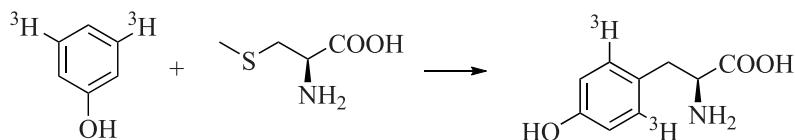


Схема 10.



как в твердой ( $-196^{\circ}\text{C}$ ;  $-5$  и  $-10^{\circ}\text{C}$ ), так и в жидкой фазе при температуре  $\sim 23^{\circ}\text{C}$  [122–127].

Основные недостатки при использовании этого подхода однотипны недостаткам, которые присущи методу Вильцбаха (рис. 5). Например, при изучении реакций с галогенпроизводными бензола оказалось, что атака фенил-катиона по неподеленной паре электронов атома галогена приводит к образованию галогенониевого катиона. Стабилизация возникшего катиона возможна в двух направлениях: стабилизация комплексным анионом с образованием онивового соединения и фрагментация катиона с отщеплением одного из радикалов с образованием меченого субстрата. Кроме того, атака фенил-катионов может происходить также по бензольному кольцу в исходном соединении с образованием десятков различных фенилзамещенных изомеров (*o*-, *m*-, *n*-фенилгалогенидов. Поэтому этим методом пользуются не часто.

### 3. ВВЕДЕНИЕ МЕТКИ ИЗОТОПНЫМ ОБМЕНОМ В РАСТВОРЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГАЗООБРАЗНОГО ДЕЙТЕРИЯ ИЛИ ТРИТИЯ

В предыдущем обзоре [1] рассматривалось введение метки в биологически активные соединения изотопным обменом при использовании как гетерогенных, так и гомогенных катализаторов.

При использовании метода гетерогенного изотопного обмена с газообразным тритием установлено, что основная часть метки включается в первые часы реакции [25]. Поэтому необходимо подбирать условия реакции, при которых насыщение активных центров металлов-катализаторов тритием происходит относительно медленно (использование частично дезактивированных катализаторов и проведение реакций при пониженном давлении трития). Большое влияние на степень изотопного обмена оказывают растворители. Молярные активности получаемых препаратов, как правило, низкие. Однако в ряде случаев (например, введение трития в ароматические соединения или в соединения, где возможна кето-еночная тautомерия), возникает возможность получения высокомечеными соединениями и этим методом.

При использовании гомогенных катализаторов в более ранних работах в основном приводились сведения, которые относились к иридиевым катализаторам [2–5, 128–150]. В результате исследований был выявлен целый ряд особенностей и закономерностей введения метки этим методом. Определены стабильность этих катализаторов, лучшие растворители (хлористый метилен, ацетон и тетрагидрофуран). Установлено, что метка в растворитель практически не включается, некоторые заместители сильно ингибируют изотопный обмен, двойные связи, винильные двойные и сопряженные еноно-

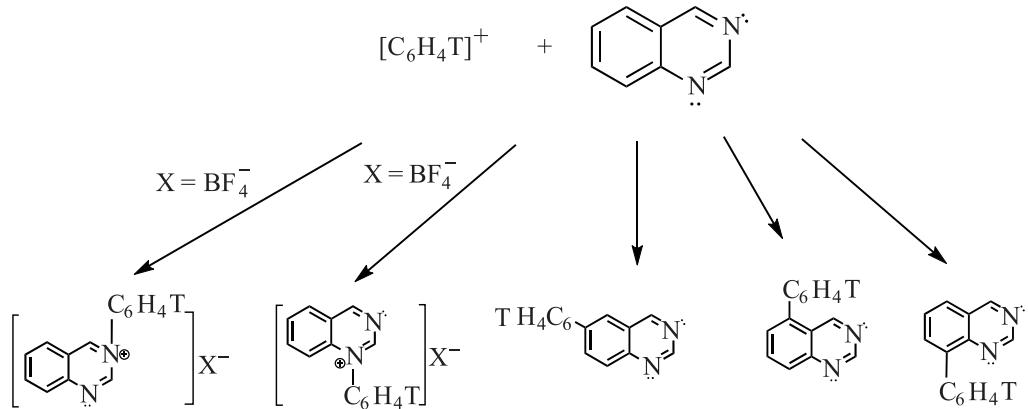
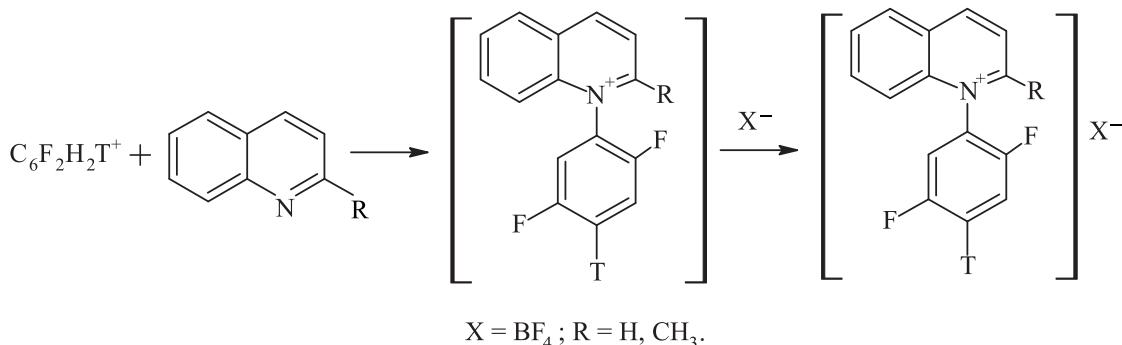


Рис. 5. Электрофильные реакции гетероциклической системой хиназолина с меченым фенил-cationом.

Схема 11.



вые связи гидрируются, а нитрогруппы, ароматические галоиды и насыщенные кетоны не восстанавливаются.

Поэтому здесь будет приведен данные только по гомогенному катализу на основе других металлов, а данные об иридьевых катализаторах будут приведены в основном, чтобы показать отличие их от катализаторов на основе других металлов, например, в плане распределения метки в молекулах органических соединений.

В последние годы особенно бурно развиваются работы, где в качестве гомогенных катализаторов используются комплексы родия, рутения, иридия, кобальта и железа [151–156]. Установлено, что при использовании гомогенных катализаторов молярная активность препаратов колеблется в широких пределах. Влияние оказывает природа как вещества, так и катализатора. Очевидно, от строения вещества и катализатора зависит вероятность образования комплекса между ними, что необходимо для включения дейтерия или трития при изотопном обмене.

Номенклатура изотопнеченных соединений постоянно расширяется. Тритий и дейтерий вводят в новые производные пиридинина, стероиды, в производные анилина, нитрофенола, индолов, амидов и гетероциклических соединений [4, 135, 157–159]. Поэтому развитие этого направления продолжается постоянно. В настоящее время используют как фирменные катализаторы, так и катализаторы, которые готовят непосредственно перед проведением изотопного обмена [85].

Полученные данные показывают, что молярная активность меченых препаратов сильно зависит от строения соединений, их растворимости. Молярная

активность даже близких по строению соединений может отличаться в десятки раз [4, 82, 135]. Она могут быть меньше десяти и больше ста Ки/ммоль. Естественно, те же закономерности наблюдаются и при получении соединений, меченых дейтерием [142]. Так как растворить некоторые препараты в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  не удается, изучается возможность использования других растворителей [83, 157–161].

Влияние стерических факторов при использовании гомогенных катализаторов можно проследить при введении трития в ароматические альдегиды [162, 163]. Методика проведения этой реакции не отличалась от традиционной. 3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегид (10 мг) и (1,5-циклооктадиен)(пиридин)(трициклогексилфосфин) иридий(I) гексафторфосфат (10 мг) в дихлорметане (2 мл) перемешивали в атмосфере газообразного трития (10 Ки) при 23°C, 16 ч. Молярная радиоактивность продукта 24 Ки/ммоль. Установлено, что метильные группы уменьшали включение трития в ароматическое кольцо на 19%, а *трет*-бутильные заместители в ароматическом кольце приводили к полному отсутствию метки в нем. Метка включалась только в формильную группу.

### 3.1 Использование катализаторов на основе железа

Удалось синтезировать целый ряд катализаторов, содержащих самые разные лиганды. В атмосфере водорода молекулы азота замещаются и возникают связи атома железа с водородом (схема 12) [152].

При использовании иридевого катализатора дейтерий или тритий вводится в *o*-положения к заместителю в ароматическом кольце препарата, в то время как в присутствии катализатора на основе железа метка включается в *m*- и *n*-положения аро-

Схема 12.

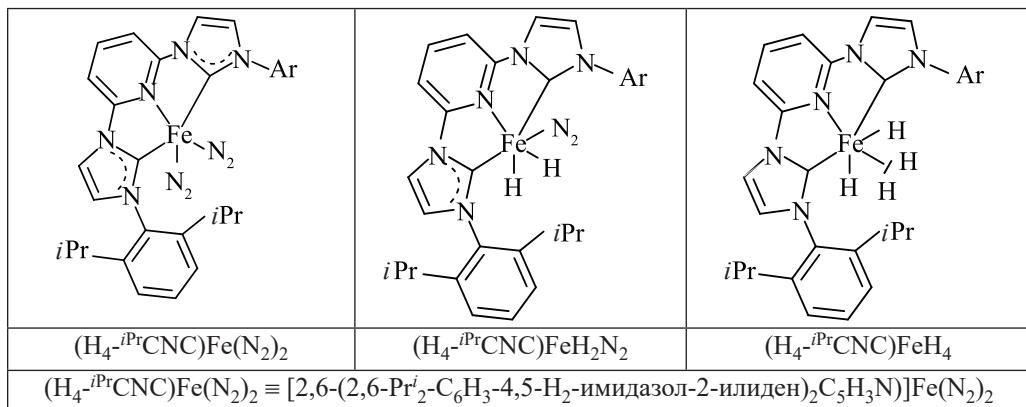
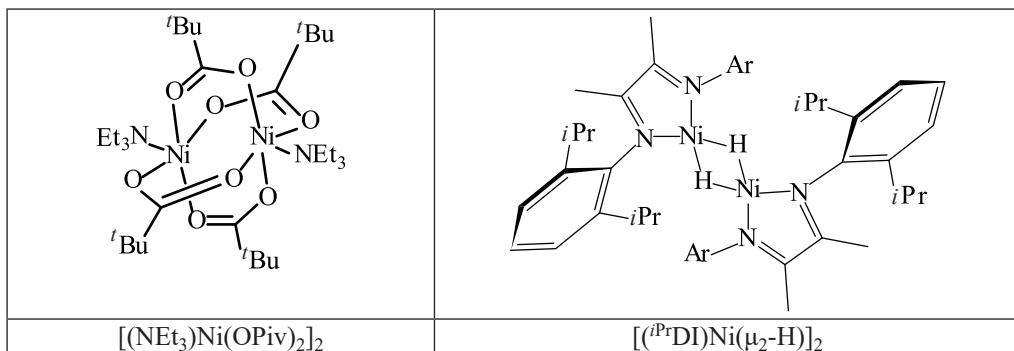


Схема 13.



матического кольца. При этом включениедейтерия в отличие от иридиевых катализаторов мало зависит от природы заместителя в ароматическом кольце. Поэтому катализаторы на основе железа в ряде случаев оказались значительно эффективнее при введениидейтерия и трития изотопным обменом (табл. 5) [151, 152].

Как видно из приведенных данных (табл. 5),  $(H_4\text{-}{}^{i\text{Pr}}\text{CNC})\text{Fe}(\text{N}_2)_2$  способствует включению трития, как правило, лучше, чем  $(1,5\text{-циклооктадиен})(\text{пиридин})(\text{трициклогексилфосфин})\text{иридий(I)гексафторфосфат}$ . Достоинство  $(H_4\text{-}{}^{i\text{Pr}}\text{CNC})\text{Fe}(\text{N}_2)_2$  особенно заметно, когда *o*-положения к направляющей группе не содержат атомов водорода. В этом случае на иридиевом катализаторе включения изотопов водорода не происходит, в то время как катализатор на основе железа остается способен содействовать включению трития.

### 3.2. Использование никелиевых катализаторов

Разработка гомогенных катализаторов на основе разных металлов позволяет увеличить количество препаратов, в которые можно ввести тритий, а так-

же изменить распределение метки в молекулах этих соединений. При использовании атомов иридия и железа это продемонстрировано особенно наглядно. Большое внимание при этом уделяется более доступным, стабильным и устойчивым в условиях реакции никелевым катализаторам (схема 13) [153].

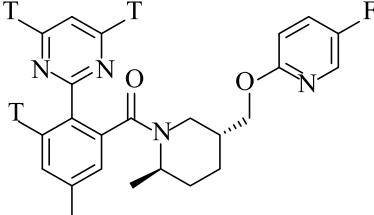
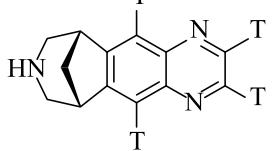
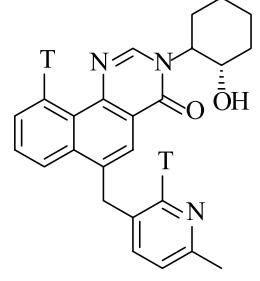
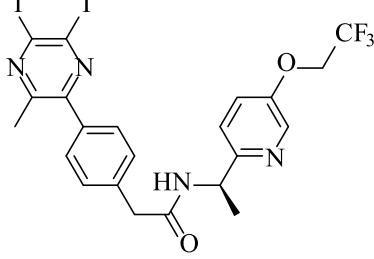
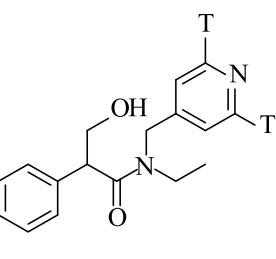
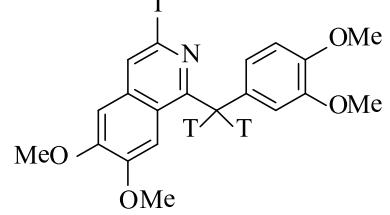
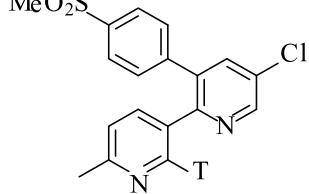
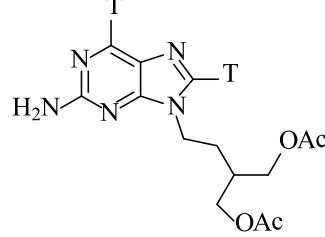
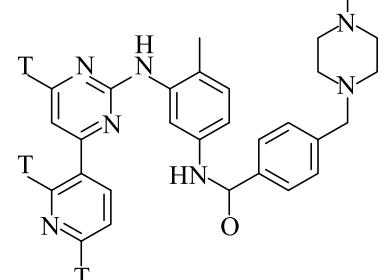
Стандартная процедура получения *in situ* гидрида никеля  $[({}^{i\text{Pr}}\text{DI})\text{Ni}(\mu_2\text{-H})]_2$  состояла в предварительном смешивании раствора 0.5 экв  $[(\text{NEt}_3)\text{Ni}(\text{OPiv})_2]_2$ , 1.0 экв  ${}^{i\text{Pr}}\text{DI}$  [ $N,N'$ -бис(2,6-диизопропилфенил)-2,3-бутандиимины] и 6.0 экв  $\text{HSi}(\text{EtO})_3$  в THF в течение 3 ч. В результате образуется раствор никелевого катализатора, который можно сразу же использовать. Активность катализатора сохраняется в течение нескольких дней при хранении в морозильной камере.

Изотопный обмен проводили при использовании раствора  $[({}^{i\text{Pr}}\text{DI})\text{Ni}(\mu_2\text{-H})]_2$  в 0.2 мл THF, содержащего 25 мол% катализатора. В реакционную ампулу (1 мл) помещали 2–3 мг препарата, 0.15 мл THF и 50 мкл раствора никелевого катализатора. Ампулу замораживали жидким азотом, вакуумировали и заполняли газообразным тритием (1.0 Ки, 0.15 атм).

Таблица 5. Распределение трития при использовании катализаторов на основе иридиев и железа

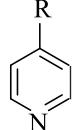
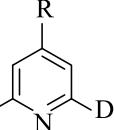
|   |                           |               |
|---|---------------------------|---------------|
| + | MK-6096 16.9 Ки/ммоль     | Флуоресцирует |
|   | MK-7246 5.5 Ки/ммоль      | Флуоресцирует |
|   | Суверексант 15.3 Ки/ммоль | Флуоресцирует |
|   | MK-6096 57 Ки/ммоль       | Флуоресцирует |
|   | Суверексант 15.2 Ки/ммоль | Флуоресцирует |
|   | МК-7246 20.5 Ки/ммоль     | Флуоресцирует |
|   | Цинакалцит 22.2 Ки/ммоль  | Флуоресцирует |
|   | Цинакалцит 16.1 Ки/ммоль  | Флуоресцирует |
|   | Цинакалцит 15.8 Ки/ммоль  | Флуоресцирует |

Таблица 6. Эффективность введения трития в присутствии  $[({}^i\text{PrDl})\text{Ni}(\mu_2\text{-H})]_2$  (Ки/ммоль) [153, 164]

|   |   |  |
|---|---|--|
|    |    |   |
| MK-6096 (23.3)  | Варениклин (25.6)   | MK-7622 (24.2)   |
|    |    |   |
| MK-5395 (13.2)  | Тропикамид (17.9)   | Папаверин (20.9)   |
|  |  |  |
| Эторикоксив (18.0)  | Фамцикловир (1.9)   | Иматинив (2.7)   |

Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 20–24 ч (табл. 6).

Молярная активность и распределение трития в молекулах зависят от природы препарата. Установлено, что эффективность включения изотопов водорода зависит от того, донором или акцептором электронов являются заместители в ароматическом кольце препарата (приведена степень изотопного обмена в минуту):

|   |  |   |
|---|--|---|
|  | 2 мол % $[({}^i\text{PrDl})\text{Ni}(\mu_2\text{-H})]_2$ |  |
| $\text{R} = \text{CH}_3$  | $\text{R} = \text{H}$                                    | $\text{R} = \text{CF}_3$  |
| 0.027   | 0.114  | 0.181   |

Дейтерирование происходило в 1.6 раза быстрее с 4- $\text{CF}_3$ -замещенным пиридином по сравнению с пиридином. Напротив, относительная константа скорости  $\text{H}/{}^2\text{H}$ -обмена в более богатом электронами 4-пиколине оказалась в два раза меньше, чем в пиридине. Таким образом, в более электронодефицитных положениях изотопный обмен происходит с большей вероятностью.

### 3.3. Использование катализаторов на основе кобальта

Для включения дейтерия не только в ароматическое кольцо, но и в алкильные заместители алкиларенов можно использовать различные кобальтовые комплексы (схема 14) [154–156, 164–166].

Реакции с кобальтовыми катализаторами проводили по следующей методике. Раствор алкиларена

Схема 14.

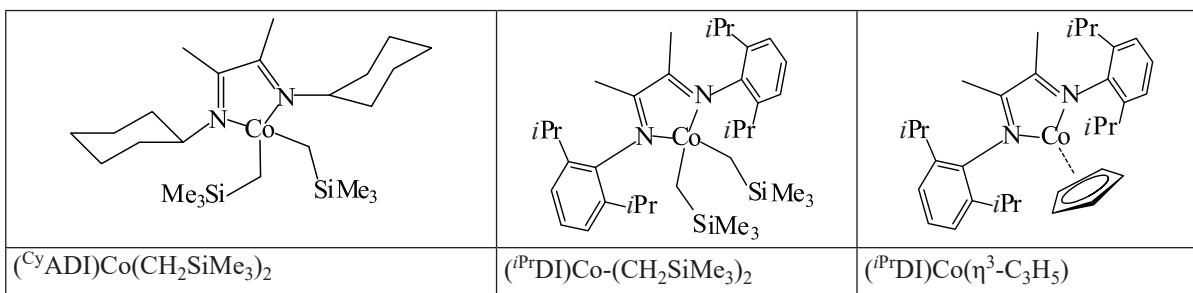
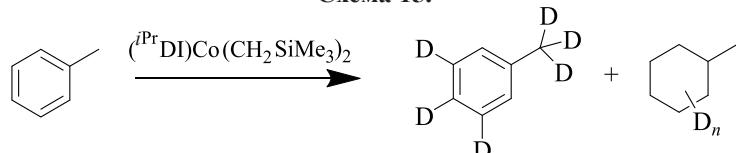


Схема 15.



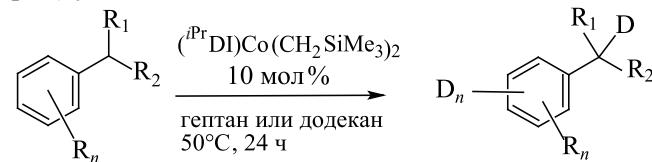
в додекане перемешивали с 5 мол% катализатора при 4 атм  $^2H_2$  в течение 24 ч при нагревании. При этом включение дейтерия происходило в несколько положений молекулы алкиларена. Наибольшая степень включения при использовании  $(^{Cy}ADI)Co(CH_2SiMe_3)_2$  наблюдалась у бензиловых связей C–H (>95%), но *m*- и *n*-положения также были дейтерированными (11 и 14% соответственно). Наблюдалось также восстановление арена (12%) до метилциклогексана. Из этих данных очевидно, что  $(^{Cy}ADI)Co(CH_2SiMe_3)_2$  предпочтительно активирует бензильные  $(sp^3)$ –H положения (табл. 7).

При использовании  $(^{iPr}DI)Co(CH_2SiMe_3)_2$  также наблюдались высокие уровни (>95%) включения дейтерия в бензильные C–H-связи с меньшим восстановлением арена (8%) (схема 15).

При использовании  $(^{iPr}DI)Co(\eta^3-C_3H_5)$  изотопный обмен измерялся несколькими процентами, а гидрирование вообще не происходило (табл. 7).

Установлено, что на изотопный обмен в присутствии  $(^{iPr}DI)Co(CH_2SiMe_3)_2$  влияют как природа заместителя, так и стерические факторы (табл. 8).

Электронодонорные заместители повышают степень обмена, а объемные группы (как заместители, так и алкильные группы, в которые вводится дейтерий) уменьшают степень обмена:



При использовании кобальтовых катализаторов оказалось возможным вводить дейтерий изотопным обменом с протием, входящим в хиральный центр молекулы алкиларена, при сохранении последнего (табл. 9).

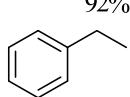
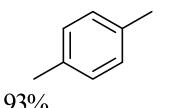
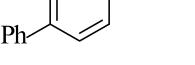
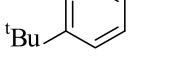
Реакции проводят с 0.55 ммоль алкиларена, 10 мол%  $(^{iPr}DI)Co(CH_2SiMe_3)_2$  и 1 атм  $^2H_2$  в 0.55 мл гептана при 50°C в течение 24 ч. Процент включения дейтерия при разных атомах углерода указан в табл. 9. Влияние этой реакции на сохранение исходного строения алкиларена проводили методом хиральной газовой хроматографии.

Сохранение исходного строения субстрата при введении дейтерия указывает на то, что изотопный

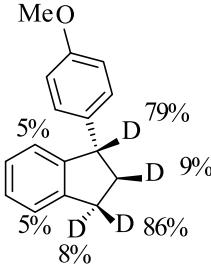
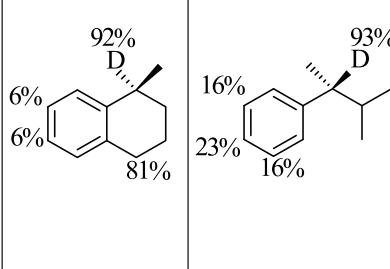
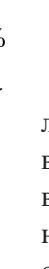
Таблица 7. Распределение дейтерия при использовании кобальтовых комплексов [164–166]

| Катализатор                   | Условия                   | Распределение метки |              |              |              |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|
|                               |                           | изотопный обмен     |              |              | гидрирование |
|                               |                           | % CH <sub>3</sub>   | % <i>m</i> - | % <i>n</i> - |              |
| $(^{Cy}ADI)Co(CH_2SiMe_3)_2$  | 5%, 4 атм $^2H_2$ , 80°C  | >95                 | 11           | 14           | 12           |
| $(^{iPr}DI)Co(CH_2SiMe_3)_2$  | 10%, 1 атм $^2H_2$ , 50°C | >95                 | 11           | 15           | 8            |
| $(^{iPr}DI)Co(\eta^3-C_3H_5)$ | 5%, 4 атм $^2H_2$ , 80°C  | 6                   | 0            | 0            | 0            |

**Таблица 8.** Влияние стерических факторов и природы соединений на эффективность изотопного обмена и степень замещения дейтерием в его ароматическом и алкильном фрагментах

|  |   |  |
|--|---|--|
| <br>92% | <br>27% 35% 27% 9% 61% 93% 86%  | <br>16% 23% 16% 15% 7% 90% 45% 13%   |
| <br>93% | <br>16% | <br>45% |

**Таблица 9.** Введение дейтерия в оптически активные соединения

|  |  |  |
|--|--|--|
| <br>79%<br>9%<br>86%<br>8% | <br>92%<br>6%<br>81%<br>6% | <br>16%<br>23%<br>16%<br>93% |
| Оптическая чистота препарата до и после введения метки, %  |  |  |
| Немеченный   | >98  | 92   |
| Меченный   | >98  | 92   |
| Отношение  | >98%   | >98%   |
|  |  | 72   |
|  |  | 72   |
|  |  | >98%   |

обмен осуществляется за счет внутримолекулярного ( $S_E i$ ) механизма электрофильного замещения, (схема 16).

Важно отметить в связи с этим, что в данной работе при обработке бензилциклогептана (табл. 8) газообразным дейтерием не наблюдается раскрытия циклопропанового кольца. Это указывает на то, что механизм активации связей  $C(sp^3)-H$  не радикальный.

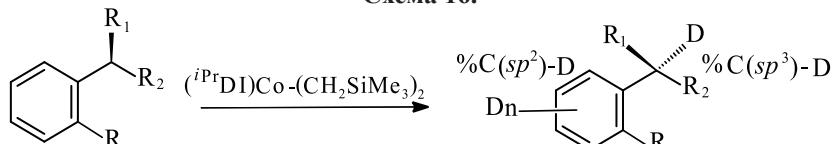
#### 4. ВВЕДЕНИЕ МЕТКИ ИЗОТОПНЫМ ОБМЕНОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРИТИЕВОЙ ИЛИ ДЕЙТЕРИЕВОЙ ВОДЫ

Многие из перечисленных в предыдущем разделе катализаторов применимы и при использовании в качестве источника изотопа водорода дейтериевой или тритиевой воды. Это относится к гомогенным и гетерогенным катализаторам. Но в отличие от использования реакций, которые проходят в атмосфере газообразных дейтерия и трития, реакции с дейтериевой или тритиевой водой в ряде случаев могут происходить только при использовании посредников [167–170]. Появление этих меченых посредников повышает эффективность включения дейтерия и трития в искомое соединение.

##### 4.1. Распределение дейтерия и трития в молекулах биологически активных соединений при изотопном обмене без использования катализаторов

Введение метки за счет изотопного обмена с тритиевой водой, если вещество выдерживает нагревание и среды с высокими значениями рН, можно эффективно проводить и в отсутствие катализаторов [171–173].

**Схема 16.**

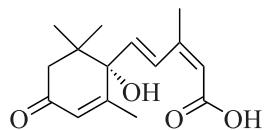


**Таблица 10.** Эффективность изотопного обмена между дейтериевой водой и абсцизовой кислотой в зависимости от температуры и времени реакции.<sup>a</sup> Используемое основание – триэтиламин

| <sup>2</sup> H | Температура, °C (время, мин) |          |          |
|----------------|------------------------------|----------|----------|
|                | 110 (30)                     | 160 (15) | 200 (10) |
| 0              | 91.06                        | 69.12    | 45.42    |
| 1              | 6.27                         | 15.97    | 25.29    |
| 2              | 2.98                         | 8.85     | 9.72     |
| 3              | 0                            | 4.11     | 6.64     |
| 4              | 0                            | 1.87     | 6.14     |
| 5              | 0                            | 0.12     | 2.73     |
| 6              | 0                            | 0        | 2.33     |
| 7              | 0                            | 0        | 1.60     |
| 8              | 0                            | 0        | 0.19     |
| Σ              | 0.11                         | 0.54     | 1.30     |

<sup>a</sup> Приведено содержание изотопомера в дейтерированном препарате. Σ – среднее количество атомов дейтерия в молекуле вещества. То же в табл. 11.

Например, при введении трития в абсцизовую кислоту оказалось, что это полиненасыщенное соединение может выдержать высокие температуры даже в щелочных условиях [174]:



В качестве основания использовали  $\text{Et}_3\text{N}$  или дизопропилэтамин (табл. 10, 11).

По данным масс-спектроскопии, основная часть дейтерия включалась в кольцевую часть молекулы абсцизовой кислоты. Кроме  $\alpha$ -положений к кетогруппе часть дейтерия включается в метильные группы.

При введении трития в абсцизовую кислоту  ${}^3\text{H}_2\text{O}$  получали восстановлением  $\text{PdO}$  и 5%  $\text{PdO}/\text{BaSO}_4$  в диоксане газообразным тритием. Затем диоксан и тритиевую воду перегоняли в ампулу, в которой находилась абсцизовая кислота. Ампулу заполняли аргоном, вносили дизопропилэтамин и запаивали. Реакцию вели 20 мин при 220°C. После очистки методом ВЭЖХ выход абсцизовой кислоты составил 50%, молярная активность – 30.5 КИ/ммоль.

Изотопный обмен с тритиевой водой можно также проводить при кислотном катализе ( ${}^3\text{HNO}/\text{AlCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{BF}_3$ ,  $\text{HCl}$ , трифторуксусная кислота и др.) [4, 175, 176] и при использовании кислот Льюиса [177–179]. Смесь  $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}/{}^3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{BF}_3/{}^3\text{H}_3\text{PO}_4$  позволяет

**Таблица 11.** Зависимость эффективности изотопного обмена между дейтериевой водой и абсцизовой кислотой от температуры и времени реакции. Используемое основание – дизопропилэтамин

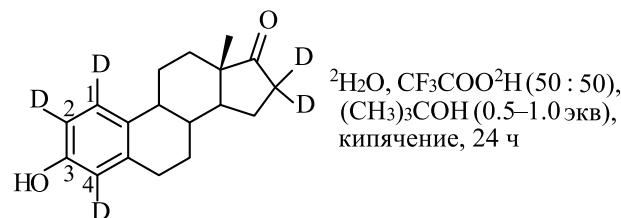
| <sup>2</sup> H | Температура, °C (время, мин) |          |          |                             |
|----------------|------------------------------|----------|----------|-----------------------------|
|                | 200 (10)                     | 200 (30) | 220 (10) | 220 (20) преп. <sup>a</sup> |
| 0              | 39.73                        | 8.32     | 2.51     | 5.85                        |
| 1              | 28.79                        | 29.42    | 13.06    | 18.64                       |
| 2              | 9.11                         | 30.87    | 24.74    | 29.79                       |
| 3              | 6.51                         | 16.95    | 19.59    | 25.29                       |
| 4              | 6.37                         | 9.18     | 16.62    | 13.93                       |
| 5              | 5.22                         | 3.42     | 12.27    | 4.34                        |
| 6              | 3.17                         | 1.04     | 6.62     | 1.57                        |
| 7              | 0.99                         | 0.75     | 2.65     | 0.50                        |
| 8              | 0.16                         | 0.08     | 1.42     | 0.14                        |
| Σ              | 1.45                         | 2.08     | 3.25     | 2.45                        |

<sup>a</sup> Препартивное получение дейтерированного препарата.

включать в ароматические соединения от 40–60% метки в пересчете на молярную активность тритиевой воды [178, 179].

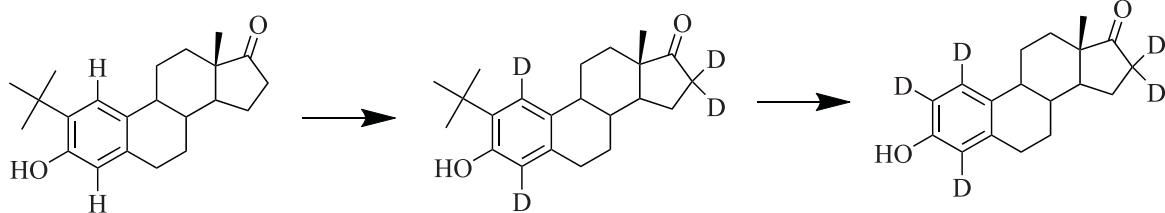
Оказалось, что условия реакции могут влиять на распределение изотопа водорода в молекуле биологически активного соединения. Например, при введении дейтерия в стероид при разном составе реакционной смеси распределение изотопа водорода было разным [180].

При введении дейтериевой метки в эстрон при кислотном катализе в присутствии 0.5–1.0 экв *трем*-бутанола включение изотопной метки происходило во все свободные положения ароматического фрагмента эстрона и в  $\alpha$ -положения к кето-группе [180]:



В отсутствие *трем*-бутанола включение дейтерия в 1-положение не происходило. Причиной дополнительного включения дейтерия оказалось образование неустойчивого *трем*-бутильного производного в 2-положении эстрона, с одновременным включением дейтерия в 1- и 4-положения молекулы эстрона (схема 17).

Схема 17.



На заключительной стадии реакции катион дейтерия разрушает *трем*-бутильное производное эстрона с отщеплением 2-метилпропена, в результате происходит включение дейтерия во второе положение в ароматическом фрагменте эстрона.

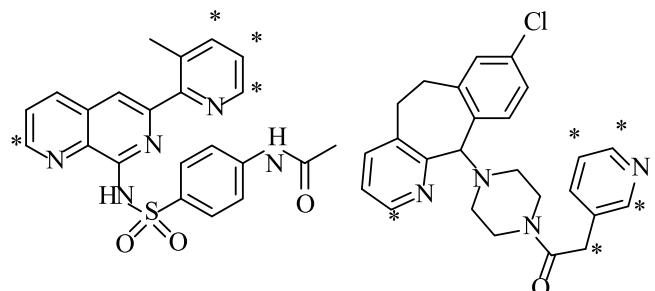
#### 4.2. Распределение изотопов водорода в молекулах биологически активных соединений при изотопном обмене в присутствии гетерогенных катализаторов

Для работы со 100%-ной тритиевой водой обычно применяют гетерогенные катализаторы, которые устойчивы к радиолизу и тем самым не создают дополнительных трудностей при выделении меченых препаратов из реакционных смесей [181–184]. Есть данные о получении этим методом целого ряда стероидов (молярные радиоактивности от 5.4 до 11.0 КИ/ммоль), сахаров (6.5–7.0 КИ/ммоль), гиббереллинов (4.9–5.4 КИ/ммоль), фузикокцина Н (10.8 КИ/ммоль) [25, 182, 185], т.е. данный метод применим для введения метки практически в любое соединение. Однако условия проведения реакции необходимо корректировать с учетом устойчивости препаратов. Ряд соединений, такие как доксорубицин, FK-506 и ципрофлоксацин, имеют выходы ниже 10%, но, тем не менее, количества меченых препаратов оказываются достаточными для проведения полного цикла биологических исследований (схема 18).

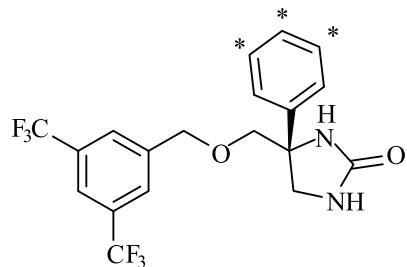
Изотопный обмен с тритиевой водой можно проводить, используя катализаторы на основе палладия, платины, никеля, родия, рутения [186–190]. При проведении реакций изотопного обмена с тритиевой водой при использовании этих катализаторов молярные активности препаратов составляли, как правило, 15–30% от молярной активности тритиевой воды.

При изотопном обмене с тритиевой водой в присутствии никеля Ренея практически вся метка обна-

руживается в ароматических фрагментах органического соединения [187]:



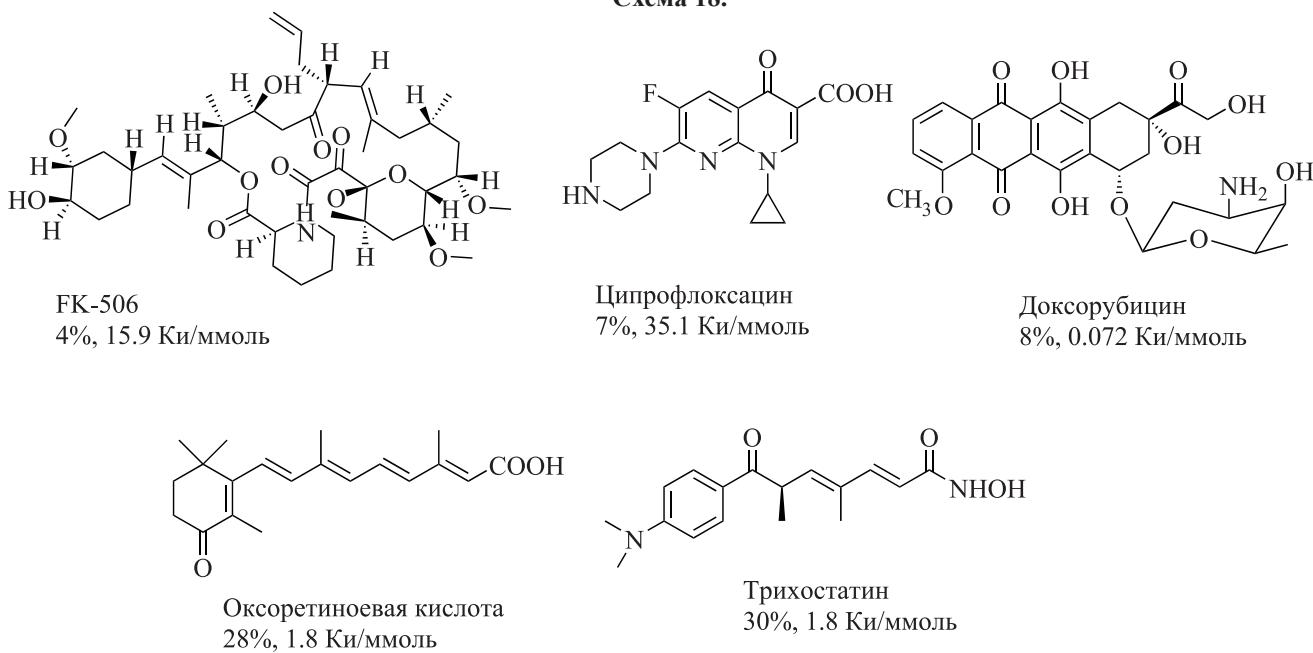
При нагревании тритиевой воды и раствора вещества в диглиме с платиновой чернью или 5% Pt/C молярная радиоактивность вещества составляла от 10 до 60% от молярной радиоактивности тритиевой воды [25, 190, 191]. И в этом случае вся метка включается в ароматический фрагмент органического соединения:



Также установлено, что при использовании смеси Pt/C и Pd/C наблюдается синергетический эффект, когда включение изотопов водорода оказывалось выше, чем включение изотопов водорода при раздельном использовании этих катализаторов.

Кроме тритиевой воды, в качестве доноров трития могут быть использованы: муравьиная кислота и ее соли, триэтилсиликат, гидразин, циклогексен, тетрагидрохинолин. Инициирование изотопного обмена этим методом можно осуществлять не только нагреванием, но и другими способами, например, микроволновым облучением реакционной смеси [192, 193].

Схема 18.



#### 4.3. Распределениедейтерия и трития в молекулах биологически активных соединений при изотопном обмене в присутствии гомогенных катализаторов

Для введения изотопов водорода изотопным обменом с тритиевой или дейтериевой водой можно использовать относительно несложные гомогенные катализаторы, например,  $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ . При этом удавалось ввести метку в самые разнообразные соединения (рис. 6) [142–144, 194–196].

При использовании катализаторов более сложного строения (раздел III.1.), применяя тот или иной катализатор, можно получить препарат не только с необходимым содержанием изотопа водорода, но и с необходимым для дальнейшего использования распределением метки в молекулах этого соединения (DG – направляющая группа) (схема 19) [165].

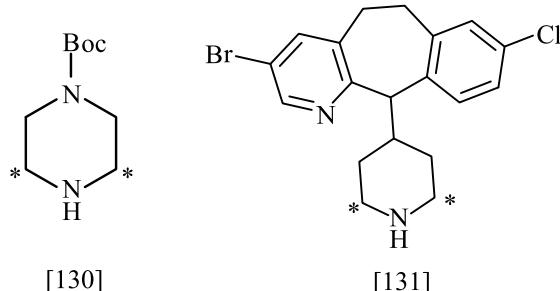


Рис. 6. Распределение изотопа водорода в соединениях, меченных в присутствии  $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ .

#### 4.4. Использование рутениевых комплексов для асимметрического восстановления кетонов и иминов

Получение оптически активных меченых соединений подразумевает как сохранение конформации в результате введения трития или дейтерия [197], так и изменение конформации, например, когда ставится задача введения метки с одновременным превращением *L*-аминокислоты в *D*-аминокислоту [198]. Большой интерес также вызывает возможность образования хиральных центров в результате восстановления двойных связей в присутствии асимметрических реагентов [199]. В качестве лигандов для синтеза рутениевых катализаторов можно использовать (*1R,2R*)-(+)-1,2-дифенил-1,2-этандиамин и (*1S,2S*)-(–)-1,2-дифенил-1,2-этандиамин, в которых одна из аминогрупп связана с  $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4-p\text{-CH}_3$  или  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ . В рутениевый комплекс также входит алкилзамещенный бензол (схема 20).

При восстановлении кетонов оптическая чистота достигала 92–99%, иминов – 77–96% [169, 170, 200–202].

#### 4.5. Использование посредников для активации изотопного обмена

Нередко включение метки происходит не непосредственно при взаимодействии протонов молекул органического соединения с активированными ча-

Схема 19.

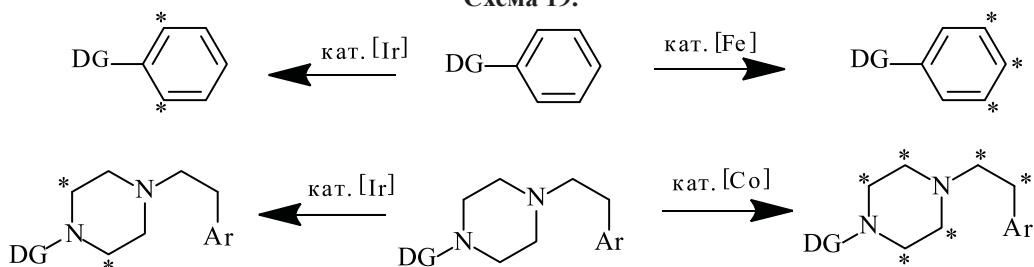
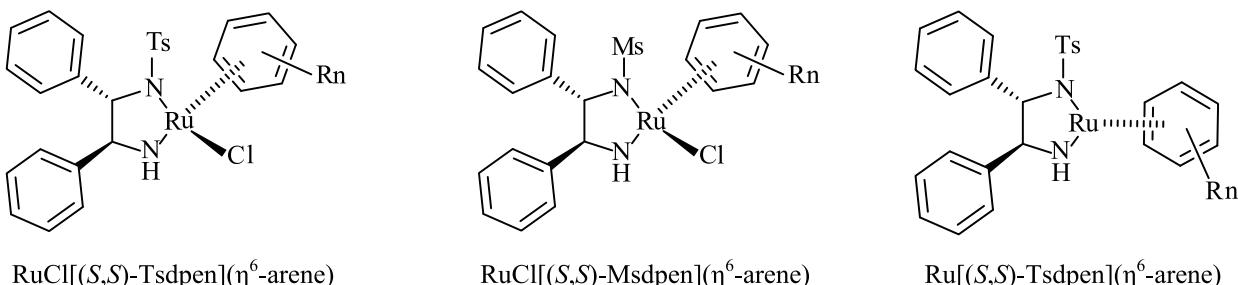
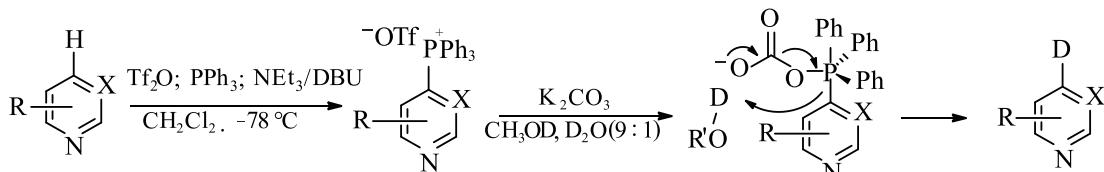


Схема 20.



Ts = SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-CH<sub>3</sub>; Ms = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; Rn = 1-CH<sub>3</sub>, 4-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1,3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> или 1,2,3,4,5,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>

Схема 21.



стицами, генерируемыми катализатором при взаимодействии с газообразными изотопами водорода или дейтериевой и тритиевой водой, а при участии посредников. Этим методом пользуются, как правило, при необходимости дополнительного инициирования процесса введения метки при изотопном обмене между источником дейтерия или трития и веществом.

#### 4.5.1 Использование трифенилфосфина

Изотопный обмен с производными пиридина и диазина может быть инициирован трифенилфосфином (X – атом азота или углерода) (схема 21) [193].

Сначала получают трифенилфосфиновые производные пиридина и диазина, используя последовательное добавление Tf<sub>2</sub>O, PPh<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub> или DBU в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или EtOAc. Затем проводят обмен трифенилфосфинового фрагмента на тритий или дей-

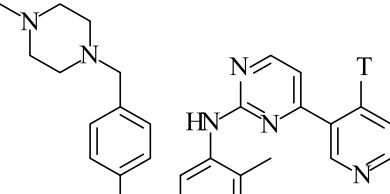
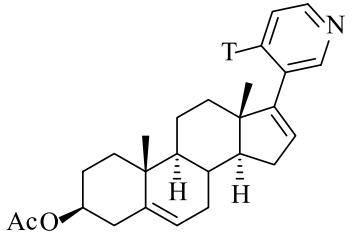
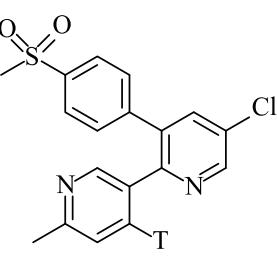
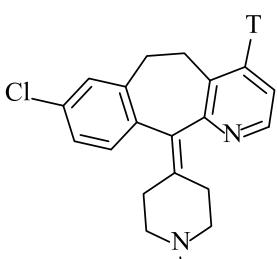
терий реакцией со смесью меченых метанола и воды. Обычно CH<sub>3</sub>O<sup>3</sup>H получали при обработке раствора MeOH в THF 1 Ки <sup>3</sup>H<sub>2</sub> (давление 0,13 атм.) в присутствии Pd/C. Раствор меченого метанола в THF добавляли к фосфониевой соли и карбонату. Реакцию вели 3–15 ч. В результате образуется Ph<sub>3</sub>PO [203–205], а изотопы водорода селективно включаются в 4-положение пиридинов и диазинов (табл. 12).

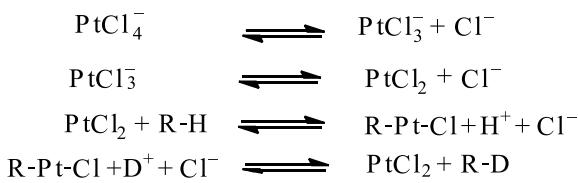
#### 4.5.2 Использование катализаторов на основе Pt(II)

Изотопный обмен с тритиевой водой в присутствии K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> обычно проводят при нагревании в присутствии минеральных кислот [25, 206].

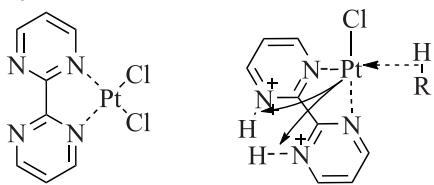
Механизм дейтерирования алканов в присутствии катализатора на основе Pt(II) можно представить следующим образом:

**Таблица 12.** Получение меченых тритием пиридинсодержащих лекарственных соединений с использованием трифенилфосфина.

|  |  |
|--|--|
| <br>19.1 Ки/ммоль | <br>18.4 Ки/ммоль |
| <br>27.5 Ки/ммоль | <br>21.1 Ки/ммоль   |



При использовании  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  изотопный обмен между группой C–H вещества и дейтериевой водой может происходить только в кислых условиях, при которых сильно замедлен процесс диспропорционирования двухвалентной платины и, следовательно, дезактивации катализатора. Эта проблема была минимизирована при использовании комплекса  $\text{PtCl}_2$  с бипиридимином и  $\text{CF}_3\text{COO}^2\text{H}$  в качестве дейтерированной кислоты. Бипиридиминовый лиганд помогал избежать дезактивации катализатора при проведении реакции. При низких значениях pH молекулы бипиридимина протонируются, что способствует сдвигу электронной плотности от металла к лиганду [206, 207]:



В результате связь C–H ослабевает, и обмен протия на дейтерий становится более вероятным.

В дальнейшем было разработано множество других катализаторов с подобными структурами, которые помогали избежать дезактивации катализатора при проведении реакции (схема 22) [208].

#### 4.5.3 Использование $\text{Et}_3\text{B}$ и $\text{DTBHN}$

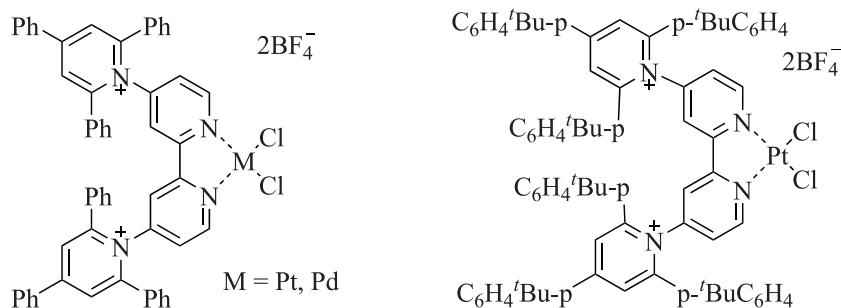
Поскольку связь O–H в молекуле воды инертна, предпринимались попытки получить более реакционноспособный посредник для включения дейтерия или трития при использовании молекул воды. Одной из таких попыток можно считать активацию реакции с дейтериевой или тритиевой водой при использовании триэтилборана ( $\text{Et}_3\text{B}$ ) или ди-*трет*-бутилгипонитрита (DTBHN) [209–213].

Для проведения этой реакции были предложены две основные методики.

$\text{Et}_3\text{B}$  (0.75 мл 2 М раствора в бензоле, 1.5 ммоль), додекантиол (50 мкл 0.1 М раствора в бензоле, 0.01 экв, 5 мол%) смешивали с раствором иодпроизводного (0.5 ммоль) в 4 мл бензола и вносили  ${}^2\text{H}_2\text{O}$  (27 мкл, 1.5 ммоль). Сухой воздух (100 мл в течение 2 ч, 50 мл/ч) пропускали под давлением. Реакцию вели при перемешивании 1 ч.

К раствору  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.75 мл 2 М раствора в бензоле, 1.5 ммоль), додекантиола (50 мкл 0.1 М раствора в бензоле, 1 мол%), иодпроизводного (0.5 ммоль) и  ${}^2\text{H}_2\text{O}$  (27 мкл, 1.5 ммоль) в 2.75 мл бензола в течение

Схема 22.



2 ч при 60°C прибавляли DTBHN (87 мг, 0.5 ммоль) в 1 мл бензола. Реакцию вели при перемешивании еще 1 ч при 60°C.

В результате рассмотрения нескольких альтернатив был предложен радикальный механизм для этой реакции [214–216]. Оптимизацию процедуры проводили с 4-иод-1-тозилпиперидином [217]. В качестве посредника использовали додекантиол, который в результате ряда реакций взаимодействовал сдейтериевой водой с образованием  $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}^2\text{H}$ . В качестве инициатора и реагента для переноса цепи были выбраны  $\text{Et}_3\text{B}$  и DTBHN.

В отсутствие посредника включение дейтерия достигало лишь 32%. Использование 1 мол% додекантиола значительно увеличивало выход и включение дейтерия (табл. 13) [217–219].

При использовании в качестве инициатора сухого воздуха, а в качестве посредника – 1 мол% додекантиола получены следующие результаты (табл. 14).

Как и следовало ожидать, при реакциях такого рода радикал из первичного иодистого алкила менее устойчив, чем при деиодировании вторичных или третичных иодистых алкилов (табл. 14). Поэтому при дейтерировании первичных иодистых алкилов

образуется меченое соединение с более низким выходом (43%) [220].

При исследовании реакционной активности ряда вторичных алкилиодидов использовали молекулы этих соединений, в состав которых входили различные заместители (различные функциональные группы) (табл. 14). Деиодированный продукт образовывался с выходами 73–93% и с высокими уровнями включения дейтерия (80–96%). Таким образом, наличие функциональных групп (амиды, лактоны, силиловый эфир, бензильные и аллильные системы), содержащих связи C–H, которые, как считается, склонны к взаимодействию с тиольным радикалом, мало сказывается на выходе искомого соединения. Аналогичные результаты были получены с третичными иодидами (табл. 14), но с более значительным колебанием уровня включения дейтерия (77–96%).

Механизм процесса деиодирования можно представить следующим образом. Цепная реакция начинается с образования этильного радикала, генерируемого реакцией  $\text{Et}_3\text{B}$  с кислородом (стадия инициирования). Этот этильный радикал отщепляет атом иода, образуя алкильный радикал. Взаимодействие алкильного радикала с додекантиолом- $^2\text{H}$  дает дей-

Таблица 13. Оптимизация радикального деиодирования

|                                   |          |                       |
|-----------------------------------|----------|-----------------------|
| <br>Количество катализатора, мол% | Выход, % | Включение дейтерия, % |
| 0                                 | 6        | 32                    |
| 1                                 | 71       | 82                    |
| 2                                 | 89       | 89                    |
| 5                                 | 88       | 92                    |
| 10                                | 77       | 93                    |

**Таблица 14.** Влияние природы иодсодержащего соединения на радикальное замещение иода на атом дейтерия ( $\text{Et}_3\text{B}$  3 экв,  $^2\text{H}_2\text{O}$  3 экв, бензол, 23°C, 3 ч)<sup>a</sup>

|         |         |         |         |
|---------|---------|---------|---------|
|         |         |         |         |
| 89 (92) | 87 (95) | 82 (91) | 85 (85) |
|         |         |         |         |
| 78 (96) | 91 (94) | 78 (83) | 73 (93) |
|         |         |         |         |
| 79 (77) | 93 (96) | 43 (91) | 84 (96) |

<sup>a</sup> Указан выход, % (в скобках – включение дейтерия, %).

терированный продукт и генерирует  $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}^\bullet$ . Реакция последнего с  $\text{Et}_3\text{B}$  поддерживает цепной процесс образованием радикала  $\text{Et}^\bullet$ :

- $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH} + \text{Et}_3\text{B} \rightarrow n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{SBEt}_2 + \text{Et-H}$
  - $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{SBEt}_2 + ^2\text{H}_2\text{O} \rightarrow n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}^2\text{H} + \text{Et}_2\text{BO}^2\text{H}$
  - $\text{Et}_3\text{B}$  (воздух), или  $\text{DTBHN} \rightarrow \text{Et}\cdot$
  - $\text{R-I} + \text{Et}\cdot \rightarrow \text{R}\cdot + \text{Et-I}$
  - $\text{R}\cdot + n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}^2\text{H} \rightarrow \text{R}-^2\text{H} + n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}\cdot$
  - $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}\cdot + \text{Et}_3\text{B} \rightarrow n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{SBEt}_2 + \text{Et}\cdot$

Таким образом, разработан метод получения в мягких условиях дейтерированных соединений из иодистых алкилов по механизму радикального замещения с использованием  $^2\text{H}_2\text{O}$  в качестве источника дейтерия. Метод оказался применим для иодсодержащих соединений, имеющих фрагменты с широким спектром функциональных групп. Использование этого метода позволило получить монодейтерированные продукты с хорошими выходами и высоким уровнем включения дейтерия.

#### *4.5.4 Использование катализаторов переноса водорода*

К специфическим методам введения метки с участием дейтериевой или тритиевой воды отно-

сится использование катализаторов, активируемых светом (схема 23) [167,168].

Эти катализаторы позволяют вводить изотопы водорода даже в алифатические фрагменты органических соединений. Поэтому представляет интерес предложенный способ, позволяющий проводить изотопный обмен между  $^2\text{H}_2\text{O}$  или  $^3\text{H}_2\text{O}$  и протонами при алифатических углеродах, находящихся в  $\alpha$ -положениях к аминогруппам (схема 24) [167, 168].

Распределение метки при использовании этого метода отличается от перечисленных ранее методов (● – положение метки при использовании катализаторов на основе иридия и железа, \* – при использовании фотокатализаторов):

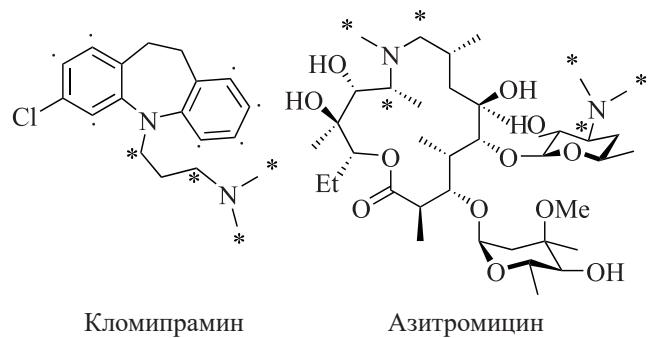


Схема 23.

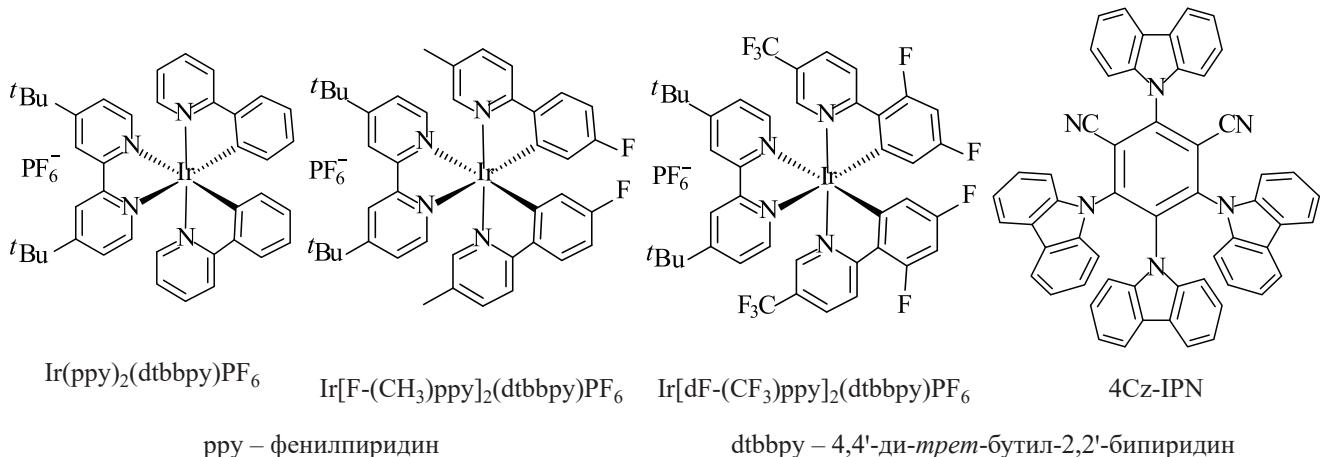


Схема 24.

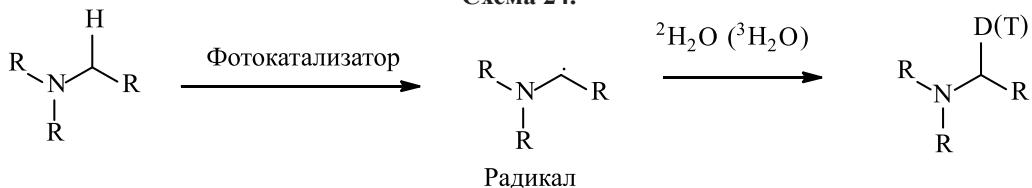
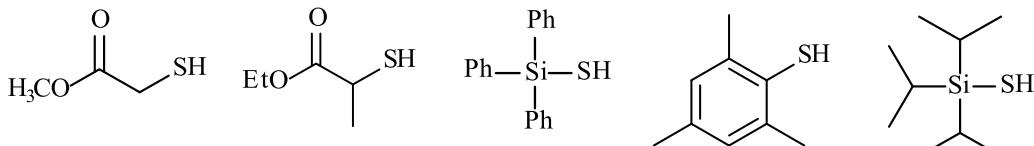


Схема 25.



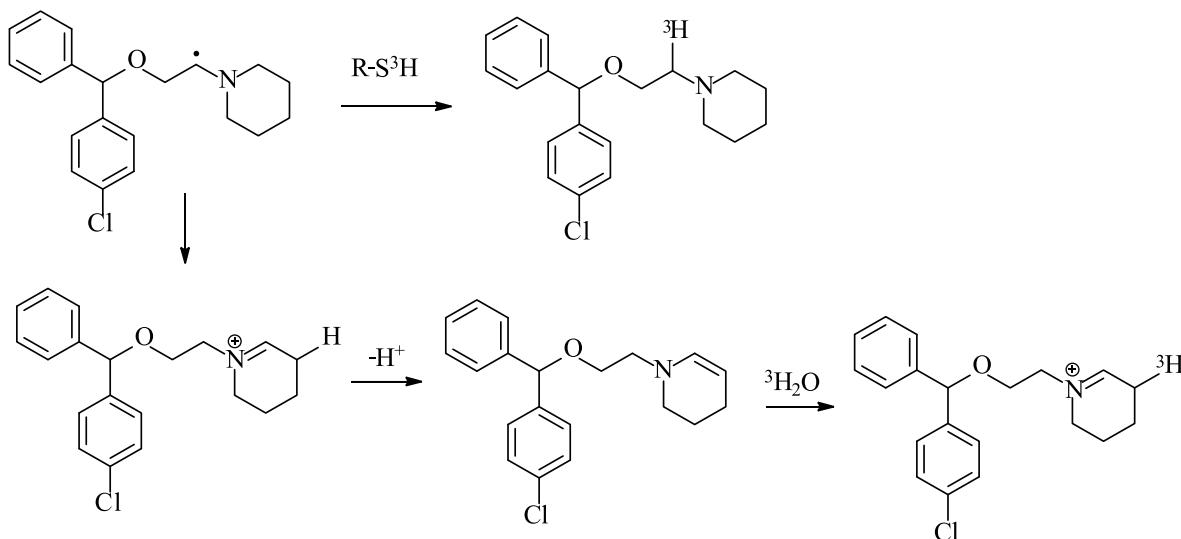
Согласно статистике, более 50% самых продаваемых коммерческих субстанций содержат по крайней мере один алкиламиновый фрагмент. Поэтому разработка методики изотопного обмена между тритием и алкиламиналами может оказаться перспективной для введения метки в подобные препараты. Последовательность событий при реализации данной методики заключается в создании условий, при которых образуется углеродсодержащий  $\alpha$ -амино-радикал. Последний взаимодействует с катализатором переноса водорода (HAT), в который включается дейтерий или тритий из  $^2\text{H}_2\text{O}$  или  $^3\text{H}_2\text{O}$ , в результате чего образуется меченный продукт.

Для активации фотокатализатора  $(\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6)$ ,  $\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ ,  $\text{Ir}[\text{dF}-(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$  и 4Cz-IPN использовали два источника света [синий светодиод (LED) мощностью 34 Вт или встроенный фотопрессор, разработанный в Merck]. В качестве HAT использовали серосодержащие соединения (схема 25).

Два последних оказались наиболее перспективными, так как использование стерически затрудненных катализаторов переноса водорода предотвращало связывание тиола с субстратом и, следовательно, препятствовало образованию побочных продуктов. Использование 4Cz-IPN или  $\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$  и триизопропилсилантиола в присутствии карбоната лития позволяет получать дейтерированные продукты с выходами 70–80%, содержащие несколько атомов дейтерия (в зависимости от количества алкиламинов в молекуле соединения) (табл. 15). Напомним, что замена одного атома протия на тритий дает препарат с молярной радиоактивностью порядка 29 КИ/ммоль.

Как видно из табл. 15, дейтерий включается не только в  $\alpha$ -, но и в другие положения молекул аминосодержащих соединений. Поэтому были рассмотрены и другие возможные пути включения изотопов водорода при использовании этого метода (схема 26).

Схема 26.



В качестве растворителя при работе с тритием оказался NMP. Высокомеченную тритиевую воду получали реакцией 1.0 Ки <sup>3</sup>H<sub>2</sub> с PtO<sub>2</sub>. Выход тритиевой воды 61% (0.51 Ки, 8.8 ммоль). Естественно, реакции с тритием проводили в меньших масштабах (табл. 16).

### 5. ВВЕДЕНИЕ ТРИТИЕВОЙ МЕТКИ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Реакции без использования растворителя можно разделить на следующие группы: оба реагента, нанесенные на носитель, являются нелетучими соединениями; один из реагентов находится в газовой фазе, а второй – нелетучее соединение; оба реагента находятся в газовой фазе.

Классические топохимические реакции, когда оба реагента, нанесенные на носитель, – нелетучие соединения, для получения меченых соединений непригодны. Случай, когда оба реагента находятся в газовой фазе, для введениядейтерия или трития можно использовать, но такие работы имеют прежде всего теоретический аспект. Они в основном используются для изучения механизма реакции.

Например, при исследовании реакций этилена и газообразного водорода на цеолитах рассматривали условия гидрирования этилена без участия металлов-катализаторов. При этом установлено, что, несмотря на то, что связи в молекулах как H<sub>2</sub>, так и C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> при адсорбции на цеолите ослабеваются, они не реакционноспособны [221]. В то же время при одновременном присутствии H<sub>2</sub> и этилена, даже при

комнатной температуре, образуется C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> в измеряемых количествах [221]. Полученный результат позволил сделать вывод, что сила кислот Бренстеда на поверхности цеолита может быть решающим фактором, определяющим эффективность восстановления C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>. Степень восстановления C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> четко коррелировала со способностью цеолита образовывать кислотные центры Бренстеда. Реакция C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> с активированным на кислотных центрах Бренстеда водородом имела самый низкий активационный барьер, и ее протекание наиболее вероятно при этих условиях [222–224]. Следовательно, как активация C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> на кислотных центрах Бренстеда, так и гетеролитическая диссоциация H<sub>2</sub> на атомах алюминия являются двумя критическими процессами, за счет которых происходит гидрирование ненасыщенных соединений. В целом результаты, представленные в работе [221], имеют большое теоретическое значение: они продемонстрировали важную роль кислотных центров Бренстеда для реализации процессов, связанных с взаимодействием молекулярного водорода с органическими соединениями. Относительно низкая активность, проявляемая при гидрировании C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> на цеолитах с различными соотношениями Si/Al, обусловлена небольшим количеством и низкой реакционной способностью активных центров, на которых может осуществляться гетеролитическая диссоциация молекул водорода, адсорбированных на поверхности носителя. В тех же случаях, когда цеолит с нанесенным на него веществом содержит переходные металлы, способ-

Таблица 15. Выход и содержание дейтерия в соединениях, содержащих алкиламины.

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Кломипрамин<br/>4Cz-IPN, выход 76%,<br/>7.22 <sup>2</sup>H на молекулу</p>  | <p>(±)-Верапамил<br/>4Cz-IPN, выход 84%,<br/>6.06 <sup>2</sup>H на молекулу</p>  | <p>(+)-Эсциталопрам<br/>4Cz-IPN, выход 71%,<br/>7.76 <sup>2</sup>H на молекулу</p>   |
| <p>Кломипрамин гидрохлорид (1.41 г, 4.0 ммоль, 1.0 экв), 4Cz-IPN (63 мг, 0.08 ммоль, 0.02 экв), <math>\text{Li}_2\text{CO}_3</math> (355 мг, 4.8 ммоль, 1.2 экв), NMP (16 мл, 0.25 М), триизопропилсилантиол (260 мкл, 1.2 ммоль, 0.3 экв) и <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O (4 мл, 220 ммоль, 50 экв), реакционную смесь облучали синим светодиодом (LED) мощностью 34 Вт в течение 24 ч</p> |  |  |
| <p>(+)-цис-Дилтиазем<br/><math>\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6</math>,<br/>выход 84%, 7.05 <sup>2</sup>H на молекулу</p>   | <p>(±)-Клоперастин<br/><math>\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6</math>,<br/>выход 78%, 5.54 <sup>2</sup>H на молекулу</p>   | <p>Фенспирид<br/><math>\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6</math>,<br/>выход 71%, 5.10 <sup>2</sup>H на молекулу</p> |
| <p>Буспирон<br/>4Cz-IPN,<br/>выход 88%, 5.52 <sup>2</sup>H на молекулу</p>   | <p>(-)-Левофлоксацин<br/><math>\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6</math>,<br/>выход 75%, 6.53 <sup>2</sup>H на молекулу</p> | <p>Арипипразол<br/>4Cz-IPN, выход 80%,<br/>6.88 <sup>2</sup>H на молекулу</p>  |

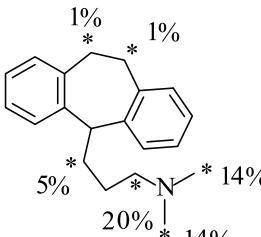
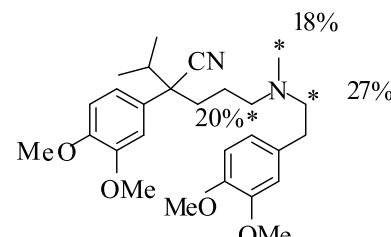
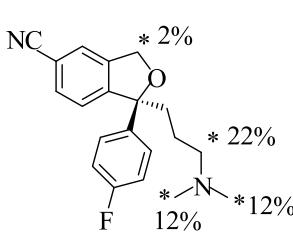
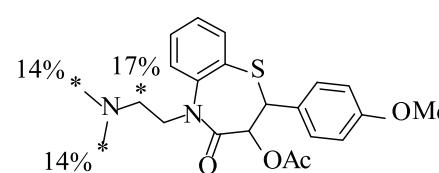
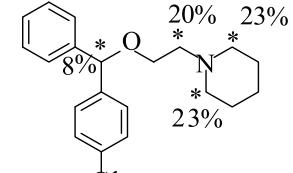
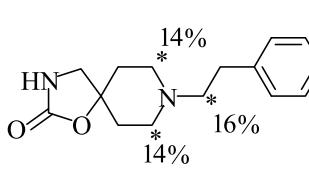
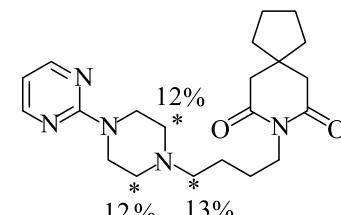
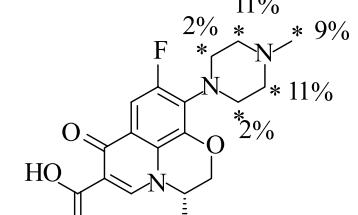
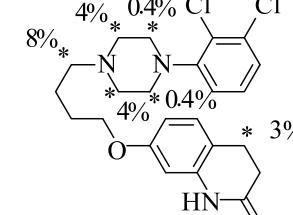
ные активировать  $\text{H}_2$ , гидрирование протекает эффективно [225, 226].

Таким образом, эта работа подтверждает данные о том, что кластеры ( $\text{H}^+\bar{e}$ ) на неорганическом носителе, образованные за счет спилловера водорода, могут способствовать непосредственному участию молекулярного водорода при восстановлении связей  $\text{C}=\text{C}$ . Катион водорода протонирует двойные связи ненасыщенного соединения, что приводит к появлению карбокатиона ( $\text{RCHH}-\text{C}^+\text{HR}^1$ ), а электрон при взаимодействии с молекулярным водородом, адсо-

рбированным на поверхности носителя (например,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), способствует более глубокой делокализации связи  $\text{H}-\text{H}$ , в результате чего становится возможным образование кластера  $[\text{H}-\text{Al}^{3+}\text{O}^{2-}\text{H}^+]$ , который взаимодействует с  $\text{RCHH}-\text{C}^+\text{HR}^1$ , что и приводит к восстановлению двойной связи. Активированные частицы водорода могут создавать условия для взаимодействия молекул водорода с молекулами органического соединения.

Например, если  $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$  или  $\text{Ni}/\text{Al}_2\text{O}_3$  поместить в ампулу, отделенную от носителя ( $\text{SiO}_2$  или

**Таблица 16.** Молярная радиоактивность соединений, содержащих алкиламины

|   |  |   |
|---|--|---|
|  <p>Кломипрамин 4Cz-IPN,<br/>40.2 Ки/ммоль</p>   |  <p>(±)-Верапамил 4Cz-IPN,<br/>43.5 Ки/ммоль</p>   |  <p>(+)-Эсциталопрам 4Cz-IPN,<br/>35.1 Ки/ммоль</p>  |
| <p>В реакции использовали 4Cz-IPN и триизопропилсилантиол. Облучение проводили в фотопрессоре 4 ч. Реакционная смесь имела активность 257.6 мКи. После удаления лабильного трития проводили очистку ВЭЖХ на колонке Gemini NX C18 10 × 250 мм</p> |  |   |
|  <p>(±)-<i>cis</i>-Дилтиазем, 34.5 Ки/ммоль,<br/><math>\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6</math></p>                        |  <p>(±)-Клоперастин, 40.2 Ки/ммоль,<br/><math>\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6</math></p>      |  <p>Фенспирид, 25.2 Ки/ммоль,<br/><math>\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6</math></p> |
|  <p>Буспирон, 21.5 Ки/ммоль, 4Cz-IPN</p>   |  <p>(-)-Левофлоксацин, 22.5 Ки/ммоль,<br/><math>\text{Ir}[\text{F}-(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6</math></p> |  <p>Арипипразол 4-CzIPN,<br/>11.5 Ки/ммоль</p>   |

$\text{Al}_2\text{O}_3$ ) пористой перегородкой, и нагреванием в атмосфере водорода создать на носителе центры типа  $[\text{H}^-\text{Al}^{3+}\text{O}^{2-}]\text{H}^+$ , то даже после удаления катализатора такой носитель, насыщенный активированными частицами водорода, достаточно долго сохранял способность к реакциям гидрогенизации и гидрогенолиза в атмосфере водорода, т.е. активированные частицы водорода на носителе делают возможным непосредственное взаимодействие молекул водорода с органическим соединением. В таких условиях проводили гидрирование этилена, ацетилена, бензола, а также крекинг кумола при температуре 200–270°C. В то же время на данном носителе без предварительной активации молекулярный водород с этими соединениями не реагировал.

Явление спилловера водорода активно исследуется и в настоящее время [24, 75, 227–238]. Получаемые данные могут открыть новые перспективы в использовании твердофазного метода для синтеза меченых тритием соединений.

### 5.1. Твердофазный изотопный обмен

Основные закономерности, влияющие на эффективность введения трития в молекулы органических соединений твердофазным методом, можно проиллюстрировать на примере введения трития в *D*-рибозу, аденин, 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub>, ACTH(6-9)PGP (His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro), 4-фенил-бензойную кислоту и *N*-метил-*N*-(2-метил-4-метокси-5-трифторметилфенил)-*N'*-метилмочевину [21, 239–243].

**Таблица 17.** Зависимость распределения дейтерия во фрагментах 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub> от температуры при изотопном обмене (время реакции 5 мин)

| T, °C | 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |                  |                                  |                                      | 5% Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |                  |                                  |                                    |
|-------|--------------------------------------|------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------------------------|
|       | 5-оксо-Pro <sup>a</sup>              | His <sup>a</sup> | Pro-NH <sub>2</sub> <sup>a</sup> | [ <sup>2</sup> H]His, % <sup>b</sup> | 5-оксо-Pro <sup>a</sup>              | His <sup>a</sup> | Pro-NH <sub>2</sub> <sup>a</sup> | [ <sup>2</sup> H]His, <sup>b</sup> |
| 160   | 0.16                                 | 0.75             | 0.15                             | 74                                   | 0.14                                 | 0.82             | 0.12                             | 76                                 |
| 180   | 0.26                                 | 1.43             | 0.25                             | 70                                   | 0.29                                 | 1.74             | 0.27                             | 76                                 |
| 200   | 0.43                                 | 1.74             | 0.37                             | 70                                   | 0.44                                 | 1.90             | 0.37                             | 70                                 |
| 220   | 0.56                                 | 2.26             | 0.44                             | 69                                   | 0.59                                 | 2.41             | 0.49                             | 70                                 |
| 240   | 0.68                                 | 2.60             | 0.57                             | 68                                   | 0.59                                 | 2.60             | 0.55                             | 69                                 |
| 260   | 0.70                                 | 2.73             | 0.67                             | 67                                   | 0.69                                 | 2.77             | 0.63                             | 68                                 |

<sup>a</sup> Число атомов дейтерия в соответствующем фрагменте.<sup>b</sup> [<sup>2</sup>H]His – доля дейтерия, приходящаяся на фрагмент гистидина.**Таблица 18.** Зависимость выхода 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub> и содержания в нем и в его фрагментах дейтерия от времени проведения реакции (5% Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

| T, °C | Время, мин | Содержание дейтерия в пептиде и его фрагментах |            |      |                     | Выход, % | [ <sup>2</sup> H]His, % <sup>a</sup> |
|-------|------------|--|------------|------|---------------------|----------|--------------------------------------|
|       |            | 5-оксо-Pro-His-Pro-NH <sub>2</sub>             | 5-оксо-Pro | His  | Pro-NH <sub>2</sub> |          |                                      |
| 180   | 5          | 1.94   | 0.26       | 1.43 | 0.25                | 65       | 73                                   |
|       | 10         | 2.22   | 0.31       | 1.64 | 0.27                | 58       | 74                                   |
|       | 5          | 2.54   | 0.43       | 1.74 | 0.37                | 62       | 68                                   |
|       | 10         | 3.13   | 0.50       | 2.18 | 0.45                | 52       | 70                                   |
|       | 15         | 3.36   | 0.54       | 2.34 | 0.48                | 48       | 70                                   |
|       | 20         | 3.44   | 0.54       | 2.40 | 0.50                | 46       | 70                                   |
| 200   | 30         | 3.84   | 0.66       | 2.58 | 0.60                | 38       | 67                                   |

<sup>a</sup> Доля дейтерия в %, приходящегося на данный фрагмент

Зависимость включения дейтерия или трития от температуры, времени проведения реакции и природы катализатора исследовали, используя 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub>.

Зависимость содержания дейтерия в 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub> от температуры приведена в табл. 17 [16, 240]. Из этих данных следует, что включение метки в основном происходит в His, при этом с ростом температуры вклад гистидина в суммарное количество метки в пептиде падает. Можно отметить, что хотя включение метки во фрагменты 5-оксо-Pro и Pro-NH<sub>2</sub> примерно одинаково, в первый фрагмент метки включается больше, несмотря на то, что в его молекуле на два атома водорода меньше. Возможно, это связано с тем, что в процессе включения дейтерия в Pro-NH<sub>2</sub> могут принимать участие протоны амидной группы. В результате включение дейтерия в этот пролиновый остаток падает.

При исследовании зависимости выхода 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub> и содержания в нем и в его фрагментах дейтерия от времени проведения реакции оказалось, что со временем включение метки рас-

тет, а ее распределение между аминокислотами изменяется незначительно. Так, при проведении реакции при 180°C в течение 5–30 мин в His включалось 74% метки, а при 200°C в течение 5–30 мин – в среднем 69% метки (табл. 18) [16]. Таким образом, оптимальным условием введения метки в 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub> является проведение реакции при 200°C в течение 15 мин при использовании смеси, в которой соотношение катализатор : вещество : Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> равно 2 : 1 : 30.

Для оценки изотопных эффектов препаративный синтез с дейтерием и тритием проводили в аналогичных условиях, использовалась ампула одного объема, с одним и тем же количеством смеси. При использовании дейтерия был получен меченный пептид, содержащий 2.93 атома дейтерия. При проведении реакции с газообразным тритием получен меченный пептид с молярной радиоактивностью более 70 КИ/ммоль, т.е. он содержал примерно 2.5 атома трития. Следовательно, эффективность изотопного обмена при переходе от дейтерия к тритию падает примерно на 15%.

**Таблица 19.** Зависимость выхода 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub> и содержания в нем дейтерия от температуры и природы инициатора спилловера водорода (5% Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и 5% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, время реакции 5 мин) [16, 240]

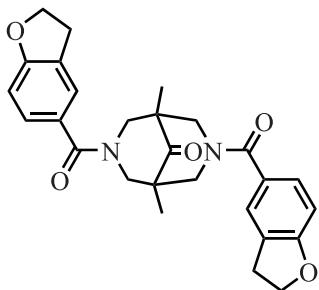
| T, °C | 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  |          | 5% Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |          |
|-------|---------------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|       | Включение <sup>2</sup> H <sup>a</sup> | Выход, % | Включение <sup>2</sup> H             | Выход, % |
| 160   | 1.06                                  | 76       | 1.08                                 | 82       |
| 180   | 1.94                                  | 65       | 2.30                                 | 70       |
| 200   | 2.54                                  | 62       | 2.71                                 | 62       |
| 220   | 3.26                                  | 43       | 3.49                                 | 43       |
| 240   | 3.85                                  | 22       | 3.74                                 | 22       |
| 260   | 4.10                                  | 12       | 4.09                                 | 13       |

<sup>a</sup> Среднее количество атомов дейтерия в молекулах 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub>.

Влияние природы метalla-катализатора на эффективность изотопного обмена между 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub> и дейтерием показана в таблице 19 [16, 240].

Из приведенных данных видно, что при работе с механической смесью катализатора с пептидом, нанесенным на носитель, влияние разных металлов платиновой группы на выходы и среднее количество атомов дейтерия в молекулах 5-оксо-Pro-His-Pro-NH<sub>2</sub> незначительно.

Сравнение катализаторов 5% Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и 5% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> проводилось и при введении дейтерия в ПАМ-43 (препарат, облегчающий обучаемость, улучшающий память, обладающий нейропротекторным действием, который может быть использован для лечения болезни Альцгеймера):



При этом оказалось, что при использовании этих катализаторов характеристики ПАМ-43 отличались мало. В случае 5% Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> выход при возрастании температуры падал от 80 до 10%, в случае 5% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – от 90 до 20%. Если принять среднее количество дейтерия, находящегося в молекуле ПАМ-43, за 100%, то в 2,3-дигидробензофuranовых фрагментах содержалось 80% дейтерия, в центральном фрагменте – 20% дейтерия.

Введение трития проводили при соотношении 5% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : ПАМ-43 = 20 : 1 при 150°C в течение

10 мин. Выход ПАМ-43 23 %, а молярная радиоактивность 132 Ки/ммоль [244].

Степень влияния природы носителя была установлена при использовании в качестве носителя Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, цеолита, CaCO<sub>3</sub>, наноалмазов (НА), SiO<sub>2</sub> и графена [240].

Содержание дейтерия отличалось между Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и графеном почти в 5 раз, выход пептида – примерно в 2.5 раза. Масс-спектрометрический анализ показал, что хотя во всех случаях основная часть метки включалась в гистидин, ее количество в гистидине существенно менялось на разных носителях. При использовании графена в этой аминокислоте содержалось 89% метки, цеолита – 81%, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 71%, CaCO<sub>3</sub> – 62%.

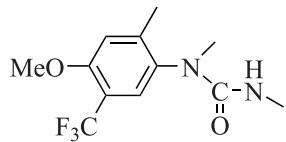
Большое значение имеет не только природа носителя, но и его дисперсность. Это показано при проведении изотопного обмена дейтерия с пептидом His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro [ACTH(6-9)PGP] на 5% Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> или 5% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, нанесенным на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> трех размеров: 50–100, 10 и <0.05 мкм (Sigma-Aldrich) [239].

При температуре 180°C наибольшее включение дейтерия оказалось при использовании в качестве носителя Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 50–100 мкм (1.42 атома дейтерия), на втором месте Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> <0.05 мкм (1.23 атома дейтерия), затем идет Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10 мкм (0.95 атома дейтерия). Выход меченого ACTH(6-9)PGP составил 7 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 50–100 мкм), 8% (10 мкм) и 9% (<0.05 мкм). При более высоких температурах на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10 мкм выход меченого ACTH(6-9)PGP составил 70 (190°C), 46 (200°C) и 4% (210°C), а ACTH(6-9)PGP в этих условиях при использовании в качестве носителя Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 50–100 мкм и Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> <0.05 мкм деградировал. Таким образом, использование в качестве носителя

$\text{Al}_2\text{O}_3$  10 мкм и проведение реакции при температуре 200°C оказалось наиболее целесообразным для введения дейтерия в АСТН(6-9)PGP.

Как правило, при увеличении соотношения катализатор–вещество выход меченого препарата уменьшается, а его молярная радиоактивность возрастает. В качестве иллюстрации этой закономерности выбраны рибоза и аденин, нанесенные на носитель разной степени дисперсности [241, 245]. Известно, что сольватация активированных частиц трития может происходить не только на носителе, но и в пule вещества [11]. Если вероятность сольватации активированных частиц трития на носителе выше, чем в пule вещества, то чем больше будет поверхность носителя, тем более вероятен обмен между протонами вещества и тритием. Если образование сольватированных активированных частиц трития в пule вещества происходит эффективно, то изотопный обмен будет идти во всем объеме вещества и влияние дисперсности носителя будет не столь очевидно. В случае D-рибозы и аденина обнаружено влияние дисперсности носителя. Следовательно, для этих соединений сольватация активированных частиц трития на носителе выше, чем в пule вещества.

Логично предположить, что увеличить зоны, в которых создаются благоприятные условия для получения меченых препаратов исходного строения (с низким содержанием активированных частиц трития или дейтерия), можно за счет не только использования дополнительного носителя, но и уменьшения содержания металла-катализатора в используемом катализаторе. При введении трития в *N*-метил-*N*-(2-метил-4-метокси-5-трифторметилфенил)-*N'*-метилмочевину использовали и один, и другой подход [242]:



При этом оказалось, что и тот, и другой подходы благоприятствовали получению меченого препарата исходного строения. Но в данном случае более хорошие результаты получены при использовании низкопроцентного катализатора (0.2% Pd/SiO<sub>2</sub>). Молярная радиоактивность препарата 28–30 Ки/ммоль.

Изотопным обменом без использования растворителей удавалось введение трития в самые разнообразные соединения [2, 11, 101, 239–243, 245–250].

Выход при этом был в пределах 10–60% с молярной радиоактивностью, достигающей 100 и более Ки/ммоль.

Интересные результаты были получены при введении метки в даларгин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) – синтетический аналог эндогенного опиоидного пептида [ $\text{Leu}^5$ ]энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu), используемый в гастроэнтерологии [251, 252]. В работе показано влияние носителя с разной структурой углеродного наноматериала (оксид графена, восстановленный оксид графена, однослойные углеродные нанотрубки) на распределение изотопов водорода в даларгине.

Оказалось, что строение углеродного носителя заметно влияет на включение трития в тот или иной аминокислотный остаток (рис. 7) [251].

Как видно из рис. 7, наибольшее влияние структура углеродного наноматериала оказывала на включение трития в тирозин и лейцин. Наибольшая подвижность протия и, следовательно, наибольшая вероятность изотопного обмена наблюдается у связей C–H глицина, адсорбированного на восстановленном оксидграфене (рис. 7, б). Авторы попытались связать полученные закономерности с разными структурами молекул даларгина на разных носителях [247, 248].

Структуры молекулы даларгина построены при использовании метода молекулярной механики в силовом поле AMBER (рис. 8).

Моделирование в рамках этого метода показало, что структура молекулы даларгина без участия подложки формируется за счет образования внутримолекулярных водородных связей между остатками аргинина и глицина, а также остатками аргинина и фенилаланина (рис. 8, а) [252]. На поверхности графенового носителя внутримолекулярные водородные связи заменяются водородными связями между атомами кислорода поверхности и NH-группами аргинина, лейцина и тирозина. За счет этого молекула даларгина принимает более плоскую форму. При этом молекула даларгина деформируется (рис. 8, б). Так, при адсорбции на поверхности оксида графена даларгина в молекуле глицина расстояние во фрагменте  $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$  между атомами азота и угле-

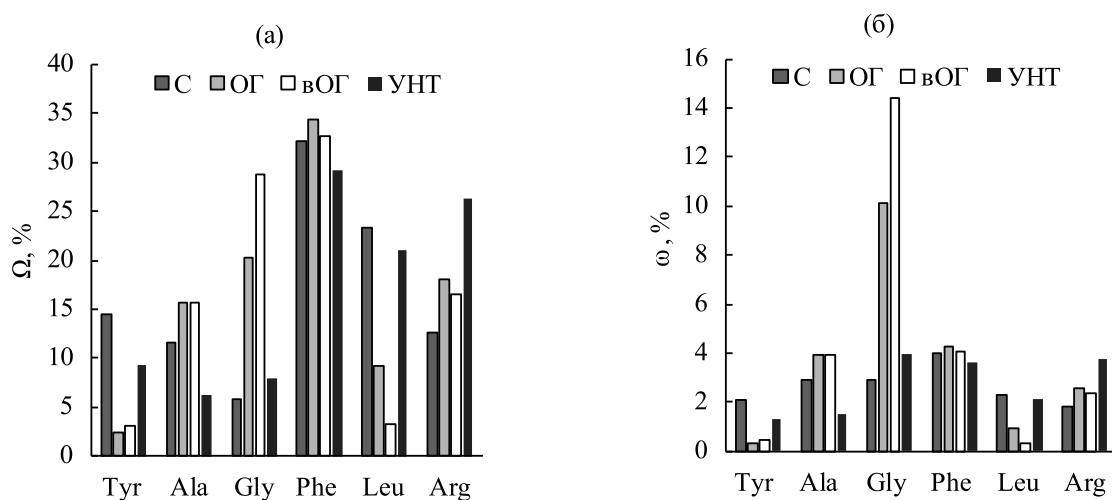


Рис. 7. Распределение трития в аминокислотных остатках даларгина при использовании разных углеродных носителей: С – активированный уголь, ОГ – оксид графена, вОГ – восстановленный оксид графена, УНТ – углеродные нанотрубки. (а) молярная активность аминокислотных остатков относительно молярной активности пептида в процентах; (б) молярная активность аминокислотных остатков относительно молярной радиоактивности пептида в процентах при пересчете на число атомов протия при углеродных атомах (С–Н) в аминокислотном остатке.

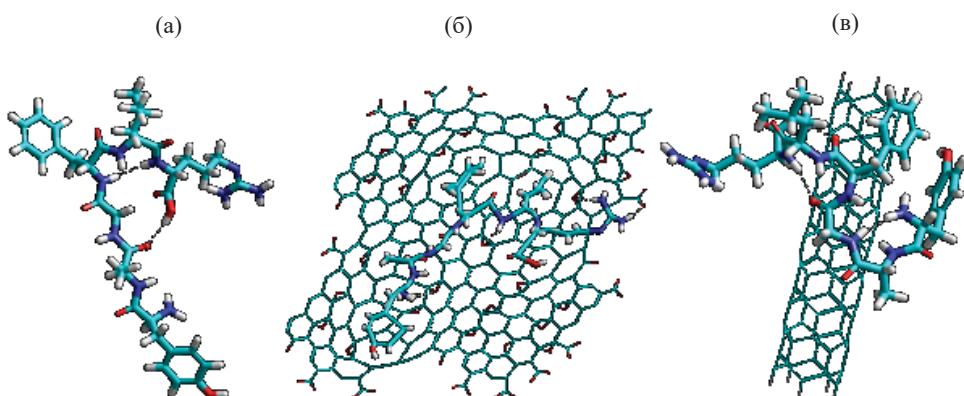


Рис. 8. Структура свободной молекулы даларгина (а), даларгина на поверхности оксида графена (б) и на поверхности углеродных нанотрубок (в).

рода карбонильной группы увеличивается с 2.49 Å до 2.68 Å. В результате протий в остатке глицина становится более доступен для взаимодействия с тритием и эффективность изотопного обмена возрастает (рис. 7). Естественно, при адсорбции даларгина на поверхности оксида графена и другие остатки аминокислот в даларгине подвергаются достаточно сильной деформации при взаимодействии с атомами подложки. Так, из-за уменьшения угла между ароматическим кольцом фенилаланина и алкильным радикалом лейцина со 107° (свободная молекула) до 93° (на оксиде графена) возможно некоторое экранирование атомов водорода в молекуле лейцина, что заметно снижало включение трития в эту аминокислоту (рис. 7).

При контакте даларгина с углеродной нанотрубкой на поверхности нанотрубок, как и на оксиде графена, образуются внутримолекулярные водородные связи между остатками аргинина и фенилаланина, аргинина и глицина, а также тирозина и аланина. В результате молекула даларгина «обворачивается» вокруг нанотрубки (рис. 8, в). При этом все аминокислотные остатки испытывают одинаковые стericкие и другие затруднения для реакции с тритием. По-видимому, с этим связано то, что распределение трития по остаткам аминокислот в даларгине в этом случае становится более равномерным (рис. 8, б).

Комплексное исследование зависимости содержаниядейтерия от температуры, давления и времени проведения твердофазных реакций проводили,

**Таблица 20.** Изменение изотопного состава в 4-фенилбензоате натрия в зависимости от температуры<sup>a</sup>

| Количество атомов дейтерия                                | Температура, °C |      |      |      |      |      |      |
|---|-----------------|------|------|------|------|------|------|
|   | 80              | 100  | 120  | 140  | 160  | 180  | 200  |
| <sup>2</sup> H <sub>0</sub>                               | 98.1            | 90.4 | 78.8 | 53.6 | 40.2 | 36.2 | 20.5 |
| <sup>2</sup> H <sub>1</sub>                               | 1.2             | 6.1  | 10.7 | 16.4 | 8.9  | 7.1  | 4.6  |
| <sup>2</sup> H <sub>2</sub>                               | 0.6             | 3.0  | 7.4  | 13.3 | 12.8 | 7.7  | 4.2  |
| <sup>2</sup> H <sub>3</sub>                               | 0.04            | 0.3  | 2.1  | 9.2  | 10.9 | 9.4  | 4.8  |
| <sup>2</sup> H <sub>4</sub> - <sup>2</sup> H <sub>9</sub> | 0.06            | 0.2  | 1.0  | 7.5  | 27.2 | 39.6 | 65.9 |
| Σ   | 96.8            | 97.9 | 95.3 | 83.8 | 54.5 | 37.9 | 17.1 |

<sup>a</sup> Содержание атомов дейтерия в %; Σ – отношение суммарного содержания изотопомеров с 1–3 атомами дейтерия к суммарному содержанию всех изотопомеров, содержащих дейтерий, в %.

используя 4-фенилбензоат натрия. Из данных, полученных ранее, включение основного количества дейтерия можно ожидать в *o*- и *n*-положениях фенильного фрагмента 4-фенилбензоата натрия (электрофильное замещение). Из этого следует, что при более низкой температуре содержание дейтерия в веществе будет в пределах от одного до трех атомов. При более высоких температурах включение дейтерия будет более равномерным, с образованием большого количества полностью меченого дейтерием продукта (табл. 20, рис. 9) [243].

Из данных, приведенных на рис. 9, следует, что при температурах выше 200°C доминирующим становится процесс неспецифического изотопного обмена с дейтерием в обоих ароматических кольцах молекулы 4-фенилбензоата натрия [243].

При уменьшении давления газообразного дейтерия количество кластеров с необходимым количеством активированных частиц дейтерия для замены всех девяти атомов протия в 4-фенилбензоате натрия на дейтерий будет уменьшаться. Следовательно, количество изотопомеров, содержащих менее девяти атомов дейтерия в 4-циклогексилбензоате натрия, будет возрастать (табл. 21).

Как видно из приведенных данных, действительно, содержание изотопомеров с 9 и 8 атомами дейтерия при более низких давлениях газообразного дейтерия заметно упало, а вклад изотопомеров с меньшим содержанием атомов дейтерия за счет этого вырос.

Кинетические кривые и при 200, и при 280°C имеют отчетливые максимумы (рис. 10).

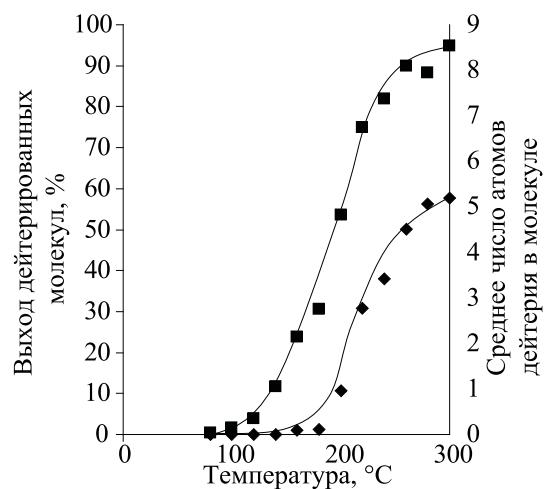
**Таблица 21.** Изменение изотопного состава в 4-фенилбензоате натрия в зависимости от давления дейтерия (5% Pd/C, 10 мин, 280°C)<sup>a</sup>

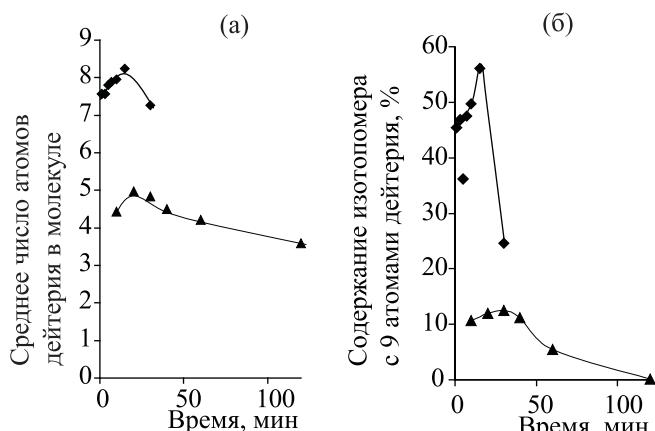
| N   | Давление, мм рт. ст. |      |      |      |
|---|----------------------|------|------|------|
|   | 300                  | 150  | 75   | 37   |
| Распределение дейтерия по изотопомерам, % |                      |      |      |      |
| 0   | 4.9                  | 5.5  | 3.7  | 4.4  |
| 1   | 0                    | 0    | 0    | 0.1  |
| 2   | 0.1                  | 0.2  | 0.2  | 0.5  |
| 3   | 0.3                  | 0.2  | 0.2  | 2.6  |
| 4   | 0.4                  | 0.3  | 0.8  | 8.3  |
| 5   | 0.7                  | 0.9  | 3.7  | 18.7 |
| 6   | 1.4                  | 4.2  | 12.3 | 24.4 |
| 7   | 10.3                 | 16.7 | 24.8 | 22.9 |
| 8   | 32.0                 | 36.5 | 34.0 | 14.2 |
| 9   | 50.2                 | 35.8 | 20.4 | 4.0  |
| Σ   | 7.95                 | 7.63 | 7.26 | 5.92 |

<sup>a</sup> N – число атомов дейтерия в молекуле изотопомера, Σ – среднее число атомов дейтерия на молекулу.

Из полученных данных видно, что образование изотопомера с девятью атомами дейтерия при 280°C происходит с первых секунд. За минуту образовывалось около 80% этого изотопомера относительно максимально возможного его количества при проведении эксперимента в этих условиях. По-видимому, среднее содержание атомов дейтерия со временем возрастает лишь за счет уменьшения количества вещества, ранее еще не успевшего вступить в реакцию.

Кривая изменения количества изотопомера с девятью атомами дейтерия от времени имеет мак-

**Рис. 9.** Эффективность включения дейтерия в 4-фенилбензоат натрия (■) (давление трития 400 гПа, 10 мин); содержание изотопомера с девятью атомами дейтерия (◆).



**Рис. 10.** Содержаниядейтерия в 4-фенилбензоате натрия (а) и изотопомере с 9 атомамидейтерия (б) при температурах 200 (▲) и 280°C (◆) в зависимости от времени проведения реакции.

сумм при 200°C в районе 30 мин, при 280°C – в районе 15 мин (рис. 10). Из этого следует, что время реакции нужно строго регулировать, так как в первую очередь разрушаются изотопомеры с более высоким содержанием изотопа. Проведенные эксперименты еще раз подтверждают, что в тех зонах, где эффективность изотопного обмена максимальна, создаются и наиболее благоприятные условия для деградации молекул вещества.

Таким образом, можно констатировать, что при работе с 4-фенилбензоатом натрия при температурах выше 200°C происходит качественное изменение процесса изотопного обмена. Включение изотопа становится менее избирательным, в результате чего вероятность замещения всех атомов протия, содержащихся в молекулах вещества, на дейтерий или тритий возрастает.

По-видимому, при повышении температуры кластеры из сольватированных активированных частиц водорода и электронов перестраиваются. Эффективность взаимодействия молекул вещества с газообразными тритием или дейтерием значительно возрастает [25]. Кроме того, катионы изотопов водорода, сольватированные полярными группами органических соединений, приобретают способность взаимодействовать с электронами и становятся активными участниками обменного процесса в атомарном виде.

### 5.2. Твердофазное дегалогенирование

Известно, что изотопный обмен в алифатических галогенсодержащих соединениях происходит на-

много легче, чем процесс дегалогенирования [227]. Это связано с тем, что в отличие от введения трития в молекулы алифатических соединений изотопным обменом твердофазное дегалогенирование не может происходить за счет электрофильного замещения [227].

Галогены могут быть удалены из молекулы органического соединения только в виде  $\text{HHal}$ . Такой процесс возможен при взаимодействии с кластерами, содержащими несколько ионных пар  $[({}^3\text{H}^+)(\bar{\epsilon})]$ , которые будут генерировать атомарный тритий или сделают возможным участие газообразного трития при дегалогенировании. В ряде случаев при синтезе меченых соединений удавалось селективно заменить галоген на дейтерий или тритий [253–255].

Выявленные закономерности твердофазного дегалогенирования алифатических соединений позволили отработать условия введения изотопов водорода и в более сложные молекулы (табл. 22), например, получить меченный ацетилхолин дегалогенированием  $\text{CH}_2\text{ClCOOCH}_2-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ ,  $\text{CHBr}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$  и  $\text{CCl}_3\text{COOCH}_2-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$  (85% метки в дейтериевом аналоге ацетилхолина содержалось в ацетильном фрагменте, 15% – в холиновом) [256].

Как видно из полученных данных, при 190°C (катализатор Линдлара) при замене одного галогена в метильной группе включалось в среднем 1.24 атома, двух – 1.55 атома, трех – 2.36 атома дейтерия. Та же закономерность наблюдалась при введении трития. При 190°C при замене одного галогена в метильную группу включалось в среднем 70%, двух – 50%, трех – 43% от расчетного количества трития. Очевидно, что при дегалогенировании  $\text{CH}_2\text{ClCOOCH}_2-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$  часть дейтерия включается в метильную группу за счет изотопного обмена.

По-видимому, атом галогена вызывает сдвиг электронной плотности в метильной группеmonoхлоруксусной кислоты, что увеличивает подвижность атомов протия в ней.

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главный вывод из приведенных данных кратко можно сформулировать следующим образом. Как правило, введение изотопов водорода химическими

**Таблица 22.** Набор изотопомеров, образующихся при введении дейтерия в ацетилхолин при дегалогенировании (палладиевый катализатор, соотношение катализатор : вещество 40 : 1)

| Вклад изотопомеров          | CH <sub>2</sub> ClCOOCH <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>CH <sub>2</sub> N <sup>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sup>-</sup></sup> | CHBr <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>CH <sub>2</sub> N <sup>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sup>-</sup></sup> |       | CCl <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N <sup>+(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sup>-</sup></sup> |       |
|-----------------------------|---|---|-------|---|-------|
|                             | 190°C   | 120°C   | 190°C | 120°C   | 190°C |
| <sup>2</sup> H <sub>0</sub> | 0.138   | 0.139   | 0.081 | 0.066   | 0.035 |
| <sup>2</sup> H <sub>1</sub> | 0.616   | 0.456   | 0.409 | 0.214   | 0.161 |
| <sup>2</sup> H <sub>2</sub> | 0.163   | 0.353   | 0.388 | 0.310   | 0.244 |
| <sup>2</sup> H <sub>3</sub> | 0.099   | 0.053   | 0.119 | 0.398   | 0.543 |
| <sup>2</sup> H <sub>4</sub> | 0   | 0   | 0.002 | 0.014   | 0.019 |
| $\Sigma^2\text{H}$          | 1.239   | 1.315   | 1.551 | 2.085   | 2.355 |

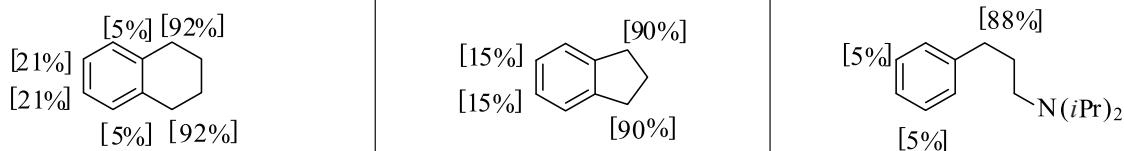
методами или твердофазным изотопным обменом предпочтительнее. Если вещество или его предшественник лабильны при нагревании в присутствии катализатора и газообразного трития (или дейтерия), а химический синтез нерентабелен, то нужного результата можно достичь при использовании тритиевой или дейтериевой воды. В последнем случае активизацию этого процесса осуществляют не только за счет проведения реакции при высоких температурах, но и за счет посредников, которые облегчают изотопный обмен между дейтерием (тритием) и протонами органического соединения.

Введение тритиевой метки изотопным обменом в растворе может оказаться перспективным в присутствии катализаторов на основе родия, рутения, железа, никеля и ирида (табл. 23).

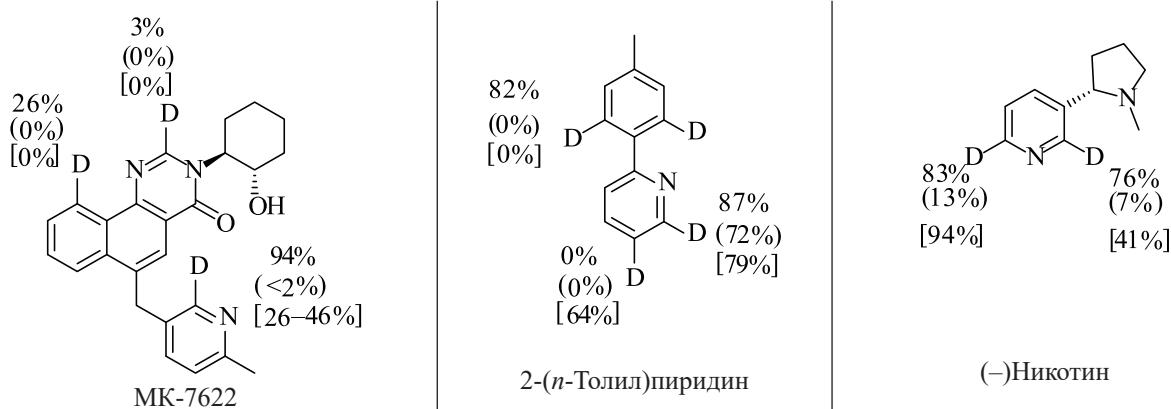
Катализаторы на основе кобальта лучше стимулируют изотопный обмен противия при углеродных атомах в  $\alpha$ -положениях к бензольному кольцу. При сравнении трех катализаторов, активирующих изотопный обмен в MK-7622, 2-(*n*-толил)пиридине и (-)никотине, лучшие результаты демонстрирует никелевый катализатор  $[({}^{\text{Pr}}\text{DI})\text{Ni}(\mu_2\text{-H})]_2$ . В некоторых случаях небольшое преимущество имеет родиевая чернь. Худшие результаты показал никель Ренея.

**Таблица 23.** Распределение дейтерия в молекулах органических соединений при использовании различных методов введения метки [153, 257, 258]

Распределение дейтерия в ароматическом и алкильном фрагментах вещества при использовании (<sup>i</sup>PrDI)  
 $\text{Co}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2$



Распределение дейтерия при использовании  $[({}^{\text{Pr}}\text{DI})\text{Ni}(\mu_2\text{-H})]_2$  (значения без скобок), никеля Ренея (значения в круглых скобках), родиевой черни (значения в квадратных скобках)



Проведено сканирование по основным методам введениядейтериевой и тритиевой метки в различные биологически активные соединения. Даны основные подходы, на основе которых удается значительно повысить выход и содержание изотопа водорода в меченыхдейтерием и тритием препаратах. Показано, как можно влиять на распределениедейтерия и трития в молекулах органических соединений. Показано, что разработанные методики позволяют получать меченные препараты с характеристиками, достаточными для решения самых разнообразных задач, стоящих перед теоретической и прикладной биологией и медициной.

В последние годы достигнуты определенные теоретические достижения при получении меченных соединений при нагревании без использования растворителей [1, 11]. Современные представления о процессах, происходящих при введениидейтерия или трития этим методом, позволили связать эффективность введениядейтерия или трития с разной вероятностью сольватации изотопов водорода и электронов на носителе и в пule вещества. Заметно влияют на включениедейтерия и трития стерические факторы.

Осмысленное манипулирование самыми незначительными изменениями в ходе экспериментов часто оказывалось решающим при получении исключенного меченого продукта [16, 22, 255, 259–268].

В обзоре приведены примеры использования новых катализаторов. С их использованием можно ожидать введениядейтерия и трития в самые сложные и лабильные соединения. Интересны и новые подходы к повышению их селективности.

Рисунки и таблицы сделаны авторами обзора на основании публикаций, ссылки на которые указаны в подписях к рисункам и таблицам, или после упоминания об этих рисунках и таблицах в тексте.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

(+)-S-145 – (+)-[1*R*-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (*Z*),3 $\beta$ ,4 $\alpha$ ]]-7-[3-[(фенилсульфонил)амино]бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-5-гептеновая кислота

(H<sub>4</sub>-*i*PrCNC)Fe(N<sub>2</sub>)<sub>2</sub> – [2,6-(2,6-*i*Pr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-4,5-*H*-имида-зол-2-илиден)<sub>2</sub>C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N)]Fe(N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
 АВТ-578 – (42*S*)-42-дезокси-42-(1*H*-тетразол-1-ил)рапамицин  
 AR-C67085MX – [[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-2-пропилсульфанилпуурин-9-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метоксигидроксифосфорил]оксигидроксифосфорил]дихлорметил]фосфоновая кислота  
 AZD5248 – (*S*)-4-амино-*N*-(1-циано-2-(4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамид  
 AZD6642 – (*R*)-5-(2-(4-(5-аминопиразин-2-ил)фенил)тетрагидрофуран-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиколамид  
 BIBN 4096 – 1-[3,5-дибром-*N*-[[4-(1,4-дигидро-2-оксо-3(2*H*)-хиназолил)-1-пиперидинил]карбонил]-*D*-тиро-зил-*L*-лизил]-4-(4-пиридинил)пиперазин  
 BIIL260 – 4-[3-{4-[2-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил]феноксиметил}фенил]метокси]бензол-1-карбоксимидамид  
 CNS-5161 – (*E*)-2-[2-хлор-5-(метилсульфанил)фенил]-1-метил-1-[3-(метилсульфанил)фенил]гуанидин  
 COD – 1,5-циклооктадиен  
 D –дейтерий  
 DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен  
 DMAP – 4-диметиламинопиридин  
 DMF – диметилформамид  
 DMSO – диметилсульфоксид  
 Dmt – 2-(1*H*-индол-3-ил)-*N,N*-диметилэтанамин  
 DOFA – 3,4-дигидроксифенилаланин  
 DPA-714 – *N,N*-диэтил-2-[4-(2-фторэтокси)фенил]-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиrimидин-3-ацетамид  
 dtbbpy – 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридин  
 DTBHN – ди-*трет*-бутилгипонитрит  
 Et<sub>3</sub>B – триэтилборан  
*i*-Pr<sub>2</sub>EtN – дизопропилэтиламин  
*i*-PrOH – изопропанол  
 KRED – кеторедуктаза  
 m-CPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота  
 Mes – 2-(*N*-морфолино)этансульфоновая кислота  
 Ms – SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 NMP – *N*-метил-2-пирролидон  
 OTf – трифторметансульфонат  
 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)  
 ppy – фенилпиридилил  
 T – тритий  
 TEA – триэтиламин  
 Tf<sub>2</sub>O – трифторметансульфоновый ангидрид  
 TFA – трифтогоркусная кислота  
 THF – тетрагидрофуран

TMP – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин

TMS – тетраметилсилан

мио-Инозит – *цис*-1,2,3,5-транс-4,6-циклогексангексаол

Реактив Бёрджесса – метил-*N*-(триизтиламмонийсульфонил)карбамат

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2019. Т. 61, № 3 С. 183–216. <https://doi.org/10.1134/S0033831119030018>
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // Успехи химии. 2003. Т. 72, № 5. С. 471–497.
- Розанов В.В., Крылов О.В. // Успехи химии. 1997. Т. 66, № 2. С. 117–130. <https://doi.org/10.1070/RC1997v06n02ABEH000308>
- Voges R., Heys J.R., Moenius T. Preparation of Compounds Labeled with Tritium and Carbon-14. Chichester: Wiley, 2009. 664 p.
- Shu A.Y.L., Heys J.R. // Tetrahedron Lett. 2000. Vol. 41, N 47. P. 9015–9019. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01652-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01652-X)
- Борисов Ю.А., Золотарев Ю.А. // ЖФХ. 2002. Т. 76, № 4. С. 727–731.
- Lockley W.J.S. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 5–6. P. 227–230. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1761>
- Brandt B., Fischer J.-H., Ludwig W., Libuda J., Zaera F., Schauermann S., Freund H.-J. // J. Phys. Chem. C. 2008. Vol. 112, N 30. P. 11408–11420. <https://doi.org/10.1021/jp800205j>
- Doyle A.M., Shaikhutdinov S.K., Freund H.-J. // J. Catal. 2004. Vol. 223, N 2. P. 444–453. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2004.02.020>
- Zaera F. // Catal. Lett. 2003. Vol. 91, N 1–2. P. 1–10. <https://doi.org/10.1023/B:CATL.0000006310.50290.ba>
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2018. Т. 60, № 2. С. 97–127.
- Prins R., Palfi V.K., Reiher M. // J. Phys. Chem. C. 2012. Vol. 116, N 27. P. 14274–14283. <https://doi.org/10.1021/jp212274y>
- Prins R. // Chem. Rev. 2012. Vol. 112, N 5. P. 2714–2738. <https://doi.org/10.1021/cr200346z>
- Prasittichai C., Avila J.R., Farha O.K., Hupp J.T. // J. Am. Chem. Soc. 2013. Vol. 135, N 44. P. 16328–16331. <https://doi.org/10.1021/ja4089555>
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. // Докл. АН. 2017. Т. 473, № 5. С. 564–567.
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // Докл. АН. 2016. Т. 466, № 6. С. 683–687.
- Chiesa M., Paganini M.C., Spoto G., Giamello E., Di Valentin C., Del Vitto A., Pacchioni G. // J. Phys. Chem. B. 2005. Vol. 109, N 15. P. 7314–7322. <https://doi.org/10.1021/jp044783c>
- Chiesa M., Paganini M.C., Giamello E., Murphy D.M., Di Valentin C., Pacchioni G. // Acc. Chem. Res. 2006. Vol. 39, N 11. P. 861–867. <https://doi.org/10.1021/ar068144r>
- Napoli F., Chiesa M., Giamello E., Finazzi E., Di Valentin C., Pacchioni G. // J. Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 129, N 34. P. 10575–10581. <https://doi.org/10.1021/ja073114k>
- Zhao J., Li B., Onda K., Feng M., Petek H. // Chem. Rev. 2006. Vol. 106, N 10. P. 4402–4427. <https://doi.org/10.1021/cr050173c>
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2013. Т. 55, № 5. С. 461–466.
- Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Myasoedov N.F. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 693–703. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1828>
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. Изотопы в медицине. М.: Физматлит, 2005. Т. 2. С. 484–538.
- Zolotarev Yu.A., Dadayan A.K., Borisov Yu.A., Kozik V.S. // Chem. Rev. 2010. Vol. 110, N 9. P. 5425–5446.
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. Меченные тритием липофильные соединения. М.: Наука, 2003. 246 с.
- Юхимчук А.А. // Успехи в химии и хим. технологиях. 2019. Т. 33, № 1. С. 19–21.
- Постановление главного гос. санитарного врача РФ от 07.06.2009 № 47. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Зарегистрировано в Министерстве юстиции РФ 14.08.2009. № 14534.
- Технологические и организационные аспекты обращения с радиоактивными отходами: Серия учебных курсов № 27. Вена: МАГАТЭ, 2005. IAEA-TCS-27. 221 с.
- Постановление главного гос. санитарного врача РФ от 26.04.2010 № 40 (ред. от 16.09.2013). Об утверждении СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)» (вместе с СП 2.6.1.2612-10 «ОСПОРБ-99/2010». Санитарные правила и нормативы

- вы...»). Зарегистрировано в Министерстве юстиции РФ 11.08.2010. № 18115.
30. Приказ Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору от 15.12.2014 № 572 [Об утверждении федеральных норм и правил в области использования атомной энергии «Критерии приемлемости радиоактивных отходов для захоронения» (вместе с НП-093-14. Федеральные нормы и правила)] (с изменением от 17.11.2017 № 481). Зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ 27.03.2015. № 36592.
  31. Linnemann E., Fels G. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2001. Vol. 44, N 9. P. 661–669.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.500>
  32. Okuno K., Kobayashi M., Yamanishi T., Oya Y. // Fusion Eng. Des. 2013. Vol. 88, N 9–10. P. 2328–2331.  
<https://doi.org/10.1016/j.fusengdes.2013.03.064>
  33. Chen T., Rodionov V.O. // ACS Catal. 2016. Vol. 6, N 6. P. 4025–4033.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00714>
  34. Albani D., Shahrokhi M., Chen Z., Mitchell S., Hauert R., Lopez N., Perez-Ramirez J. // Nat. Commun. 2018. Vol. 9, N 2634. P. 1–11.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05052-4>
  35. Zhao X., Zhou L., Zhang W., Hu C., Dai L., Ren L., Wu B., Fu G., Zheng N. // Chem. 2018. Vol. 4, N 5. P. 1080–1091.  
<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.02.011>
  36. Vile G., Albani D., Almora-Barrios N., Lopez N., Perez-Ramirez J. // ChemCatChem. 2016. Vol. 8, N 1. P. 21–33.  
<https://doi.org/10.1002/cctc.201501269>
  37. Crespo-Quesada M., Cardenas-Lizana F., Dessimoz A.-L., Kiwi-Minsker L. // ACS Catal. 2012. Vol. 2, N 8. P. 1773–1786.  
<https://doi.org/10.1021/cs300284r>
  38. Guan E., Gates B.C. // ACS Catal. 2018. Vol. 8, N 1. P. 482–487.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.7b03549>
  39. Fedorov A., Liu H.-J., Lo H.-K., Coperet C. // J. Am. Chem. Soc. 2016. Vol. 138, N 50. P. 16502–16507.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.6b10817>
  40. Yan M., Jin T., Ishikawa Y., Minato T., Fujita T., Chen L.-Y., Bao M., Asao N., Chen M.-W., Yamamoto Y. // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134, N 42. P. 17536–17542.  
<https://doi.org/10.1021/ja3087592>
  41. Hauwert P., Maestri G., Sprengers J.W., Catellani M., Elsevier C.J. // Angew. Chem. 2008. Vol. 120, N 17. P. 3267–3270.  
<https://doi.org/10.1002/ange.200705638>
  42. Gavia D.J., Shon Y.-S. // ChemCatChem. 2015. Vol. 7, N 6. P. 892–900.  
<https://doi.org/10.1002/cctc.201402865>
  43. Fiorio J.L., Goncalves R.V., Teixeira-Neto E., Ortuno M.A., Lopez N., Rossi L.M. // ACS Catal. 2018. Vol. 8, N 4. P. 3516–3524.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00806>
  44. Kahsar K.R., Schwartz D.K., Medlin J.W. // J. Am. Chem. Soc. 2014. Vol. 136, N 1. P. 520–526.  
<https://doi.org/10.1021/ja411973p>
  45. Marshall S.T., O'Brien M., Oetter B., Corpuz A., Richards R.M., Schwartz D.K., Medlin J.W. // Nature Mater. 2010. Vol. 9. P. 853–858.  
<https://doi.org/10.1038/nmat2849>
  46. Ananikov V.P., Orlov N.V., Zalesskiy S.S., Beletskaya I.P., Khrustalev V.N., Morokuma K., Musaev D.G. // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134, N 15. P. 6637–6649.  
<https://doi.org/10.1021/ja210596w>
  47. Deng D., Yang Y., Gong Y., Li Y., Xu X., Wang Y. // Green Chem. 2013. Vol. 15, N 9. P. 2525–2531.  
<https://doi.org/10.1039/C3GC40779A>
  48. Mitsudome T., Takahashi Y., Ichikawa S., Mizugaki T., Jitsukawa K., Kaneda K. // Angew. Chem. Int. Ed. 2013. Vol. 52, N 5. P. 1481–1485.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201207845>
  49. Mitsudome T., Urayama T., Yamazaki K., Maehara Y., Yamasaki J., Gohara K., Maeno Z., Mizugaki T., Jitsukawa K., Kaneda K. // ACS Catal. 2016. Vol. 6, N 2. P. 666–670.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02518>
  50. Mitsudome T., Yamamoto M., Maeno Z., Mizugaki T., Jitsukawa K., Kaneda K. // J. Am. Chem. Soc. 2015. Vol. 137, N 42. P. 13452–13455.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.5b07521>
  51. Song S., Li K., Pan J., Wang F., Li J., Feng J., Yao S., Ge X., Wang X., Zhang H. // Adv. Mater. 2016. Vol. 29, N 8. Article 1605332.  
<https://doi.org/10.1002/adma.201605332>
  52. Niu W., Gao Y., Zhang W., Yan N., Lu X. // Angew. Chem. 2015. Vol. 127, N 28. P. 8389–8392.  
<https://doi.org/10.1002/ange.201503148>
  53. Huang F., Deng Y., Chen Y., Cai X., Peng M., Jia Z., Ren P., Xiao D., Wen X., Wang N., Liu H., Ma D. // J. Am. Chem. Soc. 2018. Vol. 140, N 41. P. 13142–13146.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.8b07476>
  54. Riley C., Zhou S., Kunwar D., De La Riva A., Peterson E., Payne R., Gao L., Lin S., Guo H., Datye A. // J. Am. Chem. Soc. 2018. Vol. 140, N 40. P. 12964–12973.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.8b07789>
  55. Ji G., Duan Y., Zhang S., Fei B., Chen X., Yang Y. // ChemSusChem. 2017. Vol. 10, N 17. P. 3427–3434.  
<https://doi.org/10.1002/cssc.201701127>
  56. Chen F., Kreyenschulte C., Radnik J., Lund H., Surkus A.-E., Junge K., Beller M. // ACS Catal. 2017. Vol. 7, N 3. P. 1526–1532.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.6b03140>

57. Zhang P., Yuan J., Fellinger T.-P., Antonietti M., Li H., Wang Y. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52, N 24. P. 6028–6032.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201301069>
58. Shen L., Mao S., Li J., Li M., Chen P., Li H., Chen Z., Wang Y. // *J. Catal.* 2017. Vol. 350. P. 13–20.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcat.2017.01.021>
59. Studt F., Abild-Pedersen F., Bligaard T., Sorensen R.Z., Christensen C.H., Norskov J.K. // *Science*. 2008. Vol. 320, N 5881. P. 1320–1322.  
<https://doi.org/10.1126/science.1156660>
60. Yan N., Chen X. // *Nature*. 2015. Vol. 524, N 7564. P. 155–157.  
<https://doi.org/10.1038/524155a>
61. Fang Y., Duan B., Lu A., Liu M., Liu H., Xu X., Zhang L. // *Biomacromolecules*. 2015. Vol. 16, N 4. P. 1410–1417.  
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00195>
62. Duan B., Zheng X., Xia Z., Fan X., Guo L., Liu J., Wang Y., Ye Q., Zhang L. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54, N 17. P. 5152–5156.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201412129>
63. Duan B., Gao X., Yao X., Fang Y., Huang L., Zhou J., Zhang L. // *Nano Energy*. 2016. Vol. 27. P. 482–491.  
<https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2016.07.034>
64. Zhao L., He R., Rim K.T., Schiros T., Kim K.S., Zhou H., Gutierrez C., Chockalingam S.P., Arguello C.J., Palova L., Nordlund D., Hybertsen M.S., Reichman D.R., Heinz T.F., Kim P., Pinczuk A., Flynn G.W., Pasupathy A.N. // *Science*. 2011. Vol. 333, N 6045. P. 999–1003.  
<https://doi.org/10.1126/science.1208759>
65. Schiros T., Nordlund D., Palova L., Prezzi D., Zhao L., Kim K.S., Wurstbauer U., Gutierrez C., Delongchamp D., Jaye C., Fischer D., Ogasawara H., Pettersson L.G.M., Reichman D.R., Kim P., Hybertsen M.S., Pasupathy A.N. // *Nano Lett.* 2012. Vol. 12, N 8. P. 4025–4031.  
<https://doi.org/10.1021/nl301409h>
66. Li X., Pan Y., Yi H., Hu J., Yang D., Lv F., Li W., Zhou J., Wu X., Lei A., Zhang L. // *ACS Catal.* 2019. Vol. 9, N 5. P. 4632–4641.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.9b01001>
67. Liu B., Wang Y., Peng H.-Q., Yang R., Jiang Z., Zhou X., Lee C.-S., Zhao H., Zhang W. // *Adv. Mater.* 2018. Vol. 30, N 36. Article 1803144.  
<https://doi.org/10.1002/adma.201803144>
68. Boucher M.B., Zugic B., Cladaras G., Kammert J., Marcinkowski M.D., Lawton T.J., Sykes E.C.H., Flytzani-Stephanopoulos M. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013. Vol. 15, N 29. P. 12187–12196.  
<https://doi.org/10.1039/C3CP51538A>
69. Aich P., Wei H., Basan B., Kropf A.J., Schweitzer N.M., Marshall C.L., Miller J.T., Meyer R. // *J. Phys. Chem. C*. 2015. Vol. 119, N 32. P. 18140–18148.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b01357>
70. Yan H., Cheng H., Yi H., Lin Y., Yao T., Wang C., Li J., Wei S., Lu J. // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137, N 33. P. 10484–10487.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.5b06485>
71. Delley M.F., Silaghi M.-C., Nunez-Zarur F., Kovtunov K.V., Salnikov O.G., Estes D.P., Koptyug I.V., Comas-Vives A., Coperet C. // *Organometallics*. 2017. Vol. 36, N 1. P. 234–244.  
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00744>
72. Estes D.P., Siddiqi G., Allouche F., Kovtunov K.V., Safanova O.V., Trigub A.L., Koptyug I.V., Coperet C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. Vol. 138, N 45. P. 14987–14997.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.6b08705>
73. Zhang B., Asakura H., Zhang J., Zhang J., De S., Yan N. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016. Vol. 55, N 29. P. 8319–8323.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201602801>
74. Аксенов И.А. Наноструктурированные катализаторы селективного гидрирования ацетиленовых и диеновых углеводородов. Дис. ... к.х.н. М.: МГУ, 2014. 150 с.
75. Liu B., Liu L., Wang Z., Chai Y., Liu H., Yin C., Liu C. // *Catal. Today*. 2017. Vol. 282, Part. 2. P. 214–221.  
<https://doi.org/10.1016/j.cattod.2016.08.020>
76. Wichmann J., Huguennin P., Adam G. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2000. Vol. 43, N 1. P. 1–10. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1344\(200001\)43:1<1::AID-JLCR285>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1344(200001)43:1<1::AID-JLCR285>3.0.CO;2-N)
77. Atwell G.J., Denny W.A. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2007. Vol. 50, N 1. P. 7–12.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1147>
78. Szammer J., Simon-Trompler E., Banka Z., Szunyog J., Klebovich I. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2005. Vol. 48, N 9. P. 693–700.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.964>
79. Egan J.A., Filer C.N., Pounds S., Connors T., Knight E. jr., Hudkins R.L. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2005. Vol. 48, N 5. P. 331–335.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.927>
80. Larsen U.S., Begtrup M., Martiny L. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2005. Vol. 48, N 6. P. 429–434.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.938>
81. Seltzman H.H., Foster M.C., Wyrick C.D., Burgess J.P., Carroll F.I. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2005. Vol. 48, N 8. P. 589–596.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.952>
82. Kingston L.P., Lockley W.J.S., Mather A.N., Coombs M.E., Wilkinson D.J. // *Seventh Int. Symp. on: The Synthesis and Applications of Isotopes and*

- Isotopically Labelled Compounds: Abstracts. Dresden, Germany, 2000. P. 50.
83. Marek A., Pedersen M.H.F., Vogensen S.B., Clausen R.P., Frolund B., Elbert T. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 12. P. 476–483.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3432>
84. Bragg R.A., Bushby N., Ericsson C., Kingston L.P., Ji H., Elmore C.S. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 11. P. 454–461.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3437>
85. Filer C.N. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2017. Vol. 60, N 2. P. 96–109.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3480>
86. Marek A., Pedersen M.H.F. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71, N 6. P. 917–921.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.086>
87. Gibbs A.R., Morimoto H., VanBrocklin H.F., Williams P.G., Biegton A. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2002. Vol. 45, N 5. P. 395–400.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.561>
88. Eriksson J., Ulin J., Langstrom B. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2006. Vol. 49, N 13. P. 1177–1186.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1135>
89. Pounds S. Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds / Eds D.C. Dean, C.N. Filer, K.E. McCarthy. Chichester: Wiley, 2004. Vol. 8. P. 63–66.
90. Pounds J.S. Patent WO 2004108636. 2003.
91. Pounds J.S. Patent US 8329934B2. 2012.
92. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Алфеева Л.Ю., Андреева Л.А., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2006. Т. 48, № 3. С. 267–271.
93. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Алфеева Л.Ю., Андреева Л.А., Каменский А.А., Левицкая Н.Г., Шевченко В.П., Гривенников И.А., Мясоедов Н.Ф. // Биоорганическая химия. 2006. Т. 32, № 1. С. 64–70.
94. Maxwell B.D., Bronstein J.C. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2005. Vol. 48, N 14. P. 1049–1054.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1021>
95. Latli B., Stiasni M., Hrapchak M., Li Z., Grinberg N., Lee H., Busacca C.A., Senanayake C.H. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 13. P. 557–564.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3463>
96. Sonnenberger S., Lange S., Langner A., Neubert R.H.H., Dobner B. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 12. P. 531–542.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3443>
97. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2009. Т. 51, № 2. С. 156–160.
98. Bupp J.E., Tanga M.J. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 7. P. 291–293.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3397>
99. Malmquist J., Bernlind A., Sandell J., Strom P., Waldman M. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2012. Vol. 55, N 2. P. 80–83.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1955>
100. Filer C.N. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 3. P. 120–129.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1737>
101. Meisterhans C., Nuckel S.C., Zeller A. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 5–6. P. 253–257.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1762>
102. Pounds S. // Presentation at the IIS-CED Symp. Bad Soden, Germany, 2003. P. 25–26. Personal communication.
103. Ahern D.G., Seguin R.J., Filer C.N. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2002. Vol. 45, N 5. P. 401–405.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.562>
104. Tu Y., Zhong J., Wang H., Pan J., Xu Z., Yang W., Luo Y. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 13. P. 546–551.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3446>
105. Sun K., Fang C., Yang W., Xu Z., Wang H., Sun W., Luo Y., Xu Y. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 13. P. 552–556.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3447>
106. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф., Бочкарёва Н.В., Коломиець Л.А., Кондакова И.В. // Радиохимия. 2004. Т. 46, № 5. С. 458–463.
107. Бочкарёва Н.В., Кондакова И.В., Коломиець Л.А., Мунтян А.Б., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф., Дорофеева Н.Н. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 142, № 10. С. 462–464.
108. Безуглов В.В., Гречкая Н.М., Блаженова А.В., Андрианова Е.Л., Акимов М.Г., Бобров М.Ю., Назимов И.В., Кисель М.А., Шарко О.Л., Новиков А.В., Краснов Н.В., Шевченко В.П., Шевченко К.В., Вьюнова Т.В., Мясоедов Н.Ф. // Биоорганическая химия. 2006. Т. 32, № 3. С. 258–267.
109. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Алфеева Л.Ю., Андреева Л.А., Климова П.А., Малкин А.В., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2006. Т. 48, № 3. С. 260–266.
110. Lindelof A., Ericsson C., Simonsson R., Nilsson G., Gronberg G., Elmore C.S. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 9. P. 340–345.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3409>
111. Allen P., Bragg R.A., Caffrey M., Ericsson C., Hickey M.J., Kingston L.P., Elmore C.S. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2017. Vol. 60, N 2. P. 124–129.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3483>
112. Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Myasoedov N.F., Susan A.B., Switek K.-H., Braunger H. // J. Label.

- Compd. Radiopharm. 2006. Vol. 49, N 5. P. 421–427.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1061>
113. Rotert G., Fan L., Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Myasoedov N.F., Susan A.B. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2006. Vol. 49, N 10. P. 849–856.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1091>
114. Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Myasoedov N.F., Susan A.B., Anderskewitz R., Birke F.W., Switek K.H. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2003. Vol. 46, N 3. P. 221–230.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.661>
115. Oba M., Ohkuma K., Hitokawa H., Shirai A., Nishiyama K. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2006. Vol. 49, N 3. P. 229–235.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1038>
116. Oba M., Kobayashi M., Oikawa F., Nishiyama K., Kainosho M. // J. Org. Chem. 2001. Vol. 66, N 17. P. 5919–5922.  
<https://doi.org/10.1021/jo010263r>
117. Pajak M., Palka K., Winnicka E., Kanska M. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 1. P. 4–8.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3357>
118. Wolf J.R. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 2. P. 38–47.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3359>
119. Arai K., Wakabayashi K., Soga K., Hoson T. // Physiology. 2010. Vol. 167, N 10. P. 800–804.  
<https://doi.org/10.1016/j.jplph.2010.01.002>
120. Rivera N.R., Moore J., Schenk D.J., Wang H., Hesk D., Mergelsberg I. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57, N 10. P. 1090–1092.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.087>
121. Pajak M., Palka K., Winnicka E., Kanska M. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2018. Vol. 317, N 2. P. 643–666.  
<https://doi.org/10.1007/s10967-018-5932-z>
122. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А., Федосеев В.М., Уханов С.Е., Льюис С.Б. // Радиохимия. 2007. Т. 49, № 6. С. 551–553.
123. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А., Федосеев В.М., Уханов С.Е., Льюис С.Б. // Радиохимия. 2009. Т. 51, № 2. С. 167–169.
124. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А., Федосеев В.М., Уханов С.Е., Льюис С.Б. // Радиохимия. 2010. Т. 52, № 3. С. 274–276.
125. Щепина Н.Е., Бойко И.И., Александрова Г.А. // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45, № 3. С. 30–32.
126. Shchepina N.E., Avrorin V.V., Badun G.A., Bumagin N.A., Lewis S.B., Shurov S.N. // Org. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 2, N 14. P. 1–5.  
<https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-14>
127. Shchepina N.E., Avrorin V.V., Badun G.A., Lewis S.B., Shurov S.N. // ISRN Org. Chem. 2012. Vol. 2012. Article ID 526867.  
<https://doi.org/10.5402/2012/526867>
128. Shchepina N.E., Avrorin V.V., Badun G.A., Shurov S.N., Shchepin R.V. // Radiochim. Acta. 2020. Vol. 108, N 2. P. 105–111.
129. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А., Уханов С.Е. // Радиохимия. 2016. Т. 58, № 1. С. 84–86.
130. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А., Шуров С.Н., Щепин Р.В. // Радиохимия. 2017. Т. 59, № 3. С. 260–263.
131. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А., Шуров С.Н., Щепин Р.В. // Радиохимия. 2020. Т. 62, № 1. С. 73–78.
132. Hickey M.J., Kingston L.P., Lockley W.J.S., Allen P., Mather A., Wilkinson D.J. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2007. Vol. 50, N 5–6. P. 286–289.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1233>
133. Wan Y., Jakway J.P., Qiu H., Shah H., Garlisi C.G., Tian F., Ting P., Hesk D., Egan R.W., Billah M.M., Umland S.P. // Eur. J. Pharmacol. 2002. Vol. 456, N 1–3. P. 1–10.  
[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02621-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02621-3)
134. Hesk D., Ceserz D., Magatti C., Voronin K., Lavey C., McNamara P., Koharski D., Saluja S., Hendershot S., Pham H., Truong V. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2005. Vol. 48, N 1. P. 11–23.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.891>
135. Ray T., Wu A., Allentoff A.J. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2007. Vol. 50, N 5–6. P. 433–434.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1178>
136. Klei S.R., Golden J.T., Tilley T.D., Bergman R.G. // J. Am. Chem. Soc. 2002. Vol. 124, N 10. P. 2092–2093.  
<https://doi.org/10.1021/ja017219d>
137. Klei S.R., Golden J.T., Burger P., Bergman R.G. // J. Mol. Catal. A: Chem. 2002. Vol. 189, N 1. P. 79–94.  
[https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(02\)00192-9](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(02)00192-9)
138. Hesk D., Bignan G., Lee J., Yang J., Voronin K., Magatti C., McNamara P., Koharski D., Hendershot S., Saluja S., Wang S. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2002. Vol. 45, N 2. P. 145–155.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.539>
139. Hesk D., Borges S., Hendershot S., Koharski D., McNamara P., Ren S., Saluja S., Truong V., Voronin K. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 5. P. 190–196.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3387>
140. Skaddan M.B., Bergman R.G. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2006. Vol. 49, N 7. P. 623–634.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1072>
141. Simonsson R., Stenhammar G., Ericsson C., Elmore C.S. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2013. Vol. 56, N 6. P. 334–337.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3028>

142. Nilsson G.N., Kerr W.J. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 662–667.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1817>
143. Brown J.A., Cochrane A.R., Irvine S., Kerr W.J., Mondal B., Parkinson J.A., Paterson L.C., Reid M., Tuttle T., Andersson S., Nilsson G.N. // Adv. Synth. Catal. 2014. Vol. 356, N 17. P. 3551–3562.  
<https://doi.org/10.1002/adsc.201400730>
144. Parmentier M., Hartung T., Pfaltz A., Muri D. // Chem. Eur. J. 2014. Vol. 20, N 36. P. 11496–11504.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201402078>
145. Powell M.E., Elmore C.S., Dorff P.N., Heys J.R. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2007. Vol. 50, N 5–6. P. 523–525.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1239>
146. Brown J.A., Irvine S., Kennedy A.R., Kerr W.J., Andersson S., Nilsson G.N. // Chem. Commun. 2008. N 9. P. 1115–1117.  
<https://doi.org/10.1039/B715938B>
147. Brown J.A., Irvine S., Kennedy A.R., Kerr W.J., Andersson S., Nilsson G.N. // J. Labelled Compd. Radiopharm. 2008. Vol. 51, N 6. P. 257.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1513>
148. Precht M.H.G., Holscher M., Ben-David Y., Theyssen N., Loschen R., Milstein D., Leitner W. // Angew. Chem. Int. Ed. 2007. Vol. 46, N 13. P. 2269–2272.  
<https://doi.org/10.1002/anie.200603677>
149. Traff A., Nilsson G.N., Szabo K.J., Eriksson L. // J. Organomet. Chem. 2007. Vol. 692, N 25. P. 5529–5531.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorgchem.2007.09.009>
150. Herbert J.M., Kohler A.D., McNeill A.H. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2005. Vol. 48, N 4. P. 285–294.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.921>
151. Yu R.P., Hesk D., Rivera N., Pelczer I., Chirik P.J. // Nature. 2016. Vol. 529, N 7585. P. 195–199.  
<https://doi.org/10.1038/nature16464>
152. Yu R.P., Darmon J.M., Hoyt J.M., Margulieux G.W., Turner Z.R., Chirik P.J. // ACS Catal. 2012. Vol. 2, N 8. P. 1760–1764.  
<https://doi.org/10.1021/cs300358m>
153. Yang H., Zarate C., Palmer W.N., Rivera N., Hesk D., Chirik P.J. // ACS Catal. 2018. Vol. 8, N 11. P. 10210–10218.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b03717>
154. Palmer W.N., Diao T., Pappas I., Chirik P.J. // ACS Catal. 2015. Vol. 5, N 2. P. 622–626.  
<https://doi.org/10.1021/cs501639r>
155. Palmer W.N., Obligacion J.V., Pappas I., Chirik P.J. // J. Am. Chem. Soc. 2016. Vol. 138, N 3. P. 766–769.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.5b12249>
156. Wencel-Delord J., Droege T., Liu F., Glorius F. // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40, N 9. P. 4740–4761.  
<https://doi.org/10.1039/C1CS15083A>
157. Ellames G.J., Gibson J.S., Herbert J.M., McNeill A.H. // Tetrahedron. 2001. Vol. 57, N 46. P. 9487–9497.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00945-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00945-0)
158. Johansen S.K., Wagner S.H., Jessen C.U., Valsborg J.S., Martiny L. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2007. Vol. 50, N 5–6. P. 466–467.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1197>
159. Bushby N., Killick D.A. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2007. Vol. 50, N 5–6. P. 519–520.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1236>
160. Allen P.H., Hickey M.J., Kingston L.P., Wilkinson D.J. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 731–738.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1825>
161. Herbert J.M. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 658–661.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1790>
162. Chappelle M.R., Morgan A.D. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2004. Vol. 47, N 5. P. 317.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.819>
163. Chappelle M.R., Hawes C.R. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 745–751.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1821>
164. Palmer W.N., Zarate C., Chirik P.J. // J. Am. Chem. Soc. 2017. Vol. 139, N 7. P. 2589–2592.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.6b12896>
165. Kerr W.J., Mudd R.J., Reid M., Atzrodt J., Derdau V. // ACS Catal. 2018. Vol. 8, N 11. P. 10895–10900.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b03565>
166. Valero M., Weck R., Gussregen S., Atzrodt J., Derdau V. // Angew. Chem. Int. Ed. 2018. Vol. 57, N 27. P. 8159–8163.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201804010>
167. Danopoulos A.A., Wright J.A., Motherwell W.B. // Chem. Commun. 2005. N 6. P. 784–786.  
<https://doi.org/10.1039/B415562A>
168. Loh Y.Y., Nagao K., Hoover A.J., Hesk D., Rivera N.R., Colletti S.L., Davies I.W., Macmillan D.W.C. // Science. 2017. Vol. 358, N 6367. P. 1182–1187.  
<https://doi.org/10.1126/science.aap9674>
169. Yamakawa M., Ito H., Noyori R. // J. Am. Chem. Soc. 2000. Vol. 122, N 7. P. 1466–1478.  
<https://doi.org/10.1021/ja991638h>
170. Soni R., Cheung F.K., Clarkson G.C., Martins J.E.D., Graham M.A., Wills M. // Org. Biomol. Chem. 2011. N 9. P. 3290–3294.  
<https://doi.org/10.1039/C1OB05208J>
171. Keczer S.A. de, Lane T.S., Voronin T., Masjedizadeh M.R. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2005. Vol. 48, N 14. P. 1013–1023.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1014>
172. Scheigetz J., Berthelette C., Li C., Zamboni R.J. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2004. Vol. 47, N 12. P. 881–889.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.880>

173. Ariza X., Asins G., Garcia J., Hegardt F.G., Makowski K., Serra D., Velasco J. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2010. Vol. 53, N 8. P. 556–558.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1759>
174. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шапошников А.И., Шевченко К.В., Белимов А.А., Баташева С.Н., Гоголева Н.Е., Гоголев Ю.В., Мясоедов Н.Ф. // Докл. АН. 2018. Т. 483, № 3. С. 274–278.
175. Pajak M., Kanska M. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2006. Vol. 49, N 12. P. 1061–1067.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1123>
176. Kozlowska M., Kanski R., Kanska M. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2005. Vol. 48, N 3. P. 235–240.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.919>
177. Kingston L.P., Lockley W.J.S., Mather A.N., Wilkinson D.J. *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds* / Eds U. Pleiss, R. Voges. Chichester: Wiley, 2001. Vol. 7. P. 105–108.
178. Tanga M.J., Bupp J.E., Bradford W.W. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2001. Vol. 44, N 6. P. 405–411.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.468>
179. Leppala E., Wahala K. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2004. Vol. 47, N 1. P. 25–30.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.793>
180. Stack D.E., Eastman R. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2016. Vol. 59, N 12. P. 500–505.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3440>
181. Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Bezuglov V.V., Myasoedov N.F., Susan A.B. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2007. Vol. 50, N 5–6. P. 448–449.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1188>
182. Myasoedov N.F., Nagaev I.Yu., Shevchenko V.P., Susan A.B., Rotert G. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2004. Vol. 47, N 4. P. 255–257.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.814>
183. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2005. Т. 47, № 4. С. 368–373.
184. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // Радиохимия. 2012. Т. 54, № 1. С. 75–81.
185. Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Myasoedov N.F., Susan A.B. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2007. Vol. 50, N 5–6. P. 416–417.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1167>
186. Hesk D., Voronin K., McNamara P., Royster P., Koharski D., Hendershot S., Saluja S., Truong V., Chan T.M. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2007. Vol. 50, N 2. P. 131–137.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1206>
187. Petros R.A., Shah J. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2014. Vol. 57, N 1. P. 53–56.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3117>
188. Hesk D., Borges S., Dumpit R., Hendershot S., Koharski D., Lavey C., McNamara P., Voronin K. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2015. Vol. 58, N 2. P. 36–41.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3261>
189. Hesk D., Calvert M., McNamara P. *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds* / Eds D.C. Dean, C.N. Filer, K.E. McCarthy. Chichester: Wiley, 2004. Vol. 8. P. 51–54.
190. Maegawa T., Hirota K., Tatematsu K., Mori Y., Sajiki H. // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70, N 25. P. 10581–10583.  
<https://doi.org/10.1021/jo0517545>
191. Ito N., Watahiki T., Maesawa T., Maegawa T., Sajiki H. // *Adv. Synth. Catal.* 2006. Vol. 348, N 9. P. 1025–1028.  
<https://doi.org/10.1002/adsc.200606053>
192. Anto S., Getvoldsen G.S., Harding J.R., Jones J.R., Lu S.-Y., Russell J.C. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* 2000. N 11. P. 2208–2211.  
<https://doi.org/10.1039/B005724J>
193. Koniarczyk J.L., Hesk D., Overgard A., Davies I.W., McNally A. // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. Vol. 140, N 6. P. 1990–1993.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.7b11710>
194. Alexakis E., Hickey M.J., Jones J.R., Kingston L.P., Lockley W.J.S., Mather A.N., Smith T., Wilkinson D.J. // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46, N 25. P. 4291–4293.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.04.095>
195. Kruger J., Manmontri B., Fels G. // *Eur. J. Org. Chem.* 2005. Vol. 2005, N 7. P. 1402–1408.  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200400669>
196. Lockley W.J.S. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2007. Vol. 50, N 9–10. P. 779–788.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1421>
197. Atzrodt J., Derdau V., Kerr W.J., Reid M. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018. Vol. 57, N 12. P. 3022–3047.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201708903>
198. Moozeh K., So S.M., Chin J. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54, N 32. P. 9381–9385.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201503616>
199. Sakamoto T., Mori K., Akiyama T. // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14, N 13. P. 3312–3315.  
<https://doi.org/10.1021/ol3012869>
200. Arns S., Moreau A., Young R.N. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2010. Vol. 53, N 4. P. 205–207.  
<https://doi.org/10.1002/jlcr.1753>
201. Okano K., Murata K., Ikariya T. // *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41, N 48. P. 9277–9280.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01695-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01695-6)
202. Koike T., Murata K., Ikariya T. // *Org. Lett.* 2000. Vol. 2, N 24. P. 3833–3836.  
<https://doi.org/10.1021/ol0002572>
203. Hilton M.C., Dolewski R.D., McNally A. // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. Vol. 138, N 42. P. 13806–13809.  
<https://doi.org/10.1021/jacs.6b08662>

204. Shimada M., Sugimoto O., Sato A., Tanji K.-I. // *Heterocycles*. 2011. Vol. 83, N 4. P. 837–847.  
<https://doi.org/10.3987/COM-11-12154>
205. Deng Z., Lin J.-H., Xiao J.-C. // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. Article 10337.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms10337>
206. Gerdes G., Chen P. // *Organometallics*. 2004. Vol. 23, N 12. P. 3031–3036.  
<https://doi.org/10.1021/om030685m>
207. Ziatdinov V.R., Oxgaard J., Mironov O.A., Young K.J.H., Goddard W.A., Periana R.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128, N 23. P. 7404–7405.  
<https://doi.org/10.1021/ja060973k>
208. Hickman A.J., Villalobos J.M., Sanford M.S. // *Organometallics*. 2009. Vol. 28, N 18. P. 5316–5322.  
<https://doi.org/10.1021/om900495n>
209. Allais F., Boivin J., Nguyen V.T. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2007. Vol. 3, N 46. P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1186/1860-5397-3-46>
210. Boivin J., Nguyen V.T. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2007. Vol. 3, N 45. P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1186/1860-5397-3-45>
211. Hioe J., Karton A., Martin J.M.L., Zipse H. // *Chem. Eur. J.* 2010. Vol. 16, N 23. P. 6861–6865.  
<https://doi.org/10.1002/chem.200903395>
212. Povie G., Marzorati M., Bigler P., Renaud P. // *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78, N 4. P. 1553–1558.  
<https://doi.org/10.1021/jo302576c>
213. Povie G., Renaud P. // *Chimia*. 2013. Vol. 67, N 4. P. 250–252.  
<https://doi.org/10.2533/chimia.2013.250>
214. Jin J., Newcomb M. // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72, N 14. P. 5098–5103.  
<https://doi.org/10.1021/jo070336s>
215. Jin J., Newcomb M. // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73, N 12. P. 4740–4742.  
<https://doi.org/10.1021/jo800500e>
216. Denes F., Pichowicz M., Povie G., Renaud P. // *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114, N 5. P. 2587–2693.  
<https://doi.org/10.1021/cr400441m>
217. Katsnelson A. // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. P. 656.  
<https://doi.org/10.1038/nm0613-656>
218. Mullard A. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. Vol. 15. P. 219–221.  
<https://doi.org/10.1038/nrd.2016.63>
219. Schmidt C. // *Nat. Biotechnol.* 2017. Vol. 35. P. 493–494.  
<https://doi.org/10.1038/nbt0617-493>
220. Povie G., Ford L., Pozzi D., Soulard V., Villa G., Renaud P. // *Angew. Chem.* 2016. Vol. 128, N 37. P. 11387–11391.  
<https://doi.org/10.1002/ange.201604950>
221. Vityuk A., Khivantsev K., Aleksandrov H.A., Vayssilov G.N., Alexeev O.S., Amiridis M.D. // *ACS Catal.* 2019. Vol. 9, N 2. P. 839–847.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b04000>
222. Zheng A., Li S., Liu S.-B., Deng F. // *Acc. Chem. Res.* 2016. Vol. 49, N 4. P. 655–663.  
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00007>
223. Grimme S. // *J. Comput. Chem.* 2006. Vol. 27, N 15. P. 1787–1799.  
<https://doi.org/10.1002/jcc.20495>
224. Bhering D.L., Ramirez-Solis A., Mota C.J.A. // *J. Phys. Chem. B*. 2003. Vol. 107, N 18. P. 4342–4347.  
<https://doi.org/10.1021/jp022331z>
225. Khivantsev K., Vityuk A., Aleksandrov H.A., Vayssilov G.N., Alexeev O.S., Amiridis M.D. // *J. Phys. Chem. C*. 2015. Vol. 119, N 30. P. 17166–17181.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b03969>
226. Khivantsev K., Vityuk A., Aleksandrov H.A., Vayssilov G.N., Blom D., Alexeev O.S., Amiridis M.D. // *ACS Catal.* 2017. Vol. 7, N 9. P. 5965–5982.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00864>
227. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2018. Т. 60, № 2. С. 97–127.
228. Atzrodt J., Derdau V., Kerr W.J., Reid M. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018. Vol. 57, N 7. P. 1758–1784.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201704146>
229. Chen L., Cooper A.C., Pez G.P., Cheng H. // *J. Phys. Chem. C*. 2007. Vol. 111, N 51. P. 18995–19000.  
<https://doi.org/10.1021/jp074920g>
230. Chen L., Cooper A.C., Pez G.P., Cheng H. // *J. Phys. Chem. C*. 2008. Vol. 112, N 6. P. 1755–1758.  
<https://doi.org/10.1021/jp7119137>
231. Pyle D.S., Gray E.M., Webb C.J. // *Int. J. Hydrogen Energy*. 2016. Vol. 41, N 42. P. 19098–19113.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2016.08.061>
232. Deka R.C., Baishya S. // *Catal. Today*. 2012. Vol. 198, N 1. P. 110–115.  
<https://doi.org/10.1016/j.cattod.2012.02.017>
233. Ensafi A.A., Jafari-Asl M., Nabiyani A., Rezaei B., Dinari M. // *Energy*. 2016. Vol. 99. P. 103–114.  
<https://doi.org/10.1016/j.energy.2016.01.042>
234. Han L., Qin W., Jian J., Liu J., Wu X., Gao P., Hultman B., Wu G. // *J. Power Sources*. 2017. Vol. 358. P. 93–100.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2017.05.026>
235. Mukherjee S., Ramalingam B., Gangopadhyay S. // *J. Mater. Chem. A*. 2014. Vol. 2, N 11. P. 3954–3960.  
<https://doi.org/10.1039/C3TA14436D>
236. Nguyen H.T., Huynh L.K., Truong T.N. // *Carbon*. 2017. Vol. 121. P. 248–256.  
<https://doi.org/10.1016/j.carbon.2017.05.069>
237. Tierney H.L., Baber A.E., Kitchin J.R., Sykes E.C.H. // *Phys. Rev. Lett.* 2009. Vol. 103. Article 246102.  
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.103.246102>

238. Zhou H., Zhang J., Ji D., Yuan A., Shen X. // *Micropor. Mesopor. Mater.* 2016. Vol. 229. P. 68–75.  
<https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2016.04.007>
239. Шевченко В.П., Радилов А.С., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Рембовский В.Р., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2015. Т. 57, № 5. С. 463–465.
240. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Петунов С.Г., Шевченко К.В., Радилов А.С., Мясоедов Н.Ф. // *Докл. АН*. 2015. Т. 464, № 5. С. 562–567.
241. Байтов А.А., Сидоров Г.В., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2007. Т. 49, № 1. С. 89–90.
242. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2014. Т. 56, № 3. С. 249–251.
243. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2015. Т. 57, № 4. С. 366–372.
244. Nagaev I.Yu., Shevchenko K.V., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F., Grigoriev V.V., Lavrov M.I., Bondarenko E.V., Kalashnikova E.E. // *Mendeleev Commun.* 2018. Vol. 28, N 1. P. 64–65.  
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.01.021>
245. Сидоров Г.В., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2011. Т. 53, № 6. С. 545–546.
246. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2002. Т. 44, № 1. С. 72–77.
247. Мясоедов Н.Ф., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Susan A. Патент RU 2277097. 2004.
248. Myasoedov N.F., Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Susan A. Patent WO 2006071138A1. 2004.
249. Мясоедов Н.Ф., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю. Патент RU 2291147. 2004.
250. Золотарев Ю.А., Фирстова Ю.Ю., Абаймов Д.А., Дадаян А.К., Козик В.С., Новиков А.В., Краснов Н.В., Васьковский Б.В., Назимов И.В., Ковалев Г.И., Мясоедов Н.Ф. // *Биоорганическая химия*. 2009. Т. 35, № 3. С. 323–333.
251. Разжигина И.А., Бадун Г.А., Артемкина С.Б., Чернышева М.Г., Ксенофонтов А.Л., Грайфер Е.Д., Гаршев А.В. // *Радиохимия*. 2019. Т. 61, № 1. С. 56–62.  
<https://doi.org/10.1134/S003383111901009X>
252. Чернышева М.Г., Буняев В.А., Бадун Г.А. // *Радиохимия*. 2020. Т. 62, № 2. С. 169–174.  
<https://doi.org/10.31857/S0033831120020112>
253. Шевченко В.П., Бадун Г.А., Нагаев И.Ю., Чернышева М.Г., Шевченко К.В., Федосеев В.М. // *Вестн. МГУ. Сер. 2: Химия*. 2011. Т. 52, № 3. С. 220–223.
254. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Чернышева М.Г., Бадун Г.А. // *Перспективные материалы. Спец. вып.* 2010. № 8. С. 263–269.
255. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Чернышева М.Г., Бадун Г.А., Федосеев В.М., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2011. Т. 53, № 3. С. 285–288.
256. Шевченко В.П., Вьюнова Т.В., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2017. Т. 59, № 5. С. 456–460.
257. Palmer W.N., Chirik P.J. // *ACS Catal.* 2017. Vol. 7, N 9. P. 5674–5678.  
<https://doi.org/10.1021/acscatal.7b02051>
258. Alexakis E., Jones J.R., Lockley W.J.S. // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47, N 29. P. 5025–5028.  
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.106>
259. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Пронина Т.С., Шевченко К.В., Муртазина А.Р., Сурков С.А., Урюмов М.В., Мясоедов Н.Ф. // *Докл. АН*. 2018. Т. 480, № 5. С. 551–554.
260. Шевченко В.П., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // *Докл. АН*. 2018. Т. 483, № 1. С. 53–54.
261. Шевченко В.П., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Докл. АН*. 2018. Т. 483, № 2. С. 159–161.
262. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Докл. АН*. 2013. Т. 448, № 6. С. 668–669.
263. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2013. Т. 55, № 3. С. 284–288.
264. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2009. Т. 51, № 2. С. 153–155.
265. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2009. Т. 51, № 5. С. 452–455.
266. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2010. Т. 52, № 1. С. 84–86.
267. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2010. Т. 52, № 3. С. 277–280.
268. Шевченко В.П., Безуглова В.В., Бобров М.Ю., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. // *Радиохимия*. 2010. Т. 52, № 3. С. 281–284.