

Влияние процессов, происходящих в присутствии металлов-катализаторов, на основные характеристики получаемых меченных изотопами водорода органических соединений

© В. П. Шевченко*^а, И. Ю. Нагаев^а, Н. Ф. Мясоедов^а

^а Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Москва, пл. Курчатова, д. 2; * e-mail: nagaev@img.ras.ru

Получена 17.04.2018, после доработки 17.04.2018, принята к публикации 17.05.2018 УДК 546.100.02.3:547.15/17

Показаны основные источники дейтерия и трития, используемые при получении меченных изотопами водорода препаратов. Рассмотрены механизмы реакций гидрирования и изотопного обмена в органических соединениях в присутствии гетерогенных и гомогенных катализаторов при использовании газообразного трития или дейтерия, а также при использовании тритиевой или дейтериевой воды. Приведены примеры участия протонов растворителя при введении дейтерия и трития в органические соединения методом дегалогенирования. Затронута проблема селективного гидрирования и дегалогенирования. Особое внимание уделено изотопному обмену с дейтерием или тритием в присутствии гомогенных иридиевых катализаторов.

Ключевые слова: гетерогенный и гомогенный катализ, иридиевые катализаторы, источники изотопов водорода, эффективность введения дейтерия и трития.

DOI: 10.1134/S0033831119030018

I. Введение

В исследованиях с использованием изотопнозамеченных органических соединений наиболее часто использовались дейтерированные и тритийсодержащие биологически активные соединения [1–4]. Особенно активно используются такие соединения для поиска кандидатов фармацевтических препаратов. Изотопный обмен в этом случае наиболее предпочтителен, так как не требует большой предварительной работы, связанной с синтезом предшественников. Дейтерированные препараты также используются как внутренние стандарты для масс-спектрометрии [5, 6], для кинетических исследований [7, 8] и для разработки новых путей реакций в химическом синтезе [9].

В структурных формулах главное направление включения дейтерия или трития обозначено звездочкой. Звездочка в скобках обозначает незначительное включение метки в эти положения.

1.1. Источники дейтерия и трития

Источниками изотопов водорода обычно является газообразный дейтерий или тритий, а также дейтериевая или тритиевая вода. Другие реагенты, содержащие изотопы водорода, для введения дейтерия или трития в органические соединения в присутствии катализаторов используются реже. Независимо от источника изотопов водорода необходимо учитывать процессы, происходящие при взаи-

модействии как катализатора с изотопами водорода, так и молекул органического вещества с активными центрами катализатора. Это связано с возможностью больших изотопных эффектов при введении метки, как правило, приводящих к снижению включения дейтерия или трития в молекулы препаратов.

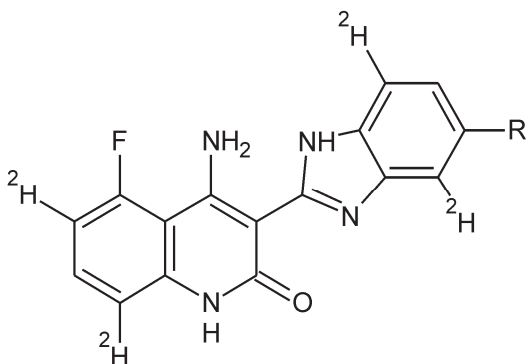
Введение изотопов водорода в органические соединения с использованием газообразного дейтерия или трития можно проводить и без катализатора, например, при использовании метода Вильцбаха. Но, использование этого метода оказалось ограниченным, так как молярные радиоактивности получаемых препаратов обычно достигают не более 0.1–10 мКи/ммоль [10].

Введение метки за счет изотопного обмена с дейтериевой или тритиевой водой тоже можно проводить без катализатора. Но для этого вещество должно выдерживать среды с pH более 11 или менее 2 [11]. Например, так вводили метку в камптоцин, который выдерживает многодневное нагревание (90°C) в виде раствора в 98%-ной серной кислоте [11].

При нагревании до 130°C *L*-гистидина и *N*-метил-*L*-гистидина в растворе смеси соляной кислоты и дейтериевой или тритиевой воды метка входит в ароматический фрагмент аминокислоты (5-положение имидазольного кольца). При этом при использовании тритиевой воды молярные радиоак-

тивности были невелики, порядка 0.05–0.13 мКи/ммоль [12].

Если вещество выдерживает микроволновую обработку, то дейтерофосфорная кислота может катализировать включение этого изотопа водорода в позиции, различающиеся по реакционной активности. Например, при 120°C за 60 мин дейтерий включался при четырех углеродных атома в молекуле соединения, содержащего несколько ароматических колец [13]:



Введение метки в соединения, где возможен обмен протонов на тритий в α -положениях к кетогруппе [14], происходит в более мягких условиях (раствор в диметилформамиде в присутствии триэтиламина, 64 ч, 80°C). Таким путем получен ряд меченых стероидов, однако молярная радиоактивность препаратов не превышала 1.5–3.5 мКи/ммоль [14].

При нагревании изотопный обмен с тритиевой водой проходит и в присутствии K_2PtCl_4 при низких значениях pH [15].

Кислоты Льюиса также удобны для повышения эффективности изотопного обмена с тритиевой водой [16, 17]. Смесь $BF_3/Et_2O/^3H_2O$, $BF_3/^3H_3PO_4$ позволяет включать в ароматические соединения 40–60% трития в пересчете на молярную радиоактивность тритиевой воды [17–20].

Но значительно повысить эффективность включения изотопов водорода в молекулы органических соединений можно при использовании катализаторов на основе переходных металлов.

1.2. Введение изотопов водорода в органические соединения при использовании газообразного дейтерия или трития

Реакции, связанные с обработкой газообразным водородом органических соединений, являются одними из наиболее изученных каталитических реакций. В свете современных представлений пер-

вым необходимым актом каталитического процесса является хемосорбция реагентов на активных центрах катализатора. Дальнейшие превращения соединения претерпевают в хемосорбированном состоянии. Следовательно, активность и селективность катализатора должна определяться в первую очередь структурой и свойствами его активных центров. В настоящее время разработаны методы прямого исследования поверхности катализаторов и адсорбированных соединений на молекулярном уровне. Это дифракция медленных электронов, позволяющая охарактеризовать состояние поверхности чистого металла или адсорбированного слоя, электронно-спектроскопические методы: Оже-электронная спектроскопия, рентгеновская и УФ фотоэлектронная спектроскопия, спектроскопия энергетических потерь электронов и др., позволяющие определить химический состав поверхности, валентность и природу химических связей адсорбированных молекул, а также метод EXAFS [21].

Наиболее систематические исследования были проведены для Pt [22, 23]. Впоследствии те же выводы были сделаны для Ni, Pd, Rh, Ru и других переходных металлов. Авторы изучали хемосорбцию более 20 соединений, а также реакции гидрирования, дегидрирования, изомеризации, гидрогенолиза и изотопного обмена на поверхности кристаллов Pt с различными индексами Миллера [22]. При этом было показано, что для изотопного обмена $H-^2H$ лимитирующей стадией является не собственно хемосорбция молекулы на активном центре, происходящая с энергией, близкой к нулю, а перенос молекул или атомов водорода к этому активному центру и между активными центрами.

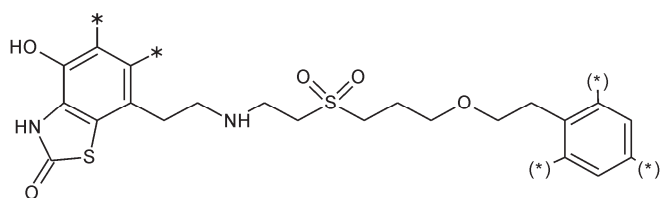
1.3. Введение изотопов водорода в органические соединения при использовании дейтериевой или тритиевой воды

Проводить изотопный обмен с дейтериевой или тритиевой водой можно при использовании как гомогенных, так и гетерогенных катализаторов. Значительно повысить молярную радиоактивность меченых соединений удалось, получая тритиевую воду *in situ* восстановлением оксида палладия или платины газообразным тритием. Такая вода имела максимально возможную радиоактивность, и ее использовали в виде растворов в апротонных растворителях для предотвращения саморадиолиза 3H_2O и сведения к минимуму разрушения искомого продукта за счет радиолиза. 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 [24–32].

1.4. Другие источники изотопов водорода, используемые для синтеза меченых органических соединений

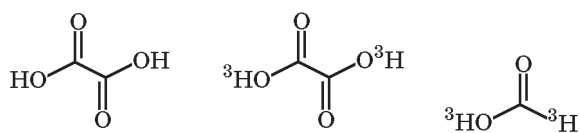
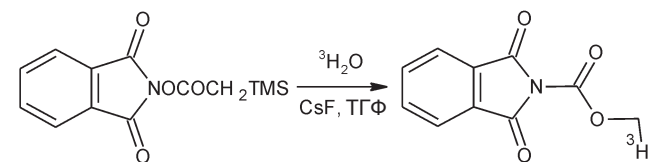
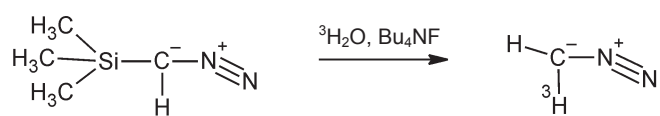
При использовании газообразного трития и тритиевой воды получают большинство других источников изотопов водорода. Например, использование смеси гептафтормасляного ангидрида и тритиевой воды в органическом растворителе позволяет проводить реакции изотопного обмена с гептафтормасляной кислотой без разбавления трития протием. При использовании 100%-ной $^3\text{H}_2\text{O}$ из меченой тритием гептафтормасляной кислоты получали высокомеченные препараты, содержащие фенолы, амины, серу [33–35]:



Молярная радиоактивность 13–18 Ки/ммоль

При использовании тритиевой воды можно синтезировать меченый диазометан [36, 37], а также уксусную и муравьиную кислоты [38] с молярной радиоактивностью порядка 20 Ки/ммоль, 10 Ки/ммоль и 80 мКи/ммоль соответственно (схема 1).

При обработке R_3SiCl дейтеридом или тритидом лития (ТГФ, 23°C, 30 мин) можно получить $\text{R}_3\text{Si}^2\text{H}$ или $\text{R}_3\text{Si}^3\text{H}$.



$^3\text{H}_2\text{O}$ (90.1 мКи/ммоль), ТГФ; 180°C, 3 сут

Схема 1.

При использовании этих производных дейтерида или тритида кремния ($\text{R}_3\text{Si}^3\text{H}$) [39] удалось восстанавливать спирты, превращать нитрилы в альдегиды, восстанавливать тройные связи до двойных (схема 2).

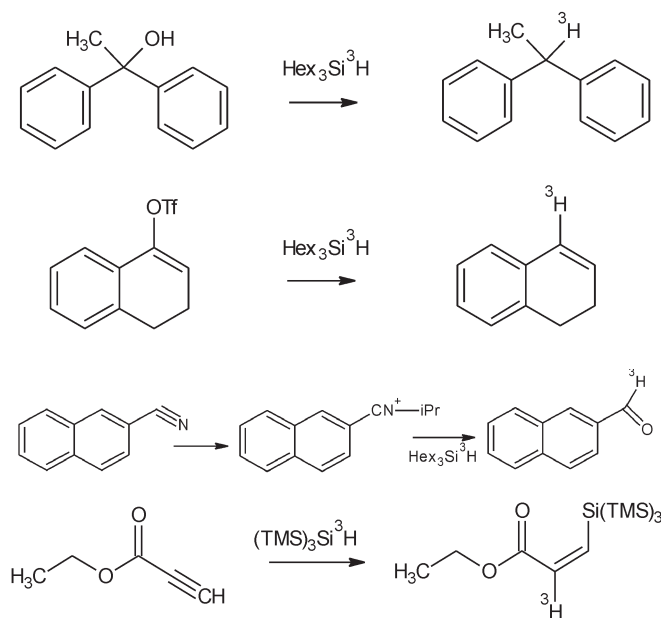
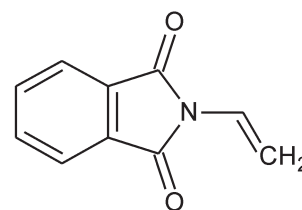
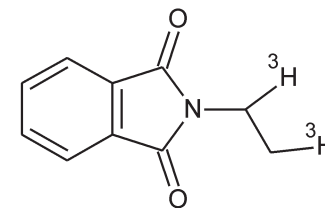


Схема 2.

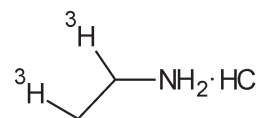
Меченный тритием этиламин можно приготовить, исходя из *N*-винилфталимида [40]:



$^3\text{H}_2$, 10% Pd/C, 23°C, 2 ч. Отношение метки в метильной группе к метиленовой 5 : 1.



HCl (6 моль/л), этанол–вода (1 : 1), 12 ч, при кипении.



Молярная радиоактивность 48 Ки/ммоль, $^3\text{H}_0$ 17%, $^3\text{H}_1$ 23%, $^3\text{H}_2$ 26%, $^3\text{H}_3$ 24%, $^3\text{H}_4$ 9%.

Для введения трития используются и другие реагенты [$^3\text{HCHO}$, $^3\text{HC}^3\text{HO}$, $^3\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$, $^3\text{HCOOCOCH}_3$, $\text{C}^3\text{H}_3\text{NH}_2$, *N*-третиоацетоксифталимид, $^3\text{HN}=\text{N}^3\text{H}$] [41].

В качестве источников изотопов водорода используют также [41] комплексные тритиды металлов и меченый иодистый метил. Обычно используют боротритид натрия и алюмотритид лития. Данные препараты получают выдерживанием соответствующего борогидрида (лития, натрия, калия) в атмосфере трития при 270–500°C в течение 4–6 ч или реакцией бутиллития с газообразным тритием в присутствии *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамина, в результате которой образуется тритид лития, из которого можно синтезировать целый набор комплексных тритидов металлов. Например, из него получен три-*n*-бутилстаннат-третид, который является прекрасным реагентом для дегалогенирования [39].

Восстановлением соответствующих предшественников (содержащих альдегидные, кето-, карбоксигруппы и др.) перечисленными выше тритидами были синтезированы: (2*E*,6*E*)-3,7,11-триметил-2,6,10-[10- ^3H]додекатриен-1-ол ([10- ^3H]фарнезол); (2*E*,6*E*)-3,7,11-триметил-2,6,10-[10- ^3H]додекатриен-1-аль ([10- ^3H]фарнезаль); диэтилацеталь (2*E*)-4-гидрокси[4- ^3H]нонен-1-аля; 2-винил[1,1,3- ^3H]дигидросфингозин-1-фосфат; гидрохлорид 3-(*S*)-амино-4-гидрокси-5-[5,5,6,6- ^3H]тридецил-1-фосфониевой кислоты (фосфонатный аналог сфинганин-1-фосфата); а также ряд ^3H -меченых стероидов, витаминов, производных инозитов. Молярная радиоактивность препаратов при использовании боротритида натрия составляла, как правило, пятую часть от молярной радиоактивности боротритида натрия. Реакцию обычно вели в этанолсодержащих растворителях в течение 0.5–72 ч при 0 или 20°C. Затем избыток боротритида разлагали минеральной кислотой и продукт очищали хроматографией.

Синтез меченого иодистого метила проводили реакцией III с соответствующим предшественником, который чаще всего получали восстановлением CO_2 алюмотритидом лития или дегалогенированием газообразным тритием 4-Ph-C₆H₄COOCH₂Cl, C₆H₅SCH₂Cl, 4-Ph-C₆H₄OCCl₃. При использовании меченого иодистого метила получали другие метилирующие агенты (метилтозилат, метилнозилат, $\text{C}^3\text{H}_3\text{MgI}$). Методики, связанные с использованием $\text{C}^3\text{H}_3\text{I}$ и его производных, хорошо известны [41]. Реакции обычно проводят при 23–60°C в полярных растворителях (метанол, ацетон, ДМФА, ДМСО и др.) в присутствии оснований (Et₃N, *i*-Pr₂NEt, Ag₂O, K₂CO₃, NaOH, NaHCO₃ и др.) в течение времени от

5 мин до нескольких часов. Реакцией $\text{C}^3\text{H}_3\text{MgI}$ с кетогруппой метку вводили в производные 5,7-прегнадиена, витамина D₃ и 9-*цис*-ретиноевой кислоты [41].

II. Введение изотопов водорода в органические соединения в присутствии гетерогенных катализаторов

II.1. Механизм реакций гидрирования и изотопного обмена в органических соединениях в присутствии гетерогенных катализаторов при использовании газообразного трития или дейтерия

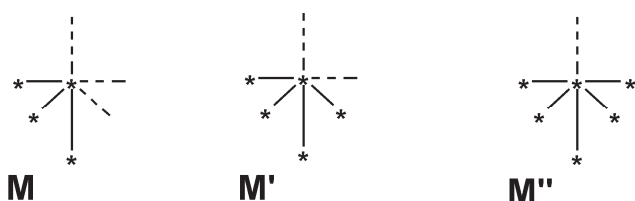
Как уже отмечалось выше, гидрирование, изотопный обмен и другие процессы, которые имеют место при обработке органических соединений газообразным тритием в присутствии переходных металлов, происходят на активных центрах катализатора [22]. Способность хемосорбированных молекул к дальнейшим превращениям определяется типом и прочностью их связей с катализатором. При этом одна и та же молекула на одних и тех же центрах адсорбции может образовывать несколько различных адсорбированных форм. Так, при адсорбции этилена на поверхности платины идентифицированы частицы более 10 видов [42], в том числе слабосвязанные *p*-комплексы, ковалентно-связанные частицы с линейной (одноцентровой) и мостиковой (двухцентровой) формами адсорбции, образованные как по ассоциативному, так и по диссоциативному механизмам. Для бензола число таких форм значительно больше [42, 43], появляются и многоцентровые формы адсорбции. Различные формы имеют разную энергию связи с катализатором и могут превращаться друг в друга. При этом слабосвязанные формы типа *p*-комплексов, переходящие затем в линейные формы, всегда предшествуют более сильно связанным. При этом не все адсорбированные формы участвуют в данной каталитической реакции, требуется оптимальная энергия связи с катализатором [44] (основа так называемого «принципа энергетического соответствия», впервые четко сформулированного Баландиным [45]).

Очевидно, что вероятность образования той или иной адсорбированной формы даже в близких по строению соединениях (например, производных бензодиоксана) будет существенно влиять на распределение изотопа водорода в конечном меченом продукте [46].

К настоящему времени накоплен большой экспериментальный и теоретический материал по адсорбции водорода на различных переходных ме-

таллах [47–50]. Так, по данным квантово-химических расчетов, энергия связей водород–металл также определяется строением активного центра адсорбции и связана с различной степенью участия *d*- и *sp*-состояний поверхностных атомов металла в образовании связи водород–металл [51, 52].

Растворение молекулярного водорода в металлах является многостадийным процессом, включающим адсорбцию и диссоциацию водорода [53]. Если рассматривать процессы, которые происходят при взаимодействии изотопов водорода с активными центрами катализатора, в сильно упрощенном виде и считать, что адсорбционные центры отличаются только степенью координационной ненасыщенности, то активные центры катализатора можно схематично представить структурами М, М' и М'' [54–57]:



При этом максимальное число групп, которое активный центр может присоединить, определяется его положением в решетке, является дополнением до шести (для октаэдрического окружения большинства платиновых металлов) и может, таким об-

разом, принимать значения 1, 2 и 3. Различие между реакционной способностью этих центров оказывает большое влияние на процесс гидрирования, дегалогенирования, селективного гидрирования и дегалогенирования, а также на параллельно идущие процессы изомеризации (миграция двойных связей, *цис*–*транс*-изомеризация) и изотопного обмена.

Согласно координационной модели, при взаимодействии молекулы ненасыщенного соединения с активным центром катализатора происходит смещение электронной плотности в системе углерод–металл, при этом возникает возможность перехода водорода от углерода к металлу и наоборот (схемы 3–10).

При адсорбции ненасыщенных соединений типа этилена, на переходных металлах могут образовываться промежуточные этилиденные комплексы общей структуры Ni=CH–CH₂R. Результаты расчета позволяют предположить, что лимитирующей стадией, по-видимому, является поворот группы CH₂. При этом оказалось, что присутствие связанного водорода снижает энергетический барьер поворота этой группы с 3.16 до 0.36 эВ. Возможность образования двойной связи между алкеном и атомом металла объясняет распределение метки и возможность включения более двух атомов трития при гидрировании одной двойной связи в образовавшемся алкане (схема 9) (табл. 1).

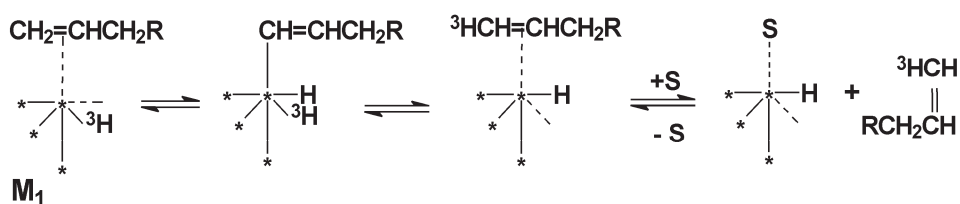


Схема 3. Включение метки при диссоциативном механизме адсорбции (через π -комплекс).

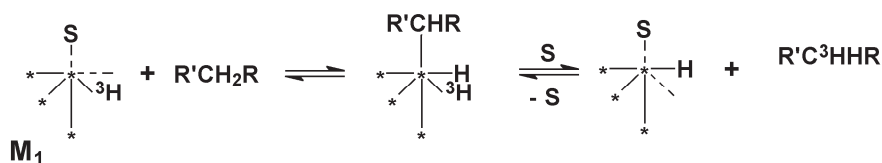


Схема 4. Включение метки при диссоциативном механизме адсорбции (через σ -комплекс).

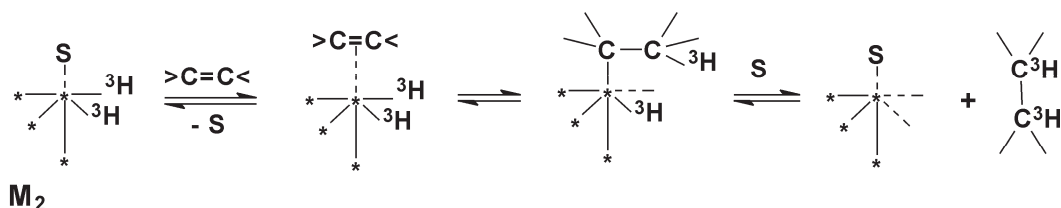


Схема 5. Включение метки при гидрировании двойных связей.

Таблица 1. Введение тритиевой метки гидрированием газообразным тритием ненасыщенных соединений [59]

Исходное соединение	Условия реакции	MP, ^a Ки/ммоль
Метилундец-10-енат	5% Pd/BaSO ₄ , 1 ч, бензол	84.8
	То же, диоксан	45.9
	То же, этилацетат	41.6
	То же, хлороформ	52.6
	То же, гептан	43.2
	То же, метанол	26.2
	10% Pd/C, 1 ч, бензол	69.7
	5% PdO/Al ₂ O ₃ , 1 ч, бензол	65.3
Пикротоксин	10% Pd/BaSO ₄ , 3 ч, этилацетат	37.8
Хлорид диметилаллил-3-хлорбутиламмония	5% Pd/BaSO ₄ , 1 ч, этанол	13.5
2,2-Ди(трифторметил)-3,3-дицианобициклогепт[2.2.1]ен-5	5% Pd/BaSO ₄ , 1.5 ч, этилацетат	25.1
<i>м,м'</i> -Ди- <i>трет</i> -бутил- <i>п</i> -кумаровая кислота	5% Pd/BaSO ₄ , 2 ч, этилацетат	46.2

^a Здесь и далее: MP – молярная радиоактивность.

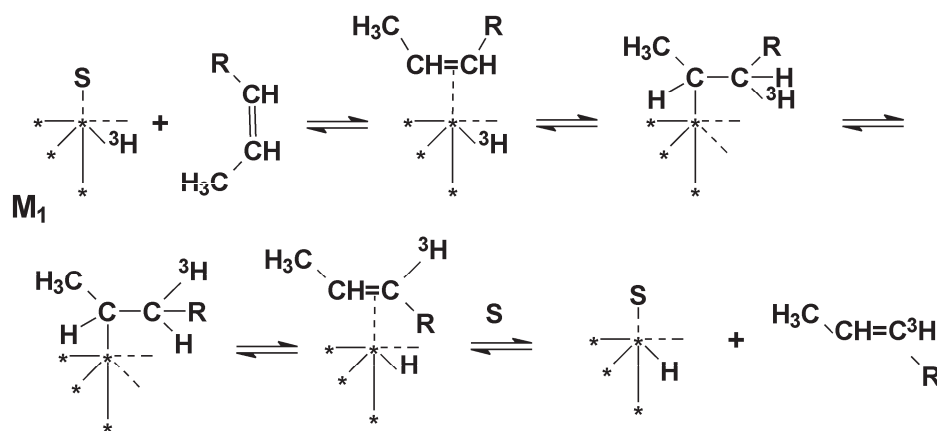


Схема 6. Включение метки в процессе *цис-транс*-изомеризации двойных связей.

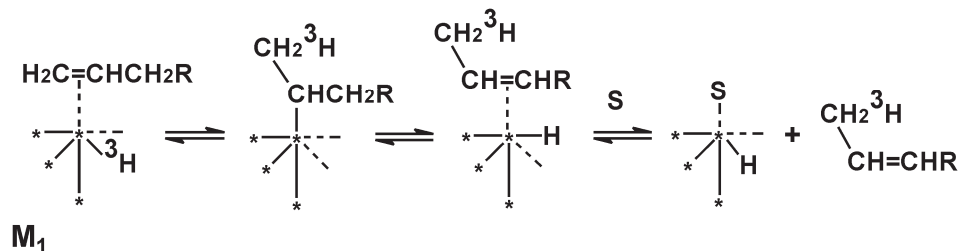


Схема 7. Включение метки при миграции двойных связей.

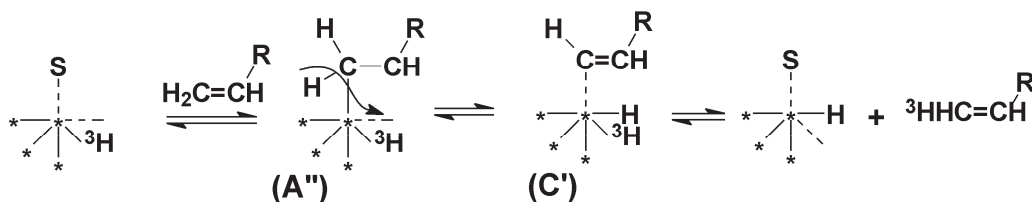


Схема 8. Включение метки в терминальные двойные связи.

Таким образом, согласно приведенной схеме, за счет отщепления двух α -протонов образуется комплекс $\text{Pd}=\text{C}-\text{C}^3\text{HNR}$. Если отщепляется и β -протон, то образуется комплекс $\text{Pd}=\text{C}=\text{C}^3\text{HR}$. При гидрировании этих комплексов образуется насыщенное

соединение, содержащее три и четыре атома изотопа. Например, при гидрировании дейтерием терминальной двойной связи в фузикокине оказалось, что образуется смесь изотопомеров, содержащая 22% дигидрофузикокина с тремя атомами D и

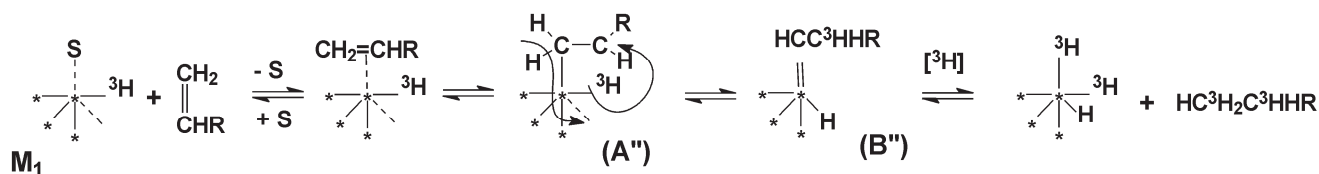
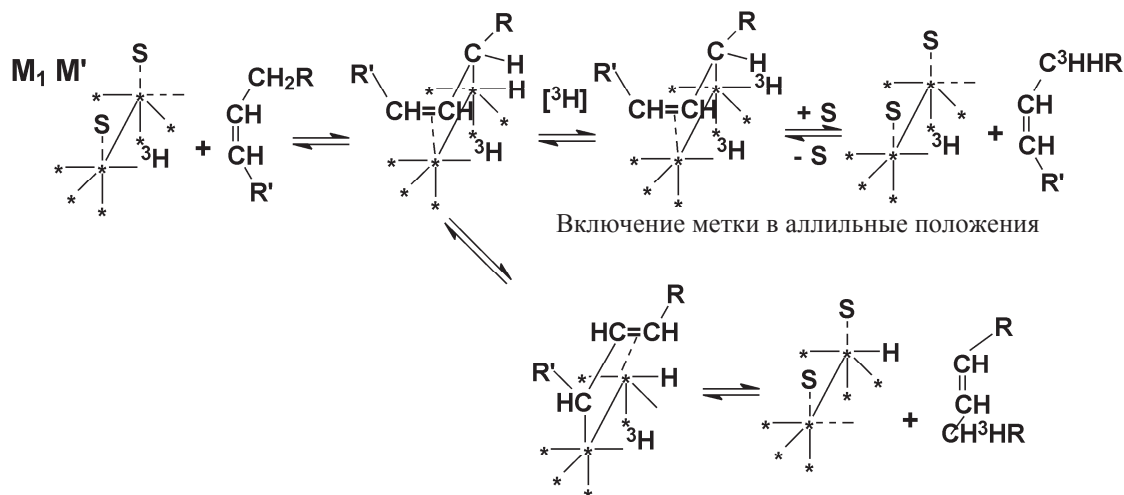


Схема 9. Включение метки при образовании кратных связей металл–углерод.



Включение метки через π-аллильный комплекс

Схема 10. Включение метки на двухъядерном активном центре.

34% с четырьмя атомами D [58].

Сопоставление длин связей C–C, связей Pd–Pd в кристалле, связей H–C, H–Pd, Pd–C также свидетельствует в пользу того, что гидрирование, миграция и изомеризация двойных связей, а также изотопный обмен (схемы 3–8) происходят на единичном активном центре, а включение метки в аллильные положения при образовании комплексов π-аллильного типа определяется кооперативными взаимодействиями на поверхности кристаллов металлов-катализаторов. Этими обстоятельствами можно объяснить, почему при миграции терминальной двойной связи в метиловом эфире ундец-10-еновой кислоты образуется в основном *цис*-изомер (схема 7) (табл. 2), а при миграции нетерминальной двойной связи в молекулах метиловых эфиров ненасыщенных жирных кислот образуется *транс*-изомер (схема 10, табл. 3), при этом метка в основном включается в аллильные положения и при двойных связях.

Возможность гидрирования и изомеризация двойных связей, а также изотопного обмена на единичном активном центре показана и при использовании гомогенных катализаторов [60, 61]. Более подробные сведения об этом представлены в разделе III данного обзора.

В ряде работ предлагаются схемы, в которых

процессы, связанные с включением изотопов водорода, интерпретируются как взаимодействие органического соединения с несколькими атомами металла-катализатора (схема 11) [62–65].

Как видно из приведенной схемы, кроме гидрирования возможно образование продуктов, содержащих одновременно и дейтерий, и двойные связи. Если образование связи C–Pd происходит за счет отщепления терминального протона, то изотопный обмен фиксируется при нетерминальном углерод-

Таблица 2. Анализ реакционных смесей, образовавшихся при гидрировании двойной связи в метилундец-10-енате на 5% Pd/BaSO₄ в присутствии этилацетата (Э), диоксана (Д), бензола (Б)

Продукты гидрирования	Время, мин	Содержание продукта, %		
		Э	Д	Б
Метилундеканат	10	44	46	48
	30	84	76	69
	60	100	93	82
<i>цис</i> -изо-Метилундеценат	10	14	13	13
	30	0	3	5
	60	0	0	1
<i>транс</i> -изо-Метилундеценат	10	2	5	0
	30	10	9	6
	60	0	5	8

Таблица 3. Распределение метки ^3H (%) во фрагментах молекул жирных кислот и простагландинов (введение трития в присутствии катализатора Линдлара) [59]

Соединение	Двойная связь	Карбоксильная часть	Алкильная часть	Циклопентановое кольцо	Малоновая кислота
Метиларахидонат	14	–	47	–	39
Арахидоновая кислота	27	12	28	–	33
PGE_2	30	22	30	18	–
<i>транс</i> -Изомер PGE_2	54	12	23	11	–
<i>транс</i> -Изомер $\text{PGF}_{1\alpha}$	14	–	53	33	–
Метилолеат	45	–	55	–	–
Олеиновая кислота	54	23	23	–	–
<i>транс</i> -Изомер олеиновой кислоты	64	13	23	–	–

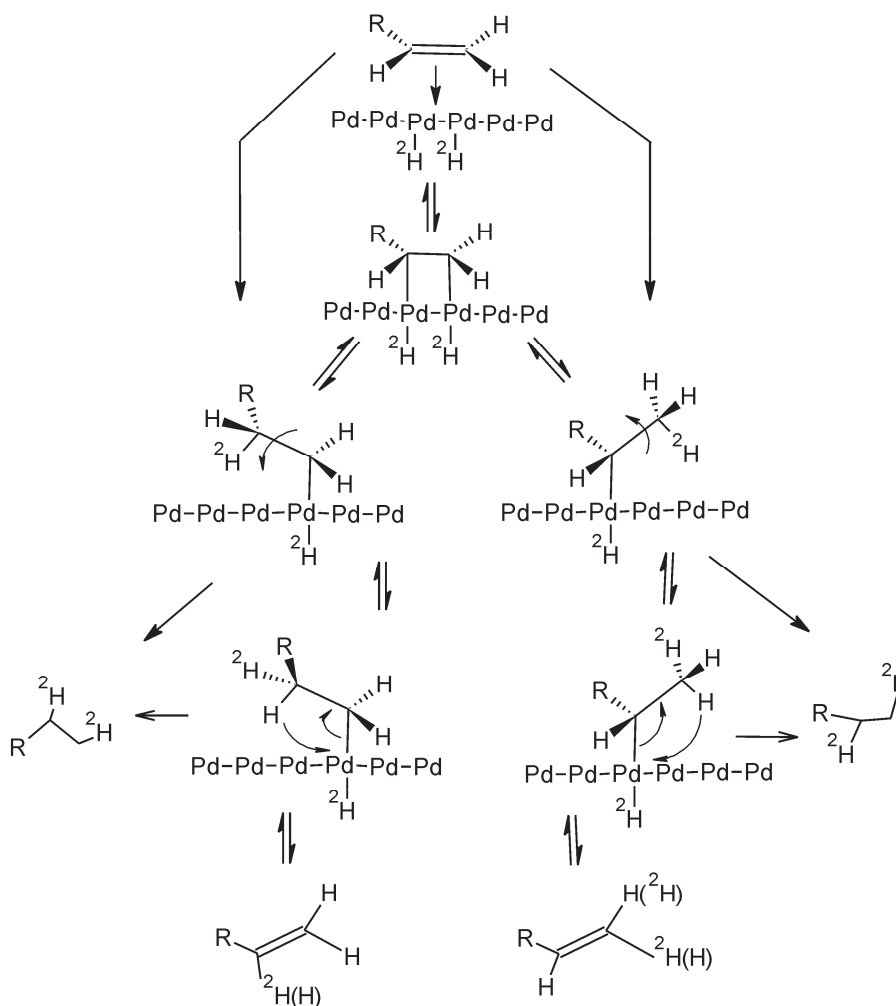


Схема 11. Включение дейтерия в терминальную двойную связь.

ном атоме, а если за счет отщепления нетерминального протона, то при терминальном углеродном атоме. В последнем случае дейтерий включается в *транс*-положение относительно R. Таким образом, реализация данной схемы приводит к образованию в основном только определенно меченого продукта, что соответствует процессу, описанному в схеме 6. Включение дейтерия в *цис*-положения относительно R не рассматривается в схеме 11, но со-

гласно схеме 3 связано с включением метки при диссоциативном механизме адсорбции.

В ряде случаев при проведении реакции в растворе при комнатной температуре (введение трития в ароматические соединения или в соединения, где возможна кето-енольная таутомерия), возникает возможность получения высокомеченных соединений даже методом изотопного обмена. Например, этим методом получена $[1-^3\text{H}]$ глюкоза с мо-

Таблица 4. Введение тритиевой метки гетерогенным каталитическим изотопным обменом [59, 69–74]

Соединение	Условия реакции	Выход, %	МР, Ки/ммоль
Метилловый эфир PGF _{2α}	³ H ₂ , катализатор Линдлара, диоксан, 23°C, 1.5 ч	75	0.05–0.07
PGF _{2α}	³ H ₂ , 5% PdO/Al ₂ O ₃ , диоксан, 23°C, 1.5 ч, 150 гПа	30	1.48–1.62
	³ H ₂ , LaNi ₅ , LaNi ₄ Cr, LaNi ₃ Cu ₂ , диоксан, 23°C, 22 ч, 400 гПа	50–60	0.02–0.03
Элеутерозид В	³ H ₂ , 5% Cu/CaCO ₃ , диоксан, 23°C, 4 ч, 400 гПа	40–45	0.18–0.19
Полипренилфосфат	³ H ₂ , 5% Cu/CaCO ₃ , диоксан, 23°C, 4 ч, 400 гПа	30–35	0.005–0.008
6-Кетопальмитиновая кислота	5% Pt/C, 160°C, 15 мин	32	750.60
Гексадекан	5% Pt/C, 140°C, 15 мин	80	472.50
Трихостатин	³ H ₂ O, 5% Pd/BaSO ₄ , диоксан–Et ₃ N, 140°C, 30 мин	25–30	1.80
2-Амино-4-[β-гидроксиэтил-амино]анизол	³ H ₂ O, 115°C, 25 мин, ДМФА	46	1.80
Паргилин	³ H ₂ O, 5% Pd/BaSO ₄ , диоксан–Et ₃ N, 23°C, 12 ч	5	0.54
Дегидроабиетовая кислота	³ H ₂ O (90 мКи/ммоль), PdO		0.013

лярной радиоактивностью 24 Ки/ммоль [10], пурины и производные имидазолов с молярной радиоактивностью 30–40 Ки/ммоль [66, 67]. Есть работы [68], где описывается получение меченых ароматических соединений с молярными радиоактивностями 22–74 Ки/ммоль и алифатических альдегидов с молярными радиоактивностями до 20 Ки/ммоль. Однако эти сведения касаются лишь соединений, имеющих специфическую структуру. Как правило, изотопный обмен между изотопами водорода и большинством органических соединений при комнатной температуре с использованием растворителей не дает меченые препараты с молярной радиоактивностью, которая необходима для изучения рецепции, и может применяться только для получения маркеров (табл. 4).

Препараты с высокой молярной радиоактивностью можно получать при использовании методик, исключая применение растворителей, что позволяет проводить реакции при высоких температурах (табл. 4).

Предложены разные механизмы осуществления подобных реакций [75]. В основном они предполагают перетекание с металла-катализатора активированных частиц изотопов водорода на носитель и реакции их с молекулами вещества, адсорбированного на поверхности носителя. Есть работы, в которых авторы предполагают, что активированные частицы водорода могут переходить на носитель даже через газовую фазу [75]. При этом также существует мнение, что спилловер водорода возможен только благодаря дефектам на поверхности катализатора и наличию примесей [76, 77]. По-видимому, последний вывод не учитывает возможности перетекания электронов с металла-катализатора на носитель, например, за счет туннельных эффектов. Возможность взаимодействия электронов, генерируемых активными центрами катализа-

тора, с носителем и субстратом не противоречит исследованиям, связанным с изучением эффектов туннелирования при проведении многих химических реакций [78, 79]. Другими словами, спилловер водорода возникает в результате спилловера электронов.

Так, в работе [80] показана возможность туннелирования электрона через различные изоляторы. Общий вывод, который был сделан, – электроны способны за счет туннельного эффекта преодолевать значительные для микромира расстояния при миграции по неорганическим носителям. Данные этой работы показывают, что за счет туннельных эффектов образуется градиент электронов в массе изолятора. Из этих экспериментальных данных, следует, что часть электронов, образовавшихся на активных центрах катализатора, попадает на носитель и сольватируется на атомах носителя. Именно это обстоятельство делает возможным миграцию катионов водорода с металла на носитель. Когда на поверхности носителя катионы водорода и электроны, попадающие на поверхность носителя за счет туннельных эффектов, образуют ионные пары (H⁺, e⁻), которые нейтрализуют отрицательный заряд на носителе, становится возможным перемещение новой порции электронов с активных центров катализатора на носитель.

В результате активированные на металлах-катализаторах частицы образуют сольватированные на поверхности носителя кластеры с разным содержанием ионных пар изотопов водорода и электронов. Когда поток электронов и активированных частиц трития достигает вещества, нанесенного на носитель, кластеры из сольватированных катионов водорода и электронов начинают образовываться и в пуле органического соединения. Разная способность сольватировать катионы водорода и электроны даже у близких по строению соединений может

Таблица 5. Введение тритиевой метки методом изотопного обмена с тритиевой водой [27,70]

Соединение	Условия реакции	MP, Ки/ммоль	Выход, %
Тиазофурин	PdO, 5% PdO/Al ₂ O ₃ , 0.5 ч, 170°C, диоксан–Et ₃ N (10 : 1)	8.1	35
Алпразолам	PdO, 5% PdO/Al ₂ O ₃ , 1 ч, 180°C, диоксан–Et ₃ N (10 : 1)	27.2	20
Залеплон	PdO, 5% PdO/Al ₂ O ₃ , 0.7 ч, 180°C, диоксан–Et ₃ N (9 : 1)	18.4	45
Метил-(E)-2-[6-(цианофенокси)пиримидин-4-илокси]фенил-3-метоксиакрилат	PdO, 23°C, 20 ч, диоксан–Et ₃ N (9 : 1)	4.6	19
Ципрофлоксацин	PdO, 5% PdO/Al ₂ O ₃ , 0.5 ч, 150°C, диоксан–Et ₃ N (9 : 1)	35.1	7

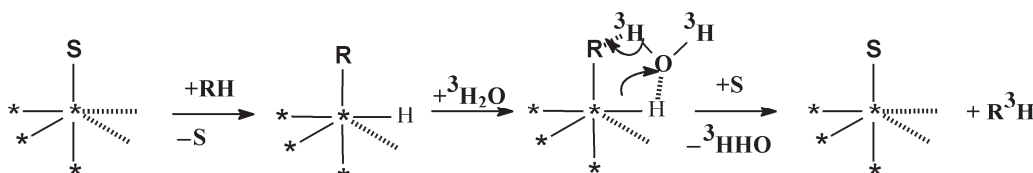


Схема 12. Включение метки на катализаторе, не обработанном газообразным тритием.

быть причиной существенных различий в эффективности включения изотопов водорода в эти соединения.

II.2. Механизм введения изотопов водорода в органические соединения в присутствии гетерогенных катализаторов за счет изотопного обмена при использовании тритиевой или дейтериевой воды

При использовании гетерогенных катализаторов (схемы 3, 4) (табл. 4) эффективность изотопного обмена органического соединения с тритиевой или дейтериевой водой при использовании традиционной методики (перемешивание при комнатной температуре диоксанового раствора вещества с тритиевой водой в присутствии катализатора и триэтиламина) примерно такая же, как при использовании газообразных изотопов водорода (схема 12):

По-видимому, это связано с тем, что при использовании гетерогенных катализаторов первая стадия процесса введения трития совпадает с первой стадией включения этого изотопа водорода в случае, когда источником метки является газообразный тритий, т.е. на первой стадии реализуется диссоциативный механизм адсорбции вещества, при котором за счет смещения электронной плотности в системе углерод–металл облегчается переход протия от углерода к металлу.

Эффективность изотопного обмена можно повысить, проводя реакцию при температурах 100–200°C со 100%-ной ³H₂O, которую получают восстановлением PdO в атмосфере газообразного трития при использовании катализатора, нанесенного на неорганическом носителе. В результате в реак-

ционной ампуле помимо тритиевой воды, будет содержаться катализатор, который в результате спилловера водорода будет содержать активированный тритий. После переноса в ампулу раствора вещества в апротонном растворителе, в который обычно добавляют Et₃N [14], NaOCH₃ [81], бутиллитий [82–84], DBU или 15%-ный KOH [85], ее запаивают и нагревают до оптимальной для каждого соединения температуры в течение необходимого времени (табл. 5). Если вещество выдерживает эти условия, то, контролируя изменение содержания изотопа водорода от времени (например, по интегральному сигналу ЯМР), можно определить оптимальное время реакции [86].

Причины повышения эффективности изотопного обмена при использовании катализаторов, содержащих активированные частицы изотопов водорода, можно объяснить появлением на поверхности катализатора кислотных центров [³H⁺(³H₂O)_n], где n – число молекул воды в этом центре [87]. Квантово-химические расчеты систем, где участие в изотопном обмене принимают протонированные активированным водородом водные кластеры, находящиеся на поверхности катализатора, были проведены для водных кластеров, содержащих от одной до трех молекул воды [87]. Расчеты показали, что при увеличении размера водного кластера энергия отрыва протона значительно увеличивается. В результате этого энергия комплексообразования субстрата при взаимодействии с протонированным водным кластером [³H⁺(³H₂O)_n] понижается в ряду n = 1, 2, 3 и приблизительно линейно зависит от энергии отрыва протона от соответствующих водных кластеров.

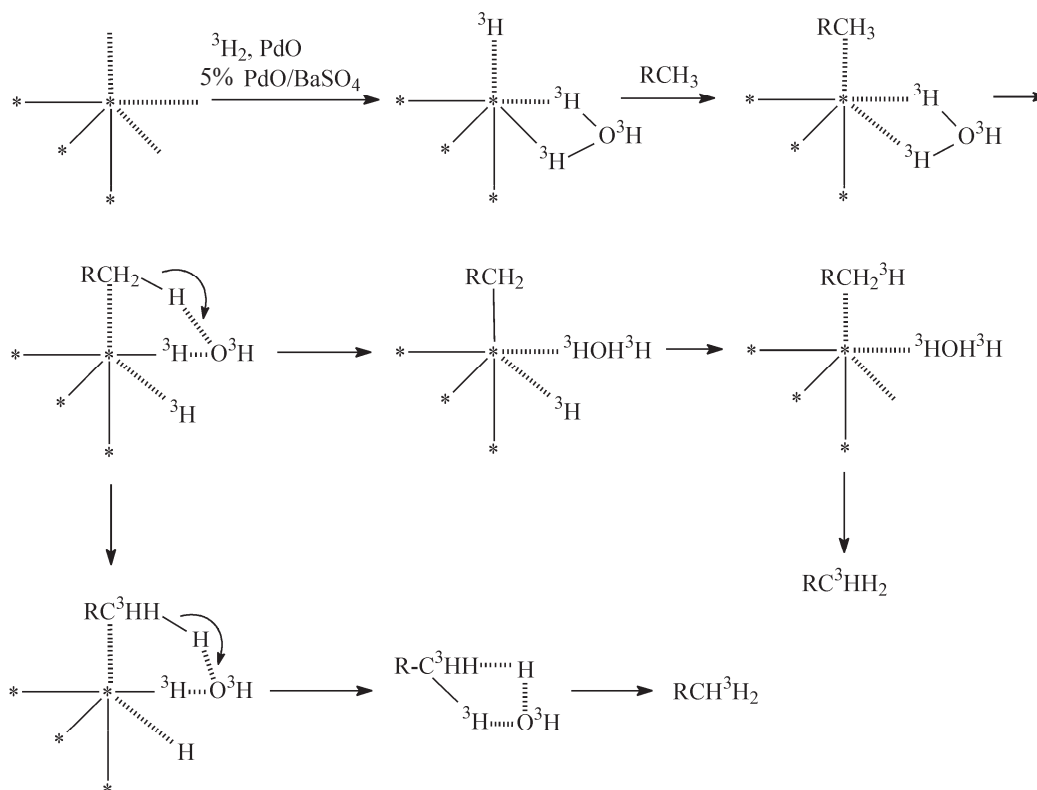


Схема 13. Изотопный обмен с тритиевой водой на катализаторе, обработанном газообразным тритием.

Из приведенных расчетов следует, что в зависимости от силы кислотных центров меняется и энергия комплексообразования, что сильно влияет на эффективность изотопного обмена. Таким образом, повышение концентрации тритиевой воды в растворе не только приводит к увеличению образования продуктов разложения за счет радиолитического распада, но и уменьшает эффективность изотопного обмена с молекулами органического соединения. Схематически изотопный обмен в таких условиях можно представить схемой 13.

Этот модифицированный метод введения метки оказался пригодным для получения высоконасыщенных соединений с необходимой для многих биологических экспериментов молярной радиоактивностью (табл. 6).

Известно, что молекулярный водород может вытеснять хемосорбированные органические молекулы, а, следовательно, и молекулы растворителя и воды с активных центров катализатора с высокой координационной ненасыщенностью, на которых наиболее эффективно происходят изомеризация, гидрогенолиз, гидрирование и изотопный обмен [88]. Следовательно, при использовании молекулярного водорода можно ожидать уменьшение n в водном кластере $[^3\text{H}^+(\text{}^3\text{H}_2\text{O})_n]$. В результате эффективность изотопного обмена с дейтериевой или

тритиевой водой должна повыситься. Для проверки этого вывода при изотопном обмене с дейтериевой водой использовали газообразный протий, участие которого в обменных реакциях могло привести только к уменьшению включения дейтерия. Полученные данные полностью подтвердили выводы, которые следовали из квантово-химических расчетов. Под воздействием газообразного протия увеличилась вероятность изотопного обмена между дейтериевой водой и органическими соединениями.

При использовании этой методики (изотопный обмен препарата с дейтериевой водой в атмосфере газообразного протия) получен целый ряд органических соединений [89–93].

Например, при использовании 10% Pd/C и 5% Rh/C и $^2\text{H}_2\text{O}$ в атмосфере протия при 110–180°C в течение 12–24 ч дейтерий включался и в циклические, и в линейные алканы [89], а также в ароматические гетероциклы [92]:

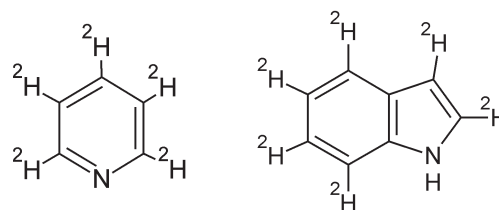
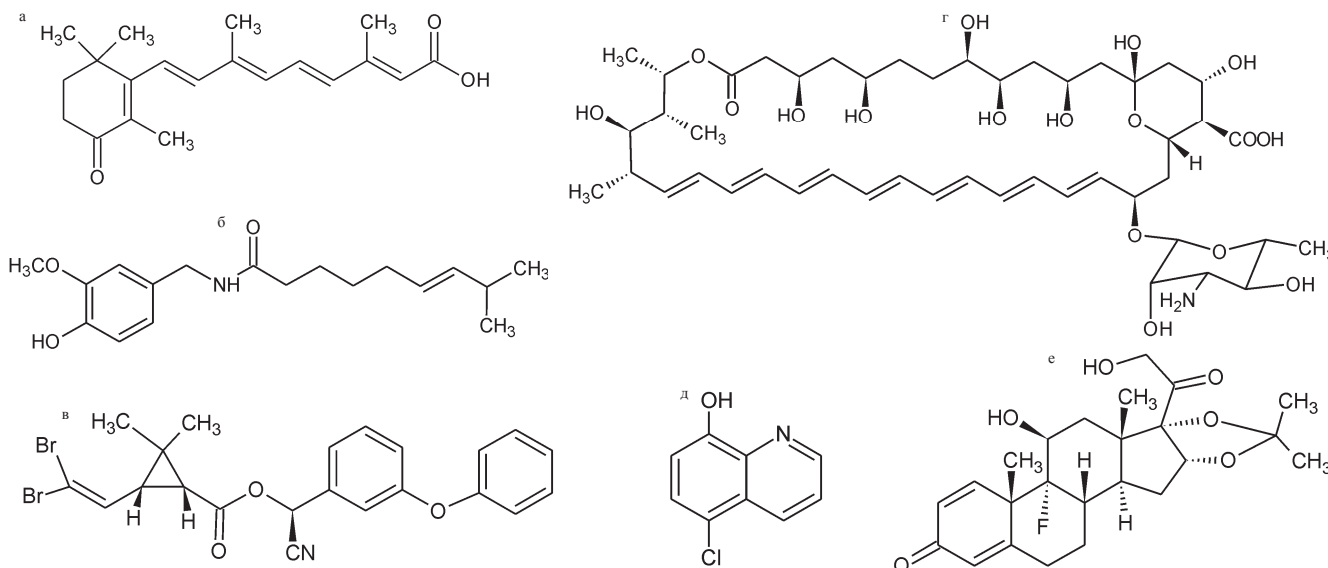


Таблица 6. Введение тритиевой метки методом изотопного обмена со 100%-ной $^3\text{H}_2\text{O}$ (растворители диоксан или ДМСО с Et_3N , в присутствии палладиевых катализаторов)

Соединение	Условия реакции	MP, Ки/ммоль	Выход, %
Оксоретинолевая кислота ^а	30 мин, 125°C, диоксан, PdO, 5% PdO/BaSO ₄	1.8	28
Капсаицин ^б	30 мин, 145°C, диоксан, PdO, 5% PdO/BaSO ₄	7.0	30
Дельтаметрин ^в	20 мин, 140°C, диоксан, PdO, 5% Pd/BaSO ₄	9.3	37
Амфотерицин В ^г	30 мин, 120°C, ДМСО, PdO, 5% PdO/BaSO ₄	18.2	36
5-Хлоро-8-гидроксихинолин ^д	35 мин, 140°C, 5% Pd/BaSO ₄ , $^3\text{H}_2\text{O}$, диоксан	3.8	80–90
Кеналог ^е	30 мин, 140°C, диоксан, PdO, 5% PdO/BaSO ₄	3.5	22



Выходы оказались высокими. Единственный недостаток этого подхода заключается в том, что он не применим для изотопного обмена с ненасыщенными соединениями. А введение изотопов водорода в ненасыщенные соединения является одним из главных оснований применения изотопного обмена с дейтериевой или тритиевой водой. С теоретической же точки зрения полученные результаты являются еще одним доводом в пользу того, что эффективность изотопного обмена с дейтериевой или тритиевой водой зависит от вероятности образования протонированных активированным водородом водных кластеров. Следовательно, присутствие активированных частиц водорода на катализаторе действительно стимулирует изотопный обмен и приводит к образованию препаратов с большим содержанием дейтерия или трития.

Таким образом, при рассмотрении основных методов введения метки при использовании гетерогенных катализаторов необходимо учитывать, что данный процесс происходит в сложной, многокомпонентной системе.

II.3. Примеры использования гетерогенных катализаторов

II.3.1. Изотопный обмен. Для проведения изотопного обмена с изотопами водорода использова-

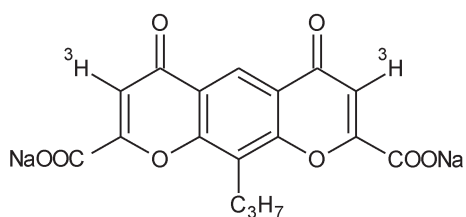
ли 5% Ru/C, катализатор Ренея, Rh или Pd чернь, 5% PdO/BaSO₄ и 5% Rh/Al₂O₃ (схема 14) [74, 89, 94–97].

Как видно из приведенных данных, высокие молярные радиоактивности получаются, если используется газообразный тритий. Изотопный обмен с тритиевой водой эффективен, если используется около 100 Ки тритиевой воды с молярной радиоактивностью, близкой к максимально возможной величине (58 Ки/ммоль).

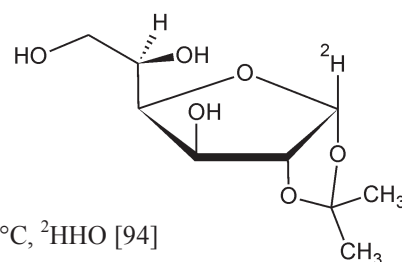
В более термоустойчивые соединения метку можно вводить при более жестких условиях (схема 15) [98].

При температурах 90–180°C дейтерий может обмениваться с протием не только в ароматических и гетероароматических фрагментах, но и при одно-, двух- или трехзамещенных углеродных атомах.

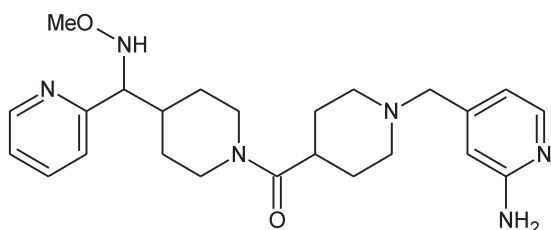
В зависимости от поставленной задачи могут меняться стадии, на которых вводится изотоп водорода. Например, если реакцию проводили непосредственно с SCH C, основное включение изотопа проходило в пиримидиновое кольцо (третий вода, диоксан, катализатор Ренея, 110°C, 60 ч). Относительно молярной радиоактивности воды мо-



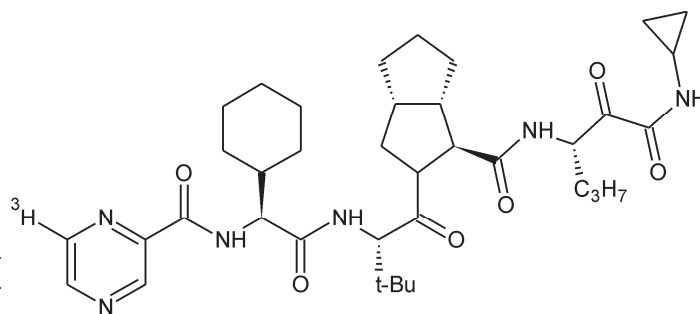
5% Ru/C, ^3HNO , ДМФА, 18 ч [89]



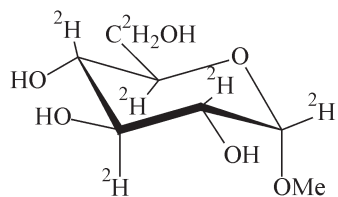
Никель Ренея, 100°C , ^2HNO [94]



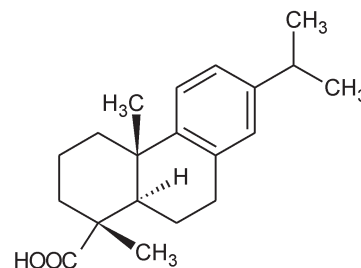
Никель Ренея, тритиевая вода (50 Ки/мл) молярная радиоактивность 0.3 Ки/ммоль, (51% в положении 6 2-аминопиридинового кольца и 43% в пиперидиновом кольце) [95]



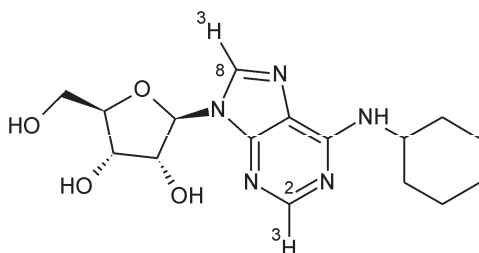
SCH D, Rh чернь, $^3\text{H}_2$, тетрагидрофуран (ТГФ), 16 ч, 15 Ки/ммоль [96]



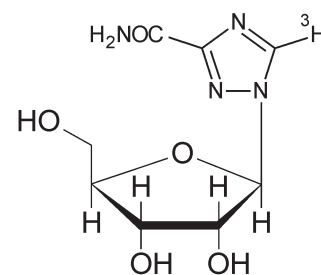
Никель Ренея, 100°C , дейтериевая вода [94]



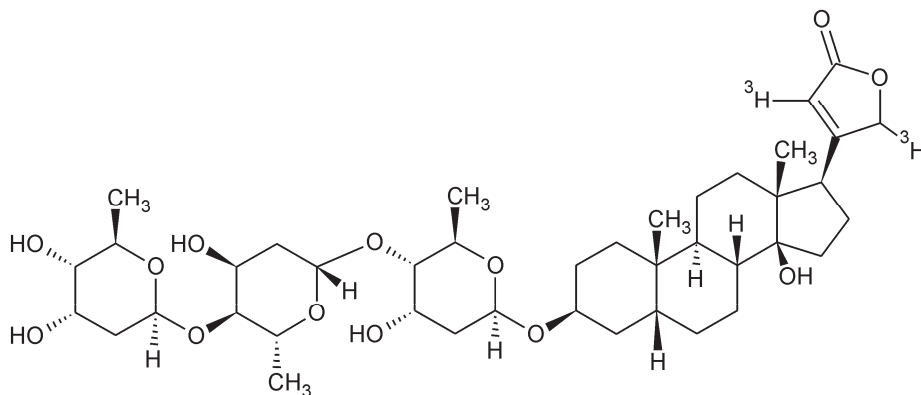
Дегидроабиетовая кислота, Pd, $^2\text{H}_2\text{O}$ или $^3\text{H}_2\text{O}$ (90 мКи/ммоль $^3\text{H}_2\text{O}$), молярная радиоактивность 12.6 мКи/ммоль. [74]



N^6 -[2,8- ^3H]Циклогексиладенозин, 5% Rh/ Al_2O_3 , $^3\text{H}_2$, 0.1 моль/л HCl, ТГФ, 23°C , 16 ч, 30.2 Ки/ммоль [97]



Рибавирин, 5% PdO/ BaSO_4 , 0.05 моль/л K_2HPO_4 , pH 9.3, $^3\text{H}_2$, 18 ч, 24 Ки/ммоль [96]



^3H Дигитоксин, ДМФА, 5% Rh/ Al_2O_3 , 100 Ки тритиевой воды (58 Ки/ммоль), 80°C , 48 ч, 20–40 Ки/ммоль [97]

Схема 14. Типы соединений, в которые вводили изотопы водорода за счет реакции изотопного обмена.

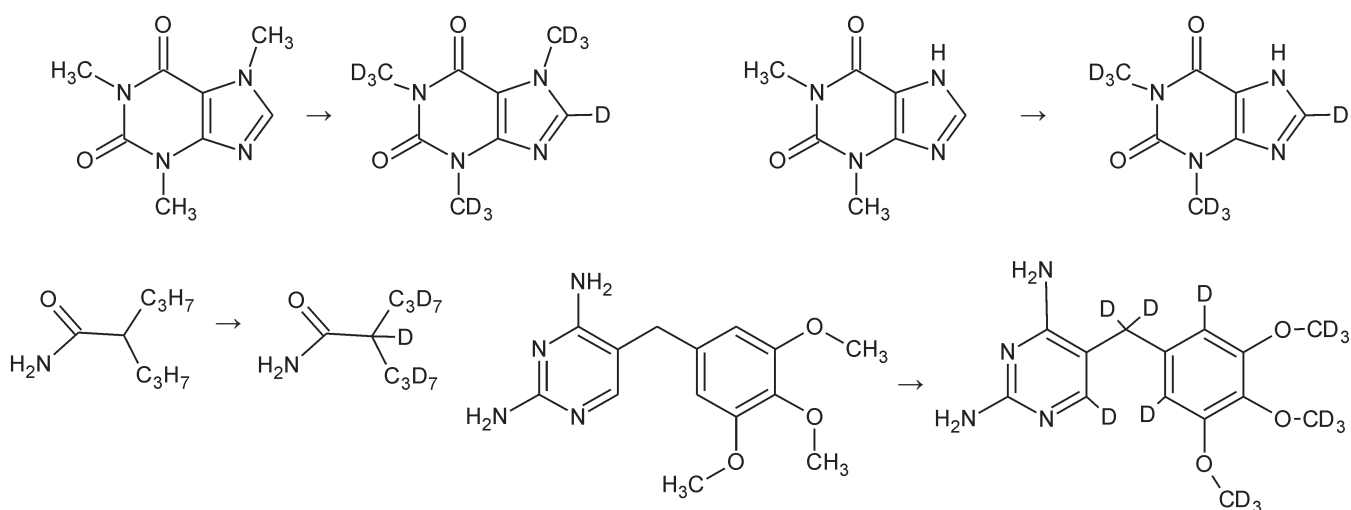


Схема 15. Распределение дейтерия при изотопном обмене, когда в качестве носителя использовался углерод. Условия реакции: 10% Pd/C (5% Pt/C, 10% Rh/C, 10% Ru/C, 10% Au/C), $^2\text{H}_2$, $^2\text{H}_2\text{O}$, 90–180°C, 24–34 ч.

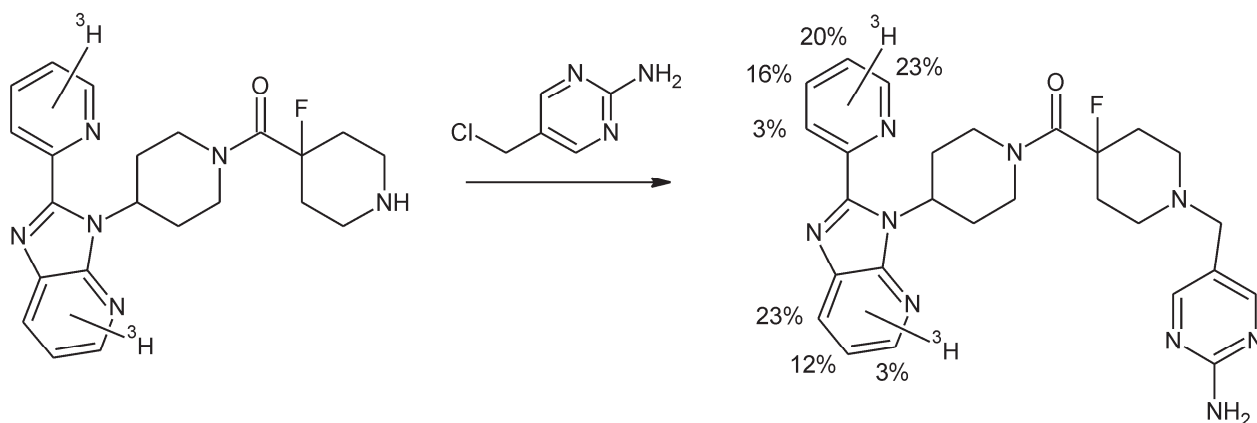
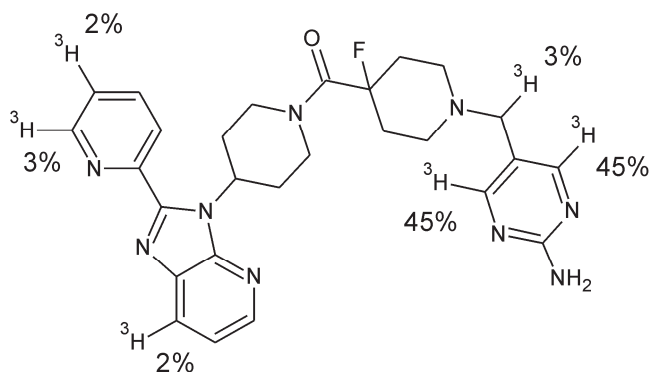


Схема 16.

лярная радиоактивность препарата составляла при этом примерно 40–60%, или 0.4–0.6 Ки/ммоль:



Если для проведения биологических исследований необходимо было иметь тритий только в пиридиновом и имидазопиридиновом кольцах, то изотоп вводили в соответствующий предшественник в тех же условиях. И только потом проводили его конденсацию с пиридиновой составляющей (схема 16).

При использовании второго варианта включение трития увеличилось примерно в 1.7 раза. Это, по-видимому, связано с тем, что включение трития в первом варианте происходило при взаимодействии с активным центром катализатора только пиридинового кольца (при трех углеродных атомах), а во втором варианте изотопный обмен эффективно происходил в имидазопиридиновом и пиридиновом кольцах (при семи атомах углерода). [96].

Как уже упоминалось выше, повысить эффективность изотопного обмена можно, проводя реакции без использования растворителей (табл. 4). Это можно проиллюстрировать на примере получения октарфина с молярной радиоактивностью 28 Ки/ммоль. Данное соединение после нанесения его водного раствора на оксид алюминия и упаривания взвеси на роторном испарителе механически смешивали с 5% Rh/Al₂O₃ и выдерживали приготовленную смесь при 170°C в течение 20 мин в атмосфере газообразного трития [99].

П.3.2. Гидрирование. Классическим методом

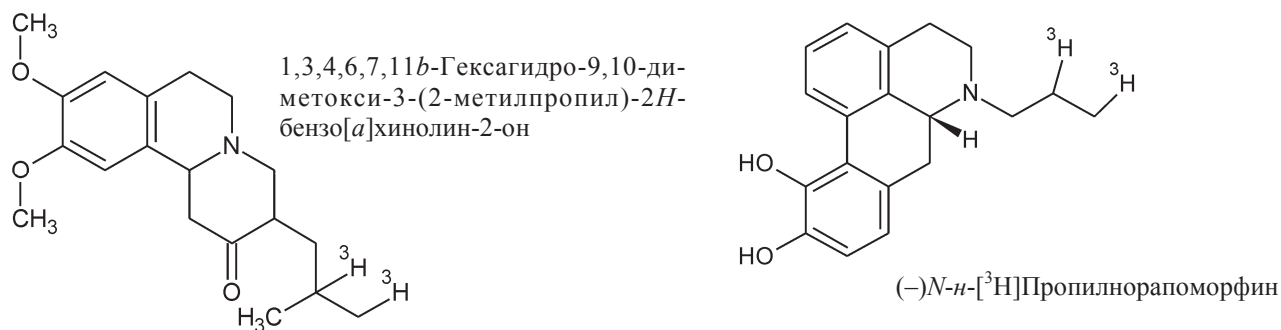


Схема 17.

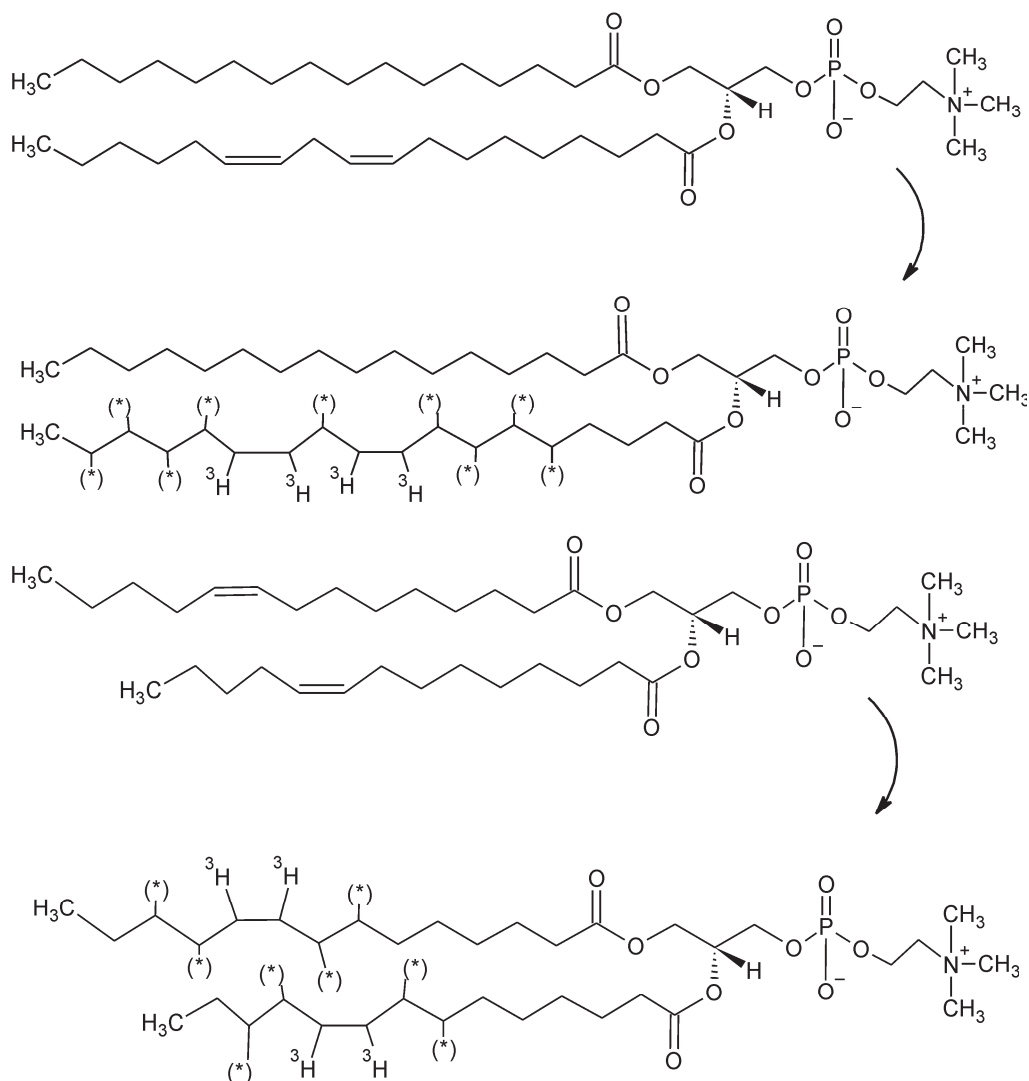


Схема 18. Распределение трития при восстановлении двойных связей в фосфолипидах.

введения изотопов водорода гидрированием является восстановление ненасыщенных углерод-углеродных связей. Например, гидрированием предшественников, содержащих аллильный фрагмент, были получены меченные тритием соединения с высокой молярной радиоактивностью [100, 101] (схема 17).

Много работ посвящено гидрированию ненасыщенных липидов [59,75, 102–105].

Например, лецитин гидрировали в присутствии 5% Pd/BaSO₄ в дихлорметане при комнатной температуре 2 ч (схема 18). При этом показано, что тритий включался не только при углеродных атомах, при которых существовали двойные связи

Таблица 7. Восстановление органических соединений без использования растворителей

Исходное соединение	Условия реакции	МР, Ки/ммоль	Выход, %
Бензиламин	5% Rh/Al ₂ O ₃ , 60°C, 3 ч	210	45
2-Метилпропеновая кислота	5% Pd/C, 170°C, 20 мин	152	80
11-Цианоундекановая кислота	5% Rh/C, 80°C, 3 ч	55	51

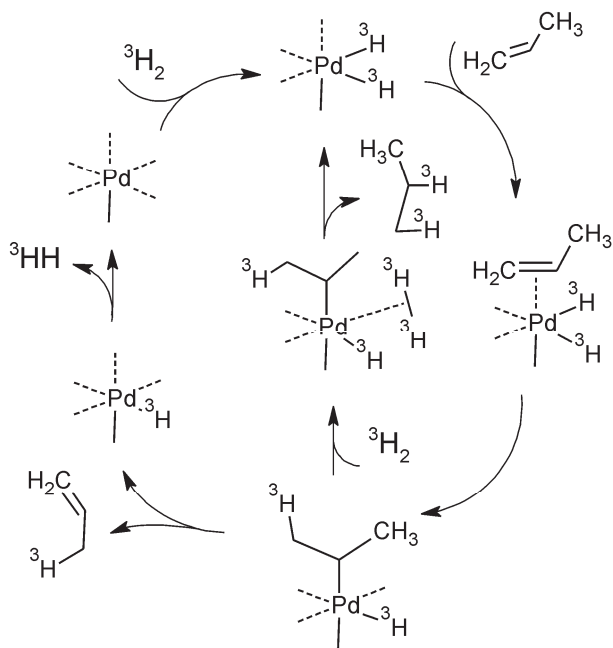


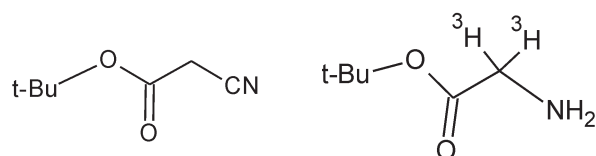
Схема 19. Механизм образования набора продуктов при гидрировании ненасыщенных углерод-углеродных связей (процесс происходит на атомах Pd со степенью координационной ненасыщенности 3).

[106]. Такой результат авторы связывают с миграцией двойных связей во время гидрирования (в обобщенном виде этот процесс представлен на схеме 19). Данный подход к объяснению процессов, связанных с гидрированием ненасыщенных углерод-углеродных связей, аналогичен представленному в схемах 7, 10.

Новым здесь можно считать данные о том, что подвижность двойных связей в полиеновых кислотах выше, чем в моноеновых. Поэтому при гидрировании полиеновых кислот тритий оказывается связанным с большим числом углеродных атомов.

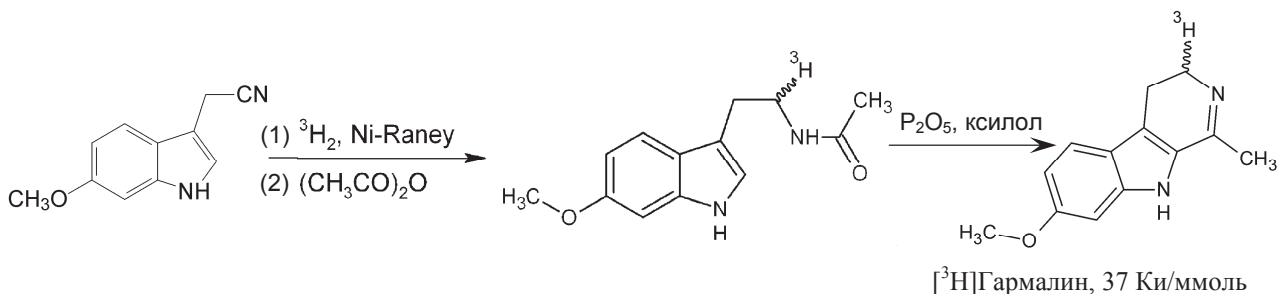
В качестве примера гидрирования ненасыщенных углерод-гетероатом связей может служить восстановление нитрильной группы до амина [101, 107] (схема 20).

Часто такие реакции происходят не столь успешно. Например, при восстановлении на катализаторе Ренея в атмосфере трития в *i*-PrOH (0.5 ч, 23°C), молярная радиоактивность препарата достигала только 35 мКи/ммоль [107]:



Если восстановление при использовании растворителя ненасыщенных углерод-гетероатом связей или ароматических колец происходит не эффективно или образуется соединение с недостаточной молярной радиоактивностью, то можно проводить этот процесс без растворителя при нагревании. Так были получены насыщенные амины и кислоты (табл. 7).

Так, при гидрировании 2-метилпропеновой кислоты, которую обрабатывали газообразным тритием при 170°C на 5% Pd/C, получена меченая кислота с молярной радиоактивностью примерно в три раза выше, чем можно было ожидать при восстановлении двойной связи [108]. При восстановлении бензиламина без использования растворителя молярная радиоактивность оказалась почти в пять раз выше, чем при использовании смеси метанол-0.5 моль/л. HCl (20 : 1) в качестве растворителя [109].

**Схема 20.**

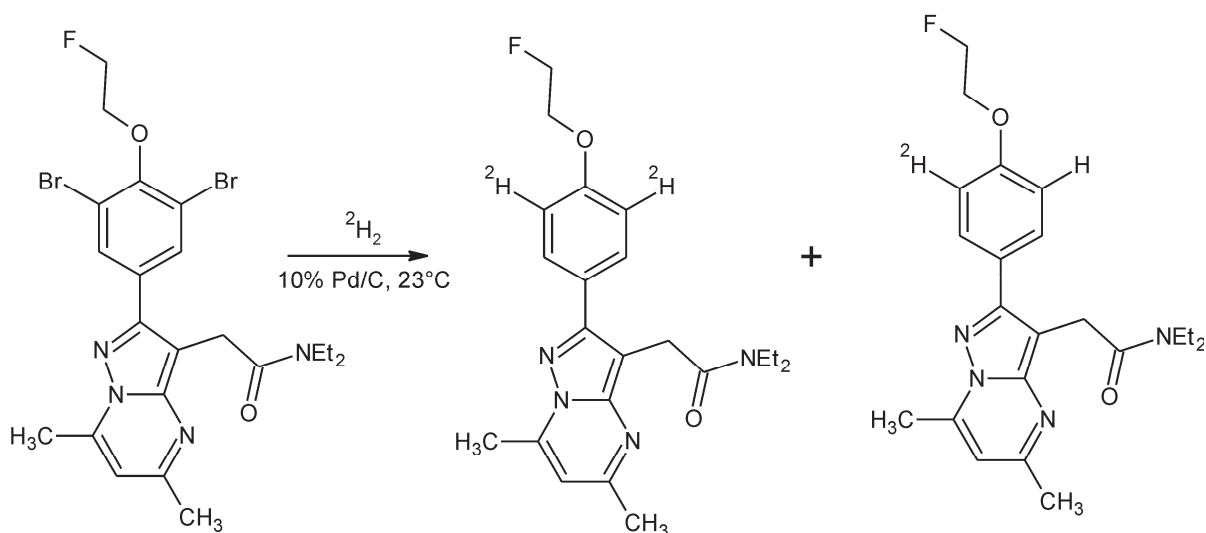
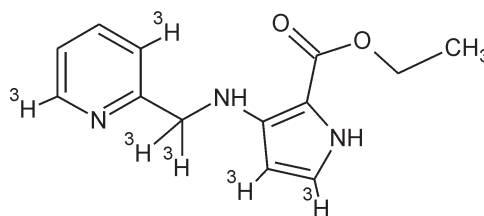


Схема 21. Дегалогенирование бромсодержащего соединения дейтерием (давление $^2\text{H}_2$ 930 гПа, 20 мин) [124].

П.3.3. Дегалогенирование. Реакция каталитического обмена водород–галоген (или реакция дегалогенирования) известна давно [110], однако для получения меченных тритием соединений ее стали применять намного позже [111, 112]. Для каталитического дегалогенирования в атмосфере газообразного трития используют как полярные, так и неполярные растворители. Образующийся в ходе реакции галогенид трития необходимо нейтрализовать, так как он отравляет катализатор, что ведет к снижению скорости реакции [10]. Если в молекуле вещества содержится несколько разных галогенов, то возможно удалить более сильный нуклеофил, не затронув другой. Так, при наличии пары хлор–йод удаляется йод, а пары хлор–бром – бром.

Реакцию дегалогенирования обычно проводят в присутствии катализаторов гидрирования. В основном это Pd на носителе. Наиболее часто для этого используется Pd на угле. При использовании этого катализатора получены меченые 28-гомокастастерон (5.8 Ки/ммоль) [113, 114], (*S*)-4'-(2-(4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамидо)-2-цианоэтил)-3-бифенил-4-илметансульфонат (12.4 Ки/ммоль) [115], AZD5069 (25.1 Ки/ммоль) [116], TAK875 (16.2 Ки/ммоль) [117], вератридин (4.48 Ки/ммоль) и апоморфин (33 Ки/ммоль) [101]. Есть примеры использования и других катализаторов (табл. 8) [101, 118–123].

Интересно отметить, что при дегалогенировании этил-4,5-дибром-3-(пиридин-2-ил-метиламин)-1*H*-пиррол-2-карбоксилата метка включалась не только при углеродах, где находились атомы брома, но и за счет реакции изотопного обмена в другие фрагменты данной молекулы:



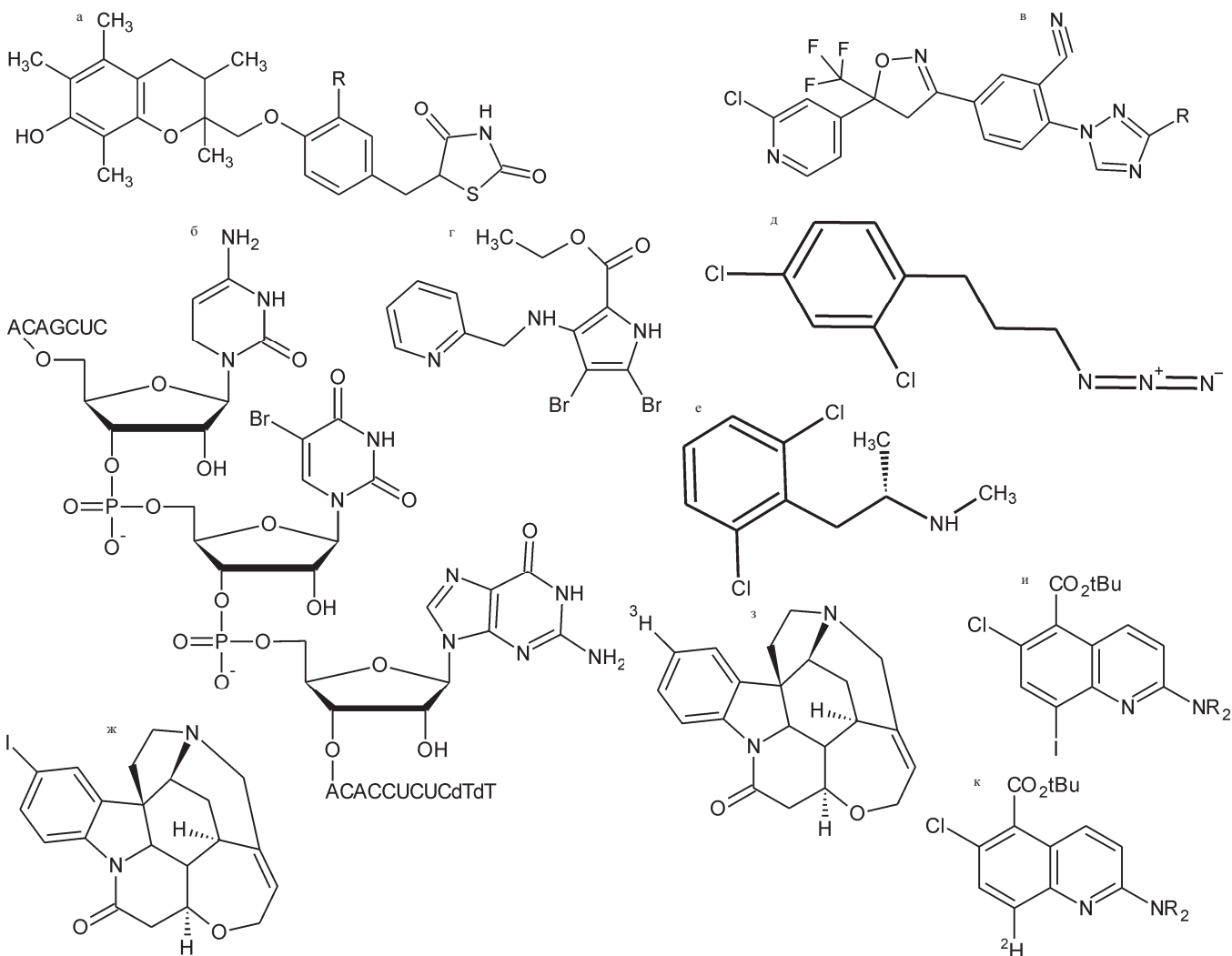
Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что при дегалогенировании включение дейтерия или трития оказывается в полтора, два раза меньше, чем удаляется атомов галогена. Так, при дебромировании соединения, содержащего два атома брома, образовывались полностью дебромированные продукты, содержащие как один, так и два атома дейтерия (схема 21). При этом соотношение этих продуктов зависело от условий проведения реакции (табл. 9).

При использовании метанола процентное соотношение продукта с двумя и одним атомом дейтерия было 70 : 30. По-видимому, это связано с тем, что часть газообразного дейтерия успевает при взаимодействии с подвижными протонами метанола образовать $\text{CH}_3\text{O}^2\text{H}$ и ^2NH . Когда в процессе дегалогенирования участвует ^2NH , образуется соединение, содержащее один атом дейтерия. Действительно, при использовании апротонного растворителя соединение, содержащее один атом дейтерия, не образовывалось, но выход искомого соединения был около 5%. Задачу получения соединения, содержащего два атома дейтерия, с высоким выходом удалось решить при использовании в качестве растворителя $\text{C}^2\text{H}_3\text{O}^2\text{H}$ (табл. 9).

При использовании газообразного трития и обычного метанола удалось получить [^3H]DPA-714

Таблица 8. Условия дегалогенирования органических соединений

Соединение	Условия реакции	МР, Ки/ммоль
Троглитазон ^а (R = I, [³ H]) [118]	10% Pd/CaCO ₃ , ³ H ₂ , ДМФА, 320 гПа, 0°C, 2 ч	23
RNAs ^б [119]	10% Pd/C, ³ H ₂ , ДМФА–H ₂ O (80 : 20), (iPr) ₂ EtN, 170–270 гПа, 23°C, 6 ч	1.9
^в , R = Br, затем ³ H [120]	Катализатор Линдлара, ³ H ₂ , этанол, 23°C, 4 сут	29
Этил-4,5-дибром-3-(пиридин-2-илметил-амин)-1H-пиррол-2-карбоксилат ^г [121]	PdO, ³ H ₂ , ДМФА, Et ₃ N, 807 гПа, 23°C, 12 ч	43.2
(S)-(3,5-Дихлорфенил)-2-пропилазид ^д [109]	10%Pd/C, Et ₃ N, ТГФ–метанол (5 : 4), 5–12 ч	30.1
(S)-2,6-Дихлорметамфетамин ^е [122]	20% Pd(OH) ₂ /C, Et ₃ N, ТГФ–метанол (5 : 4), 5–12 ч	38.3
Иодострихнин ^ж → [³ H]стрихнин ^з [101]	³ H ₂ , 10% Pd/Al ₂ O ₃ , бензол, 23°C, 2 ч	25.0
^и → ^к [123]	Pd/C Et ₃ N, ² H ₂	–



с молярной радиоактивностью 57 Ки/ммоль, т.е. трития включалось больше, чем можно было ожидать, если соотношение продукта с двумя атомами трития и продукта с одним атомом трития оставалась 70 : 30.

Распределение трития в молекуле [³H]DPA-714 (25.3% ¹3H, 23.6% ²3H, 15.9% ³3H, 14.0% ⁴3H, 4.3% ⁵3H; условия реакции: ³H₂, 10% Pd/C, 23°C, мета-

Таблица 9. Выход N,N-диэтил-2-(2-(4-(2-фторэтоксифенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)ацетамид) (DPA-714), содержащего один и два атома дейтерия, при использовании разных растворителей

Растворитель	Время реакции	² H (2 атома)	² H (1 атом)
CH ₃ OH	1 ч	~70%	~30%
C ² H ₅ O ² H	30 мин	~95%	~5%
Толуол	4 сут	~5%	–

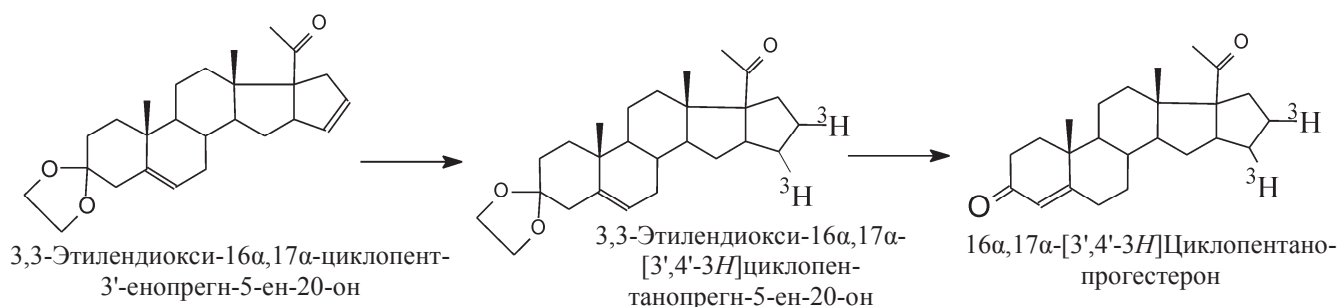
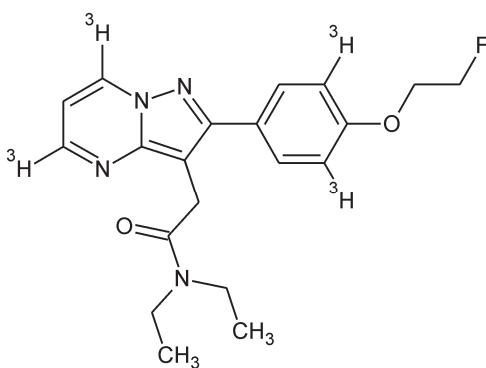


Схема 22. Синтез 16α,17α-[3',4'-3H]циклопентанопрогестерона.

нол, 20 мин) [124] позволило объяснить полученный результат.



Полученные данные показали, что соотношение продуктов с двумя и одним атомом изотопа водорода примерно совпадают с данными, полученными при обработке исходного соединения дейтерием. Оба атома брома замещались на тритий в 75% случаев, а один атом брома на тритий, другой – на протий в 25% случаев. Остальная часть трития включалась за счет изотопного обмена в метильные группы. Таким образом, суммарное среднее количество трития, включившееся в DPA-714, составило около двух атомов. При отсутствии изотопного обмена суммарное среднее количество трития оказалось бы не более 1.8 атома на молекулу DPA-714.

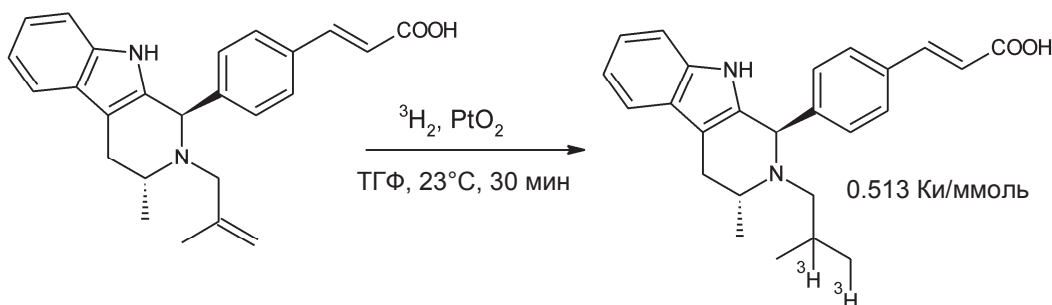
II.3.4. Селективное гидрирование и дегалогенирование. Оптимизация условий при реализации селективного гидрирования заключается в подборе

катализатора, на активных центрах которого адсорбция исходного соединения и продуктов реакции заметно отличаются. В результате после селективного гидрирования продукт реакции оказывается вне зоны реакции и может быть выделен в препаративных количествах. Например, при гидрировании $\text{Ph-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-Ph}$ в присутствии Pd на угле происходит образование $\text{Ph}(\text{C}^3\text{H}_2)_4\text{Ph}$, в то время как при использовании Pd на BaSO_4 образуется $\text{PhC}^3\text{H}_2\text{C}^3\text{H}=\text{C}^3\text{HC}^3\text{H}_2\text{Ph}$ с молярной радиоактивностью 232.5 Ки/ммоль [125].

При селективном гидрировании одной из нескольких двойных связей возможны два случая. Первый – когда скорости их гидрирования существенно различаются и можно, например, прогидрировать тритием двойную связь олеинового фрагмента в холестерилолеате, не затронув двойную связь в холестеринном фрагменте, т.е. достаточно подобрать условия, при которых эти различия в скоростях гидрирования будут максимальны [66, 126, 127]. Однако в этом случае молярная радиоактивность препарата может оказаться невысокой, например, как при селективном гидрировании (*E*)-3-[4-[(1R,3R)-3-метил-2-(2-метилаллил)-1,3,4,9-тетрагидропиридо[3,4-*b*]индол-1-ил]фенил]проп-2-еновой кислоты [128] (см. ниже).

Второй случай – когда необходимо введение соответствующих защитных групп для создания требуемой селективности гидрирования (схема 22) [108].

Известно, что реакции селективного гидрирова-



ния одного ароматического фрагмента при наличии нескольких других (например, пиридиновой и бензильной групп) идут в растворе только при очень низких значениях pH [109, 129]. В таких условиях идет очень сильное изотопное разбавление, что приводит к заметному понижению молярной радиоактивности меченого препарата, что отмечено, например, при получении (циклогексилметил)-амина из бензиламина. При использовании твердофазного метода можно ожидать гораздо меньших изотопных эффектов.

Например, оказалось возможным прогидрировать пиридиновое кольцо без затрагивания бензильного. Активированные частицы трития (катионы) более эффективно протонируют пиридиновый фрагмент, чем бензольный. Ароматическая структура пиридинового фрагмента при этом нарушается и его гидрирование облегчается. Так, при селективном гидрировании соединения подобного строения меченый препарат содержал более пяти атомов трития (174 Ки/ммоль). Содержание искомого продукта в реакционной смеси было в семь раз больше всех остальных, т.е. селективность процесса оказалась высокой [130] (схема 23).

Селективное гидрирование галогенсодержащих соединений и селективное дегалогенирование ненасыщенных соединений также сильно зависят от условий проведения реакции. В присутствии триэтиламина или хинолина преимущественно происходит дегалогенирование, в отсутствие этих добавок в основном осуществляется гидрирование. Действительно, при использовании 5% Pd/BaSO₄ и этилацетата в работе [27] удалось селективно прогидрировать (1*R*,2*R*)-*N*-[2-(4'-метилпиперидилметил)циклогекс-4-енил]-4-амино-5-хлоро-2-циклопропилметоксибензамид, а при использовании 10% Pd/BaSO₄ и смеси метанола с триэтиламином [131] – селективно дегалогенировать бромпроизводное циклоспорина.

Существуют и более экзотические приемы для повышения селективности реакций с ненасыщенными соединениями, содержащими галоген. Например, при обработке NiCl₂ боротритидом натрия образуется смесь продуктов (³H₂, H₃BO₃, ³NH₂BO₃, NaCl, Ni₂B, ³H₂NBO₃, ³H₃BO₃), которая селективно гидрирует двойные углерод-углеродные связи без дегалогенирования органического соединения [132] (схема 24).

А при использовании Pd(PPh₃)₄ и [³H]NaBH₄ удалось дегалогенировать ненасыщенное соединение [133] (схема 25).

Увеличить селективность процессов включения дейтерия или трития в молекулы органического

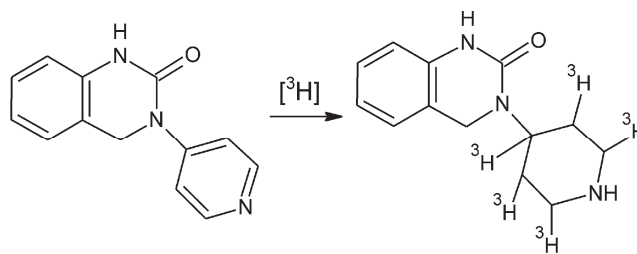


Схема 23.

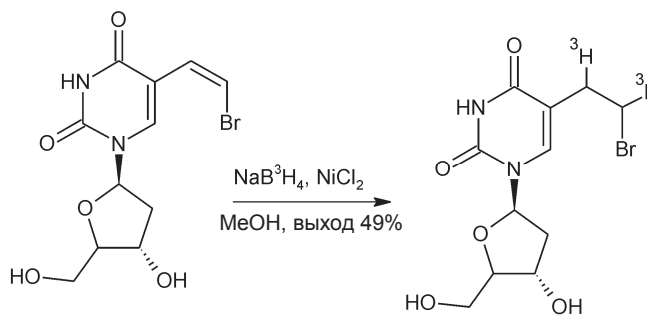


Схема 24.

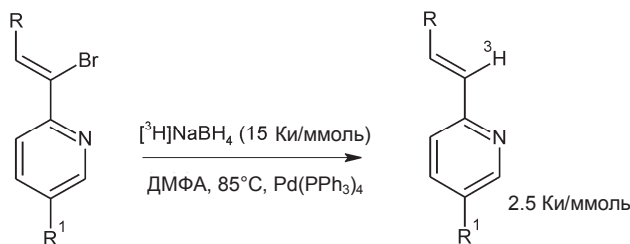


Схема 25.

соединения можно, используя гомогенные катализаторы. Кроме того, использование гомогенных катализаторов позволяет в ряде случаев эффективно проводить изотопный обмен в более мягких условиях реакции.

III. Введение изотопов водорода в органические соединения в присутствии гомогенных катализаторов

III.1. Механизм введения изотопов водорода гидрированием органических соединений при использовании газообразного дейтерия или трития в присутствии гомогенных катализаторов

Знания в этой области связаны с развитием химии комплексных соединений переходных металлов, которые проявляют свое действие в гомогенной системе. Некоторые дигидридные и моногидридные комплексы, а также ряд аддуктов, образующихся в процессе реакции, были выделены и оха-

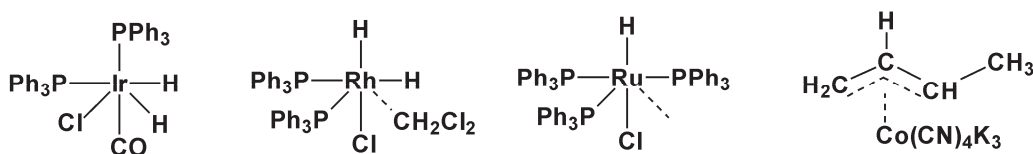


Схема 26.

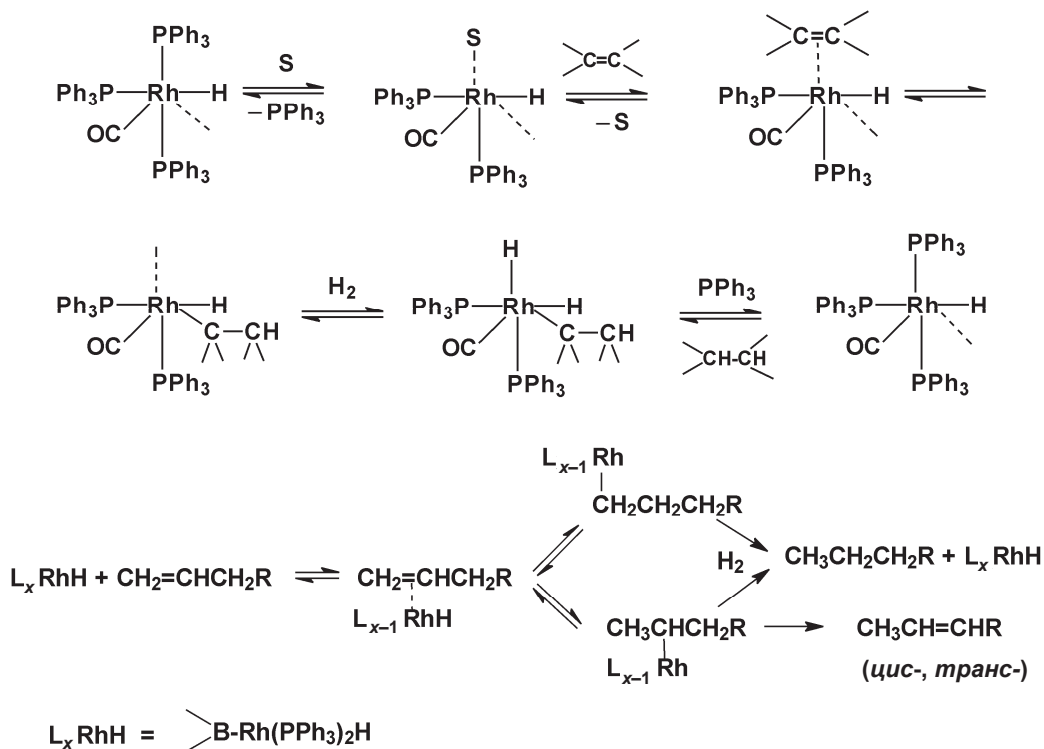


Схема 27.

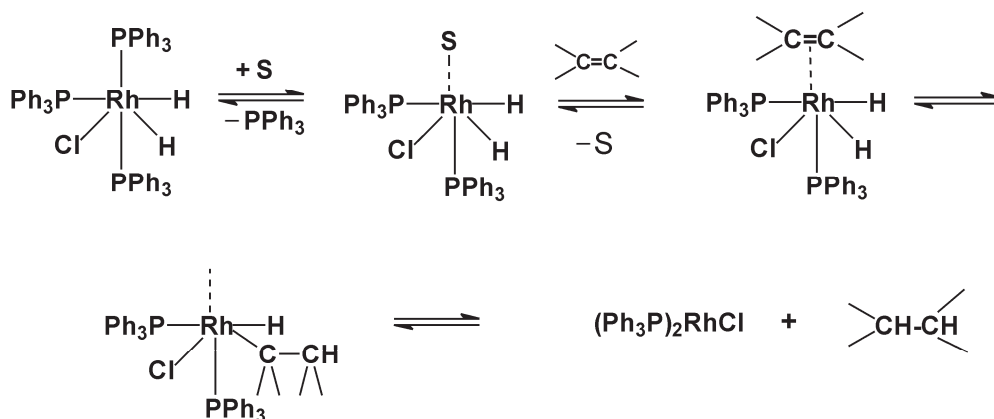


Схема 28.

рактированы спектральными методами [60]. Например, полученные данные позволили представить $IrH_2Cl(CO)(PPh_3)_2$, $RhH_2Cl(PPh_3)_2 \cdot CH_2Cl_2$, $RuHCl(PPh_3)_3$, аддукта 1,3-бутадиена с $CoH(CN)_5K_3$ в виде структур, показанных на схеме 26.

Механизм гидрирования на моногидридном

комплексе можно проиллюстрировать схемой 27 [60, 61].

Механизм гидрирования на дигидридных комплексах можно проиллюстрировать схемой 28 [60] (где S – молекула растворителя).

Примеры использования таких катализаторов

Таблица 10. Получение меченых препаратов методом тритирования соответствующих ненасыщенных предшественников в присутствии $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$

Исходное соединение	Выход, %	MP, Ки/ммоль
Буметанид	37	15.9
2-[N-(2,6-Диметоксифеноксипропил)аминометил]-1,4-бензодиоксин	46	59.9
Яичный фосфатидилхолин	87	14.6
Дрожжевой фосфатидилинозит	94	0.8
Ганглиозид G ₁	51	4.3
Ганглиозид G ₂	72	3.0
1,11,15-Три-BDMS-PGE ₂	60	51.3
1,11-Ди-BDMS 15-фтор-15-дезоксипGE ₂	60	27.0
1,15-Ди-BDMS-PGA ₂	40	70.2
2,6-Диметил-3,5-ди(аллилкарбонил)-4-(2'-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин	55	109.4

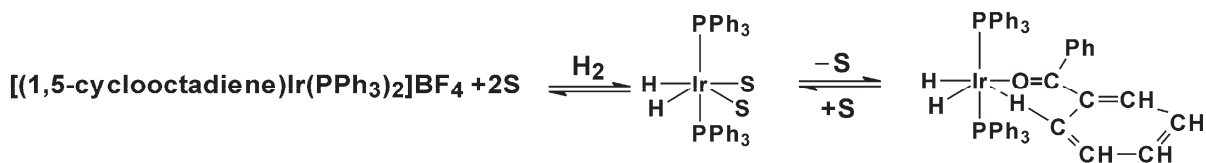


Схема 29.

приведены в табл. 10 [70].

Существует также метод введения метки [134] за счет образования комплекса молекулы субстрата с двумя свободными координационными связями атома Ir при использовании соответствующих гомогенных катализаторов (схема 29, S – бензофенон).

Очевидно, что после гидрогенолиза связи Ir–C активированным тритием образуется препарат с меткой в *o*-положении.

III.2. Механизм изотопного обмена с дейтерием или тритием в присутствии гомогенных иридиевых катализаторов

В плане детализации процессов, которые происходят при введении метки за счет образования комплекса молекулы субстрата с атомом иридия, представляет интерес работа, посвященная изучению влияния на изотопный обмен температуры и заместителей в бензойной кислоте или ацетофеноне, а также заместителей в иридиевых катализаторах [135–137].

При использовании как модельных соединений производных бензойной кислоты и ацетофенона оказалось возможным показать, как влияют стерические факторы и заместители первого и второго рода на эффективность изотопного обмена и, следовательно, получить дополнительные сведения о механизме изотопного обмена в присутствии иридиевых катализаторов. В качестве катализатора

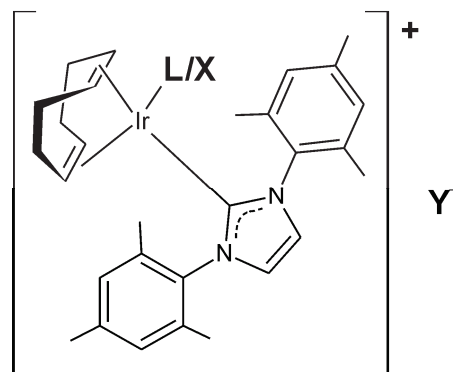


Схема 30. Иридиевые катализаторы. PPh_3 – трифенилфосфин, PBn_3 – трибензилфосфин, BArF – тетраakis(бис-3,5-трифторметилфенил)борат. **a:** L = PPh_3 , Y = PF_6^- ; **b:** L = PBn_3 , Y = PF_6^- ; **c:** L = PPh_3 , Y = BArF .

использовали иридиевые катализаторы **a–c** (схема 30).

При повышении температуры с 25 до 40°C включение дейтерия в этиловые (соединения **1–3**) и метиловые (соединения **4–6**) эфиры бензойной кислоты растет (табл. 11). В экспериментах использовали производные бензойной кислоты, содержащие в *n*-положении фенильного кольца против (H) (соединения **1, 4**), метил (соединения **2, 5**), трифторметил (соединения **3, 6**). Реакцию вели в дихлорметане 1 ч в присутствии катализатора **a** (давление дейтерия 1 атм).

Из приведенных данных следует (табл. 11), что при более высокой температуре включение дейте-

Таблица 11. Влияние температуры на изотопный обмен (^2H , %)

Соединение	Температура, °C	
	25	40
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_5$ (1)	23	86
$n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$ (2)	68	90
$n\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_5$ (3)	77	96
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ (4)	52	76
$n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_3$ (5)	42	96
$n\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ (6)	32	93

Таблица 12. Влияние спиртового фрагмента в молекуле сложного эфира и противоиона Y в иридиевом катализаторе на изотопный обмен (^2H , %)

R	Катализатор		R	Катализатор	
	a	c		a	c
<i>n</i> -Pr	28	89	<i>i</i> -Pr	72	94
CH_2CF_3	8	24	Bzl	61	89
<i>t</i> -Bu	10	41			

Таблица 13. Влияние фрагмента L = PPh_3 и PvN_3 в иридиевом катализаторе на эффективность изотопного обмена (^2H , %)

Соединение	Катализатор	
	a	b
1	23	10
2	68	19
3	77	56
$n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$ (7)	95	89
$n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$ (8)	96	62

рия увеличивается. Влияние заместителя на изотопный обмен между газообразным дейтерием и этиловыми эфирами бензойной кислоты при переходе от соединения **1** к соединению **3** при 25°C растет, а для соответствующих метиловых эфиров – падает. По-видимому, определяющую роль при образовании комплекса соединения с иридиевым катализатором играет не только распределение электронной плотности в бензольном кольце, но и стерические эффекты, связанные с взаимодействием полярной группы вещества с атомом иридия.

Естественно, это взаимодействие зависит не только от природы соединения, но и от строения иридиевого катализатора (табл. 12, 13). В данном случае использовали иридиевые катализаторы, отличающиеся фрагментами L = PPh_3 и PvN_3 (катализаторы **a** и **b**), а также противоионами Y = PF_6 и VAgF (катализаторы **a** и **c**). В качестве субстрата использовали $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{COOR}$. Реакцию вели при 25°C в дихлорметане 1 ч

(давление дейтерия 1 атм).

В экспериментах использовали кроме соединений **1–3** $n\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$ (7) и $n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5$ (8).

При этом оказалось, что не только спиртовой фрагмент, образующий сложный эфир, но и изменения Y и L заметно влияют на эффективность изотопного обмена (табл. 12, 13). Очевидно, что иридиевый катализатор, который содержит более липофильный противоион (PvN_3), легче диссоциирует в дихлорметане, что облегчает взаимодействие соединений с атомом Ir (табл. 12). Когда же в иридиевом катализаторе содержится более объемный заместитель, то вероятность образования комплекса с веществом уменьшается (табл. 13).

При повышении температуры различия в эффективности включения дейтерия в соединения с разными эфирными компонентами, содержащие в бензойной кислоте разные заместители, становятся менее заметными. Это также указывает на то, что главное влияние на изотопный обмен оказывает фрагмент вещества, который определяет эффективность взаимодействия с атомом Ir (табл. 11). Действительно, при более высокой температуре влияние природы противоионов на степень диссоциации иридиевых катализаторов становится менее заметной, как и различия в строении используемых субстратов.

Если в молекуле соединения имеются две группы, которые могут ассоциироваться с атомом Ir, то возникает конкуренция между ними, что и определяет распределение дейтерия в меченом препарате. Это подтверждают данные по изотопному обмену дейтерия с этиловым эфиром *n*-нитробензойной кислоты, *n*-нитроацетофенона, диэтиламида *n*-нитробензойной кислоты (катализатор **a**, 25°C, дихлорметан, 1 ч, давление дейтерия 1 атм). Показано, что вероятность присоединения дейтерия в *o*-положения относительно нитрогруппы в *n*-нитробензойной кислоте в 1.4 раза выше, чем в *o*-положения к карбонильной группе. Для *n*-нитроацетофенона присоединение дейтерия в *o*-положения относительно нитрогруппы в 3 раза ниже, чем в *o*-положения к кетогруппе. Для диэтиламида *n*-нитробензойной кислоты распределение дейтерия в *o*-положениях, ориентируемых группами, которые могут ассоциироваться с атомом Ir, примерно 50%. Это также указывает на то, что главное влияние на эффективность изотопного обмена определяется фрагментом вещества, который лучше взаимодействует с атомом Ir (схема 31).

После взаимодействия полярного фрагмента с атомом Ir (**I**), против из *o*-положения ароматиче-

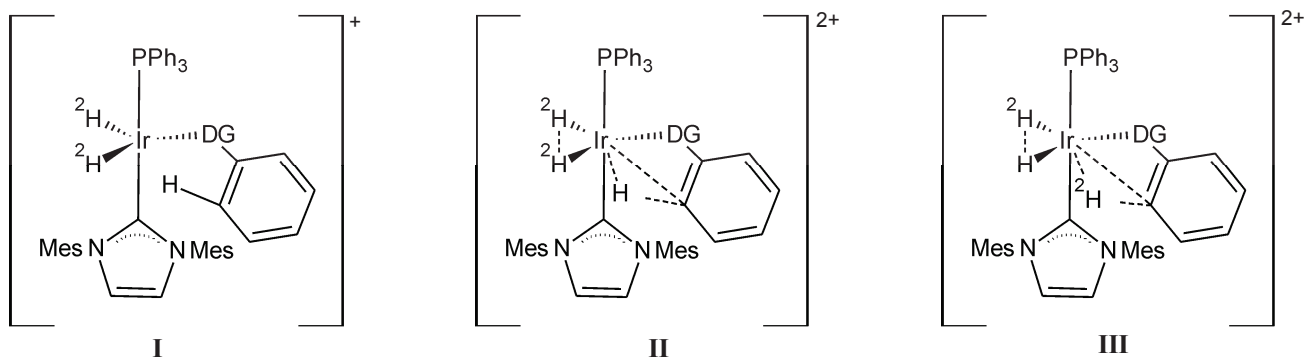


Схема 31. Взаимодействие ароматического соединения с катализатором **a** (DG – направляющая группа) [136].

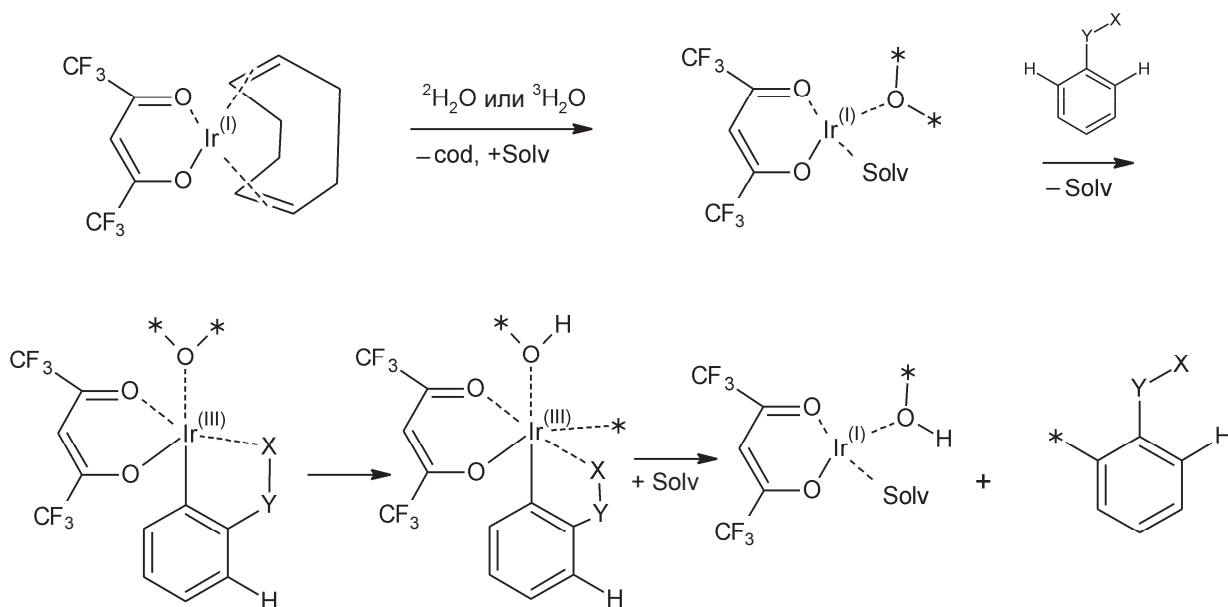


Схема 32. Механизм включения изотопов водорода в молекулы органического соединения в присутствии иридиевого катализатора при использовании дейтериевой или тритиевой воды. Solv – растворитель; cod – циклооктадиен; * – изотоп водорода ^2H или ^3H .

ского соединения также связывается с атомом Ir (II). Связь протия из *o*-положения ароматического соединения с фенильным кольцом ослабевает и возникает связь C–Ir (III). Когда происходит разрыв связи C–Ir, дейтерий включается в ароматическое соединение, а протий остается связанным с атомом Ir.

Использование выявленных закономерностей позволяет кардинально менять распределение дейтерия в меченом препарате. Например, зная, что при введении дейтерия в 4-нитроацетофенон при 25°C в *o*-положение относительно кетогруппы, включалось в три раза больше дейтерия, чем в *o*-положение относительно нитрогруппы, сначала проводили реакцию при 40°C, когда обмениваются все четыре атома протия на дейтерий за счет изотопного обмена. Затем обрабатывали меченый препарат при 25°C газообразным протием, используя

тот же катализатор. Естественно, в основном дейтерий обменялся на протий из *o*-положения относительно кетогруппы. В результате в *o*-положении относительно нитрогруппы оказывается в 8 раз больше дейтерия, чем *o*-положениях относительно кетогруппы в 4-нитроацетофеноне.

Механизм включения изотопов водорода в молекулы органического соединения при использовании дейтериевой или тритиевой воды также состоит из нескольких этапов (схема 32). Молекулы растворителя и воды вытесняют из иридиевого комплекса 1,5-циклооктадиеновый фрагмент. Затем в этот комплекс включается молекула органического соединения. При этом меняется валентность металла-катализатора. В результате этих превращений происходит изотопный обмен между протонами вещества и изотопами водорода из дейтериевой или тритиевой воды [138].

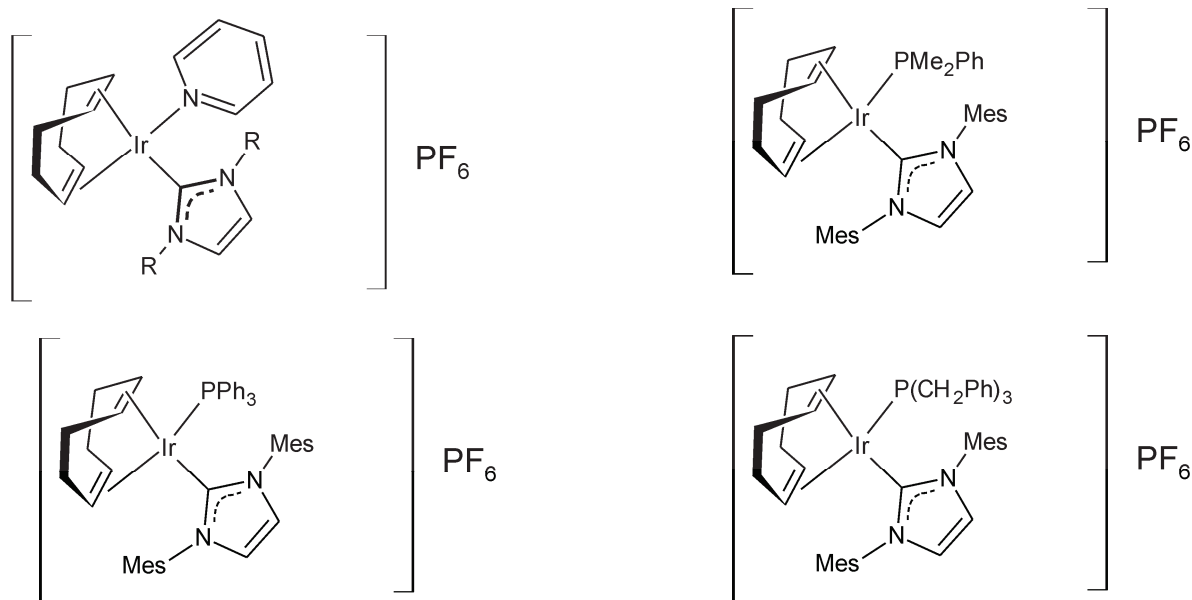


Схема 33. Структуры иридиевых катализаторов, используемых для активации изотопного обмена.

III.3. Использование гомогенных иридиевых катализаторов для получения меченых соединений

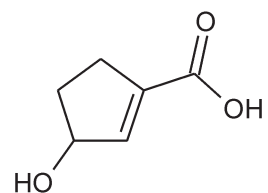
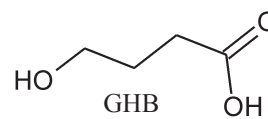
Примерная методика таких реакций выглядит следующим образом. Смесь вещества, например 4-фенилбензойной кислоты (100 мг), с иридиевым катализатором, например циклооктаденилиридий(III)пентан-1,3-дионатом (1.2 мг), растворяли в ДМФА (6.6 мл), содержащем дейтериевую воду (3.3 мл), и выдерживали при 90°C 2 ч. Выход 4-фенил[2,6-²H₂]бензойной кислоты 74%. В молекулу 4-фенилбензойной кислоты включилось в среднем 2 атома дейтерия [125]. При использовании газообразного трития реакцию обычно проводят в хлористом метиле. При этом, как и в ранее рассмотренных случаях, использование в качестве источника трития газообразного трития позволяет получать препараты с более высокой молярной радиоактивностью, чем при использовании тритиевой воды.

Для получения препаратов использовались самые разные иридиевые катализаторы (схема 33) [139–142].

В настоящее время используются как коммерческие катализаторы, так и катализаторы, которые готовят непосредственно перед проведением изотопного обмена [143]. Приготовленные таким образом катализаторы Ir(1,5-циклооктадиен)(Ph₃PO)₂·BF₄, Ir(1,5-циклооктадиен)(Bu₃PO)₂BF₄ и Ir(1,5-циклооктадиен)(*i*-PrPh₂PO)₂BF₄ использовались для введения дейтерия в PhSO₂NH₂ и метилфенилсульфоксид.

На примерах использования иридиевых катализаторов можно показать и детализировать специфику работы при введении изотопов водорода в органические соединения.

При получении меченого дейтерием НОСРСА (аналог GHB), который содержал связь C=C [144], необходимо было подобрать условия, при которых двойная связь сохранится:

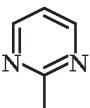
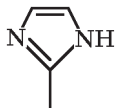
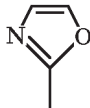
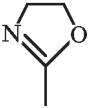
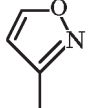
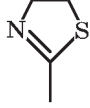
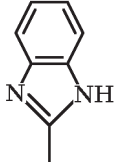
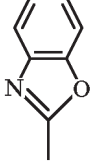
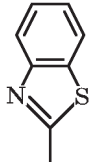


Аналог GHB (НОСРСА)

Известно, что при использовании газообразного водорода и иридиевых комплексов параллельно с изотопным обменом происходит гидрирование двойной связи. Поэтому, во-первых, дейтерий вводили не в НОСРСА, а в пропил-3-оксоциклопент-1-ен-карбоксилат, во-вторых, применяли разные катализаторы и растворители. В качестве катализаторов использовали катализаторы: гексафторфосфат (1,5-циклооктадиен)(пиридин)(трициклогексилфосфин)иридия(I), **a**, **d**, **e**; растворители: CH₂Cl₂, ТГФ, ДМФА, метанол, ацетон, ацетонитрил, нитрометан, хлороформ, CCl₄, этилацетат, ДМСО; вре-

Таблица 14. Зависимость эффективности изотопного обмена (% дейтерия, первое число) и выхода (второе число) от гетероциклического заместителя в соединении R-[2,6-²H]C₆H₅ в присутствии иридиевого катализатора. Условия: 0.086 моль вещества, 0.0043 моль [Ir], 1 мл CH₂Cl₂, 1 атм H₂, 25°C, 1 ч

Катализатор	Гетероциклический заместитель R									
	а	б	в	г	д	е	ж	з	и	
а	93; 96	89; 94	83; 99	92; 80	82; 89	86; 93	84; 88	90; 94	94; 99	
б	42; 93	73; 91	75; 94	79; 79	44; 80	95; 100	83; 89	82; 96	60; 93	
д	14; 96	70; 95	80; 94	91; 70	72; 98	89; 95	72; 82	80; 95	31; 95	

а	б	в	г	д	е	ж	з	и
								

мя реакции варьировали от 10 мин до 72 ч (схема 34).

При использовании катализатора **д** через 10 мин количество гидрированного продукта составляло

3%, через 20 мин – 10%, а через 60 мин – 39%. При использовании катализатора **а** в соответствующие промежутки времени количество гидрированного продукта составляло 0, 3, 7%. НОСРСА получали восстановлением кетона борогидридом натрия и щелочным гидролизом.

Влияние строения иридиевого катализатора на выход и эффективность изотопного обмена показано в работе, в которой вводили изотопы водорода с использованием катализаторов **а**, **б**, **д** не только в ароматические фармацевтические препараты (схема 35), но и в фармацевтические препараты, в состав которых входят гетероциклы (табл. 14) [145].

Как видно из приведенных данных (табл. 14), на одном и том же катализаторе выход и эффективность изотопного обмена изменяются у разных органических соединений в пределах 10%, в то время как на разных катализаторах эффективность изотопного обмена в одном и том же соединении может меняться на 60–80%.

Интересно, что при введении изотопов водорода в соединения при использовании катализатора **а**

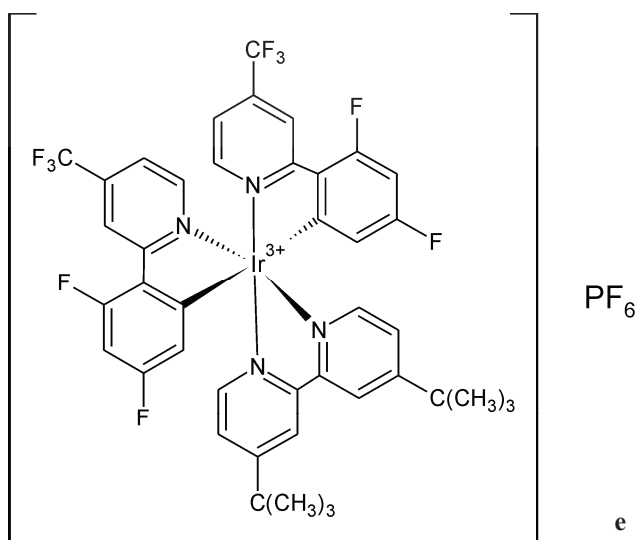
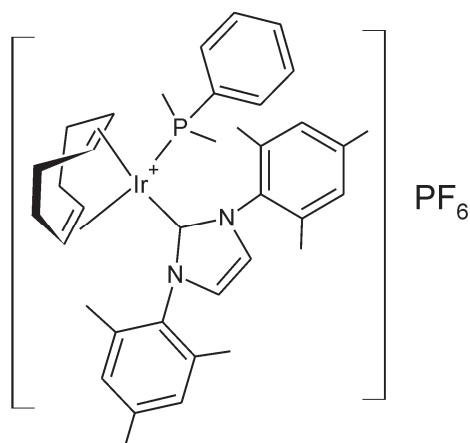


Схема 34. Структуры иридиевых катализаторов **д** и **е**.

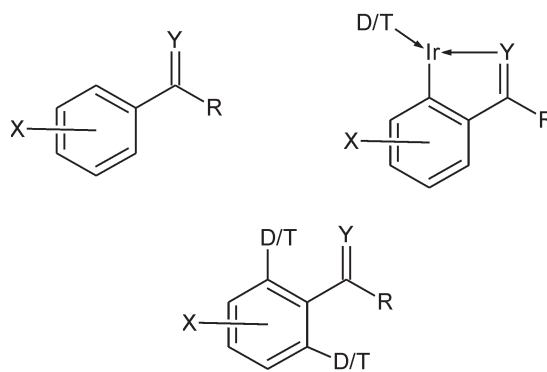
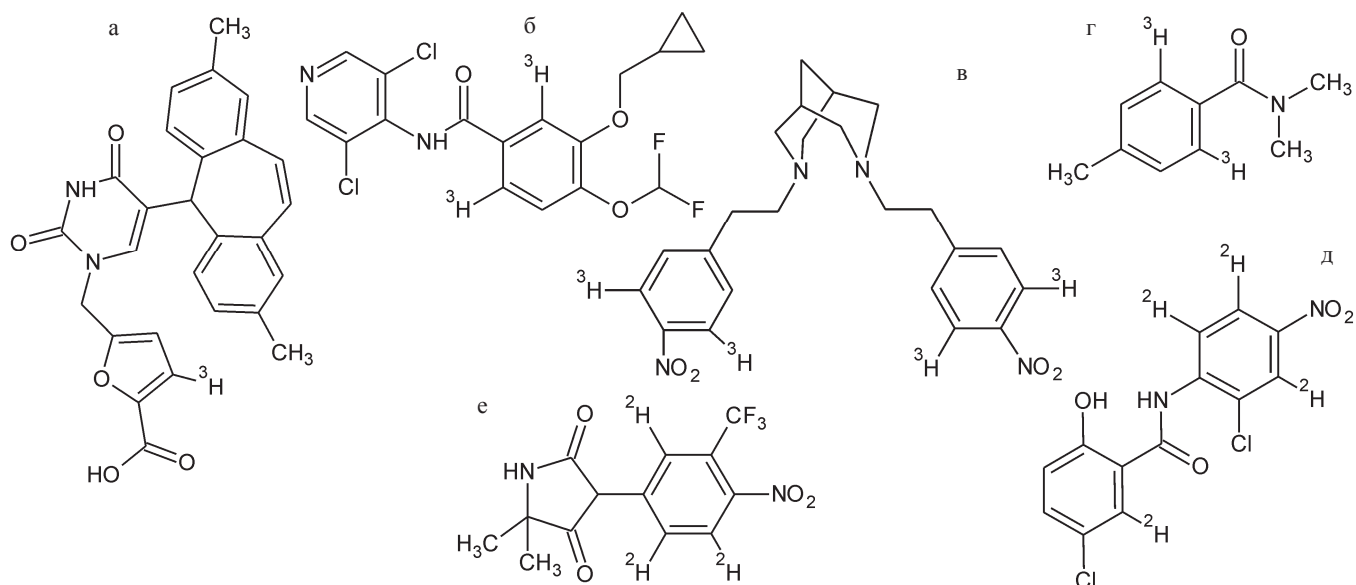


Схема 35. Предполагаемый механизм включения изотопа водорода в ароматические соединения.

Таблица 15. Изотопный обмен на иридиевых катализаторах

Соединение	Условия реакции
^a , 1.9 Ки/ммоль	DMФА, ³ H ₂ O, 70°C, 20 ч [2]
^б , 77.7 Ки/ммоль	³ H ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 16 ч [97]
^в , 79.4 Ки/ммоль	CH ₂ Cl ₂ , ³ H ₂ , 23°C, 18 ч [2]
г-е	Газообразный тритий или дейтерий, 23°C, 1–2 ч, CH ₂ Cl ₂ [139]



(1 атм ²H₂, 25°C, 1 ч) в дихлорметане и метаноле эффективность изотопного обмена сильно не изменяется (схема 36). Это указывает на то, что подвижные протоны растворителя в данных условиях проведения реакции практически не участвуют в процессе включения метки.

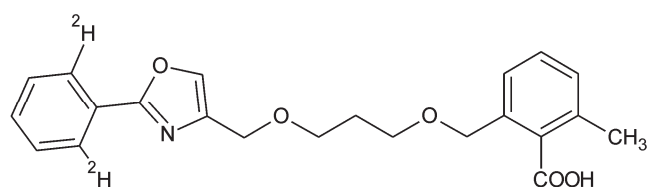
Влияние стерических факторов при использовании гомогенных иридиевых катализаторов можно проследить в работе, связанной с введением трития в ароматические альдегиды (схема 37) [146]. Реакцию вели в дихлорметане при перемешивании в атмосфере газообразного трития при комнатной температуре в течение 16 ч, используя в качестве катализатора гексафторфосфат (1,5-циклооктадиен)(пиридин)(трициклогексилфосфин)иридия(I). В этих условиях из 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзальдегида получен меченый препарат с молярной радиоактивностью 24 Ки/ммоль.

Как видно из схемы 37, на включение трития в ароматическое кольцо большое влияние оказывают стерические факторы. Если *o*- и *n*-положения в ароматическом кольце заняты, то метка включается только в формильную группу. Метильные группы уменьшили включение трития в ароматическое кольцо на 19%, а *tert*-бутильные заместители в ароматическом кольце привели к полному отсутствию метки в нем.

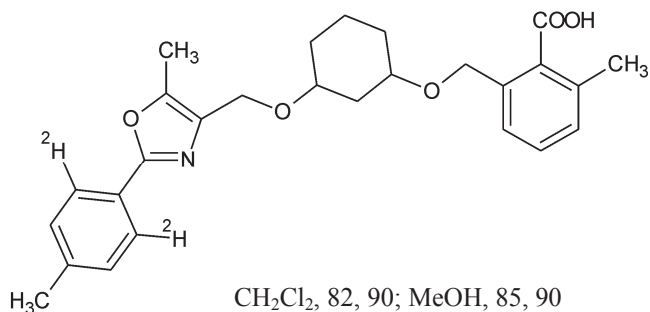
Если вещество устойчиво в условиях проведе-

ния подобных реакций (схема 38), то при более продолжительном выдерживании включение изотопов водорода может существенно возрасти [147]. При увеличении времени реакции с 1 до 6 сут включение дейтерия возросло примерно в два раза.

При введении трития в SCH Q реакцию прово-



CH₂Cl₂, 83, 95; MeOH, 80, 94



CH₂Cl₂, 82, 90; MeOH, 85, 90

Схема 36. Эффективность изотопного обмена (первое число, %) и выход (второе число, %) при использовании протонных и апротонных растворителей.

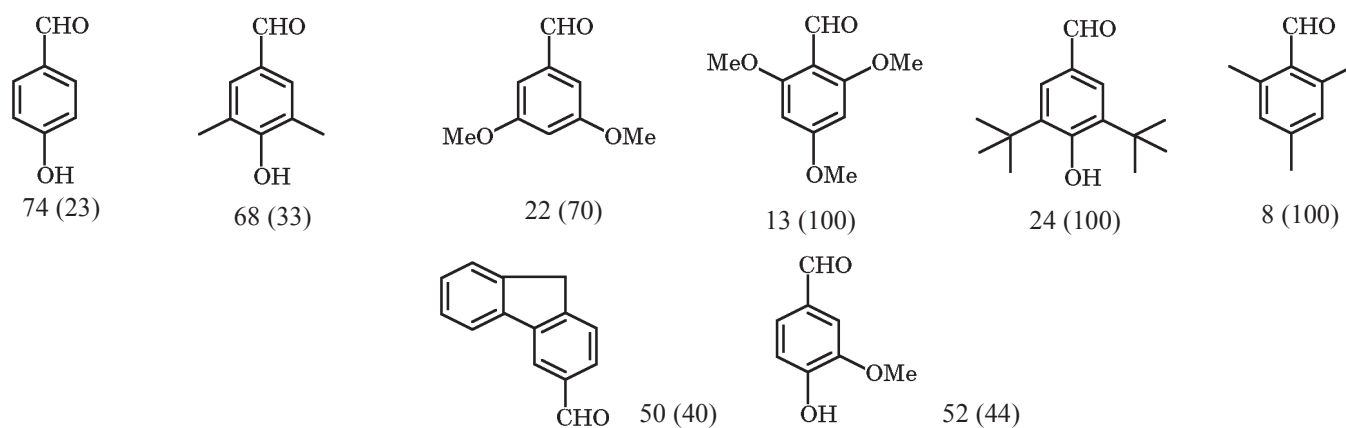


Схема 37. Влияние стерических факторов на распределение трития в молекулах ароматических альдегидов (первая цифра общая молярная радиоактивность, в скобках – часть метки в процентах, находящаяся в формильной группе).

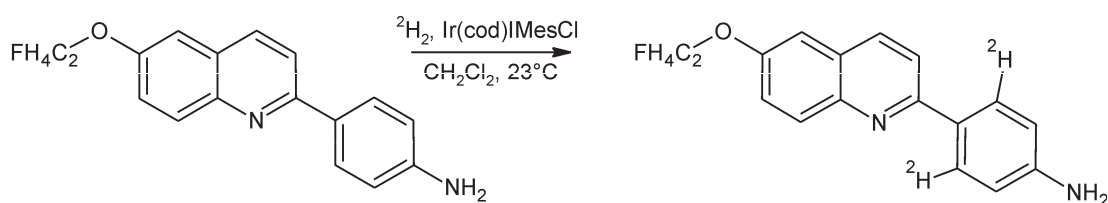


Схема 38. Включение дейтерия в ТНК-523 в зависимости от времени реакции (1 сут – 50%, 6 сут – >95%).

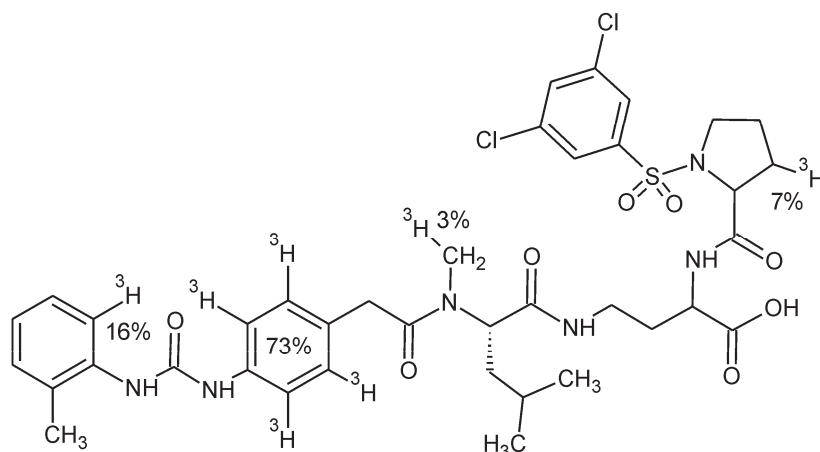


Схема 39. Строение SCH Q.

дили с метиловым эфиром SCH Q (3.7 мг) и эквивалентным количеством гексафторфосфата (1,5-циклооктадиен)(пиридин)(трициклогексилфосфин)иридия(I) (3.7 мг) в атмосфере 850 мКи газообразного трития при перемешивании в течение 16 ч. После омыления [³H]SCH Q (схема 39) имел молярную радиоактивность 20.5 Ки/ммоль [96].

При использовании (COD)IrPMe₂Ph(IMes)PF₆ удалось получить *трет*-бутил-*N*-[4-[[[(1*S*)-2-амино-1-[[4-(4-карбамоил[3(5)-³H]фенил)фенил]метил]-2-оксоэтил]карбамоил]тетрагидропиран-4-ил]карбамат (схема 40) с выходом 40% и молярной радиоактивностью 13.3 Ки/ммоль [115].

Этим методом удобно вводить тритий в соеди-

нения, которые имеют одну и ту же группу, определяющую места введения метки. Например, для более детального изучения метаболизма и фармакокинетических свойств AZD6642 и его производных, которые имеет хорошие перспективы в качестве лекарственных препаратов, необходимо было получить их меченные тритием аналоги [148] (схема 41). Так как в этих препаратах группа, определяющая распределение метки, была идентична, тритий включался при тех же углеродных атомах, что позволяло применять унифицированную методику при их использовании в биологических экспериментах.

Некоторые другие примеры введения изотопов

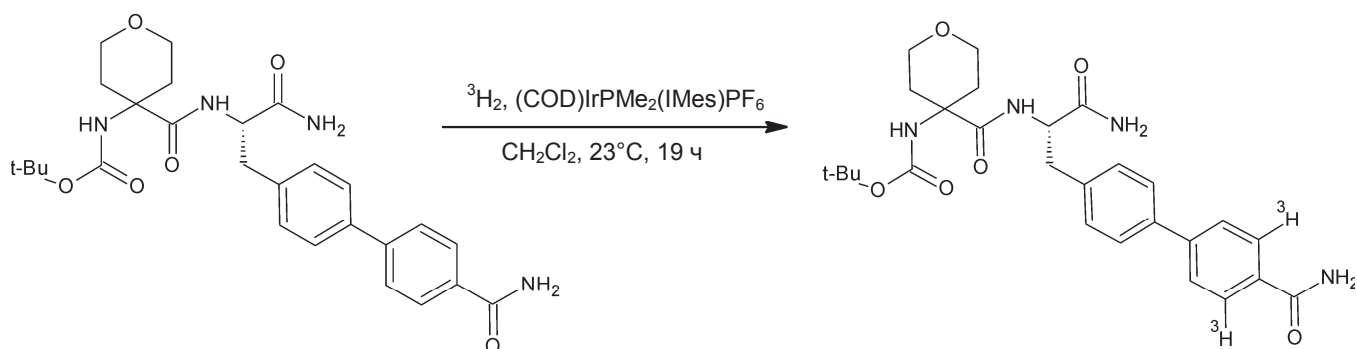
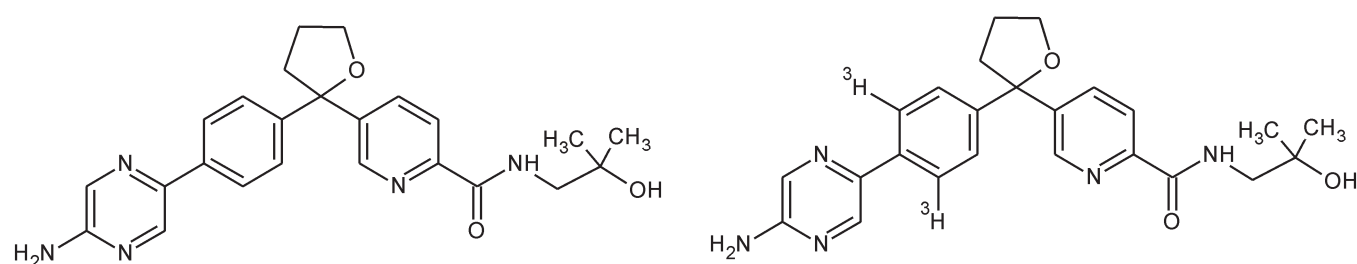
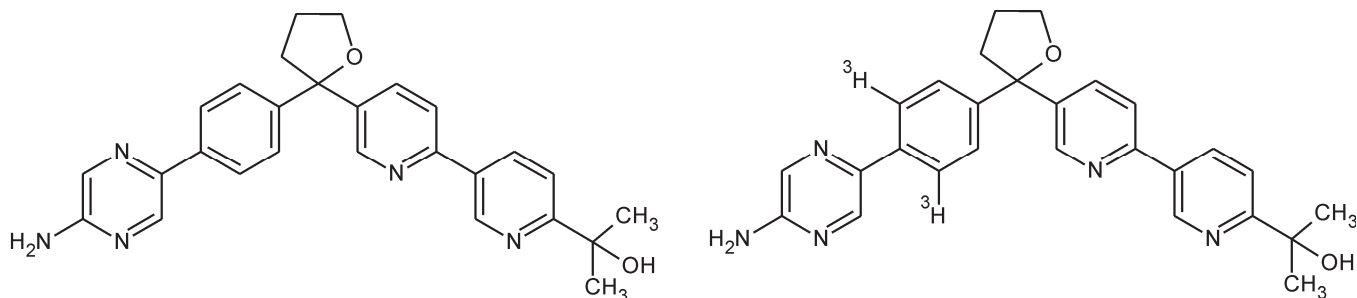


Схема 40. Условия реакции при введении трития в производное карбамоилдифенила.



$^3\text{H}_2$, катализатор **d**, AZD6642, CH_2Cl_2 , 23°C, 2 ч (выход 34%, 28.4 Ки/ммоль)



$^3\text{H}_2$, катализатор **d**, производное AZD6642, CH_2Cl_2 , 23°C, 3 ч (выход 51%, 32.4 Ки/ммоль)

Схема 41. Зависимость выхода и молярной радиоактивности AZD6642 от условий проведения реакции.

водорода с использованием иридиевых катализаторов приведены в табл. 15.

III.4. Использование гомогенных рутениевых катализаторов для получения меченых соединений

Для осуществления изотопного обмена можно использовать трифенилфосфиновые комплексы рутения [89] (схема 42).

В литературе приводятся различные методики синтеза гомогенных рутениевых катализаторов для восстановления кетонов и иминов [149, 150]. Можно получить такой катализатор, например, RuPVP при реакции поливинилпирролидона с хлоридом рутения.

При использовании $\text{Ru}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}_2$ метку ввели в

SCH 417690 (схема 43), который является мощным и селективным антагонистом рецептора CCR5 и считается перспективным для лечения ВИЧ-инфекций.

В случае использования асимметрических лигандов при конструировании рутениевых катализаторов становится возможным образование в вос-

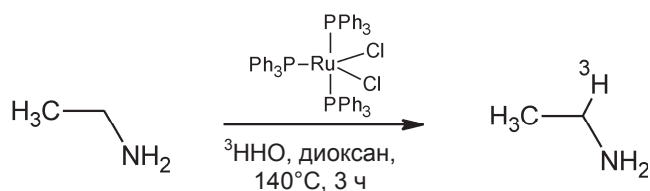


Схема 42.

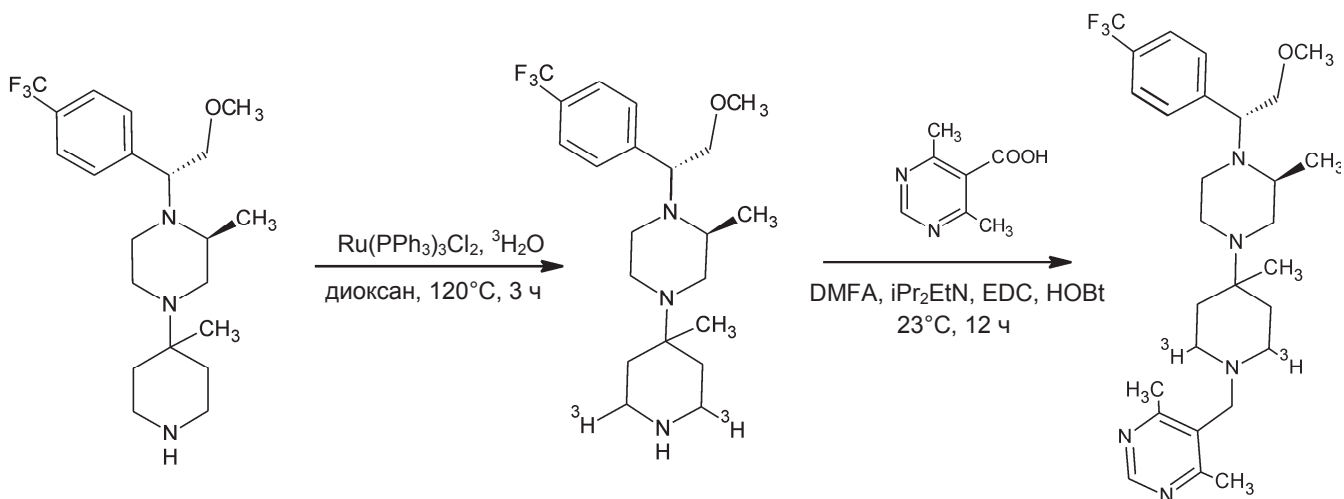


Схема 43. Синтез $[^3\text{H}]$ SCH 417690 с молярной радиоактивностью 16.4 Ки/ммоль. EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид; HOBT – 1-гидроксibenзотриазол.

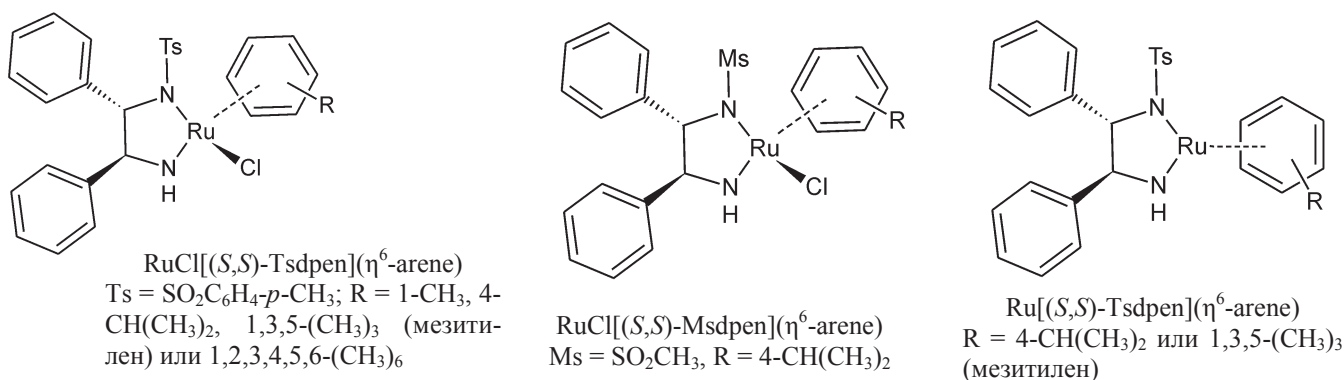


Схема 44. Рутениевые комплексы, используемые для асимметрического восстановления кетонов и иминов.

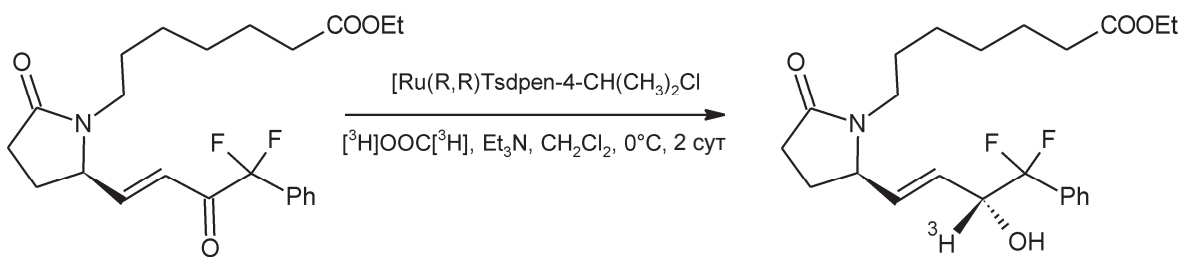


Схема 45. Синтез оптически активного аналога простагландина (выход 35%, 14.7 мКи/ммоль).

становленных соединениях оптически активных центров. Например, для этого использовали (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-дифенил-1,2-этанdiamин и (1*S*,2*S*)-(-)-1,2-дифенил-1,2-этанdiamин, в которых одна из аминогрупп связана с $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-CH}_3$ или SO_2CH_3 . В рутениевый комплекс также входил алкилзамещенный бензол (схема 44). При использовании данных катализаторов оказалось возможным получать оптически активные спирты [151–160] и амины [161–164] восстановлением соответствующих кетонов и иминов.

Источником водорода, за счет которого проис-

ходит восстановление кетонов и иминов, может служить не только $^3\text{H}_2\text{O}$, но и муравьиная кислота (схема 45) [38].

IV. Заключение

В обзоре приведены описанные в литературе механизмы включения изотопов водорода за счет изотопного обмена, гидрирования и дегалогенирования при использовании гетерогенных и гомогенных катализаторов, а также различных источников трития или дейтерия. Приведены современные представления о процессах, которые влияют на

эффективность введения изотопов водорода в органические соединения в присутствии гетерогенных и гомогенных катализаторов.

Показано, что источниками дейтерия и трития могут быть не только газообразные изотопы водорода и $^2\text{H}_2\text{O}$, $^3\text{H}_2\text{O}$, но и меченый диазометан, уксусная и муравьиная кислоты, $\text{R}_3\text{Si}^2\text{H}$ или $\text{R}_3\text{Si}^3\text{H}$, $^3\text{HCHO}$, $^3\text{HC}^3\text{HO}$, $^3\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$, $^3\text{HCOOCOCCH}_3$, $\text{C}^3\text{H}_3\text{NH}_2$, $\text{CH}_2^3\text{HCH}^3\text{NHNH}_2$, $^3\text{HN}=\text{N}^3\text{H}$, *N*-третиоацетоксифталиимид, препараты на основе тритидов металлов (алюмотритид лития, боротритид натрия и т.д.), а также иодистый метил и его производные [41].

Отмечено, что, как правило, при комнатной температуре и использовании растворителей изотопный обмен между изотопами водорода и большинством насыщенных органических соединений не приводит к получению меченых препаратов с молекулярными радиоактивностями, которые необходимы для изучения рецепции, и данные препараты могут применяться только в качестве маркеров. Если введение изотопов водорода реакциями, проводимыми в системе источник изотопа водорода–катализатор–раствор вещества, неэффективно, то задачу получения препаратов с высокой молярной радиоактивностью можно решить при использовании методик, исключающих применение растворителей.

К ранее предложенным механизмам [75] и моделям [165], за счет которых осуществлялись твердофазные реакции, добавлен тезис о том, что спилловер водорода предшествует спилловеру электронов, которые, как известно, способны в результате туннелирования перемещаться даже через слой изолятора [80]. В результате облегчается перенос катионов водорода с металла-катализатора на носитель.

Когда поток электронов и активированных частиц изотопов водорода достигает вещества, нанесенного на носитель, кластеры из сольватированных катионов водорода и электронов начинают образовываться и в пуле органического соединения. Разная способность сольватировать катионы водорода и электроны даже у близких по строению соединений является обоснованным объяснением существенных различий в эффективности включения изотопов водорода в эти соединения.

Приведены примеры получения меченых соединений изотопным обменом, гидрированием и дегалогенированием без и с использованием растворителей. Более высокие молярные радиоактивности получаются, если используется газообразный тритий.

Изотопный обмен с тритиевой водой эффективен, если используется около 100 Ки тритиевой воды с молярной радиоактивностью, близкой к максимально возможной величине (58 Ки/ммоль). Обычно даже при температурах выше 100°C и проведении реакции в течение нескольких суток оказывается возможным получение препарата примерно с молярной радиоактивностью 40–60% относительно молярной радиоактивности тритиевой воды.

Отмечены достижения последних лет при введении метки селективным гидрированием и дегалогенированием.

Наконец, сделана попытка привлечь особое внимание к использованию гомогенных катализаторов, применение которых позволяет получать изотопным обменом в очень мягких условиях меченые препараты с высоким содержанием изотопов водорода, а также использовать эти катализаторы для получения оптически активных соединений.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология и постгеномные технологии» и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

Список литературы

- [1] *Inis E. M., Elmore C. S., Nilsson G. N. et al. // Chem. Res. Toxicol. 2012. Vol. 25, N 3. P. 532–542.*
- [2] *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.*
- [3] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Пронина Т. С. и др. // Докл. АН. 2018. Т. 480, N 5. С. 551–554.*
- [4] *Lockley W. J. S., McEwen A., Cooke R. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2012. Vol. 55, N 7. P. 235–257.*
- [5] *Lin D.-L., Chang W.-T., Kuo T. L., Liu R. H. // J. Anal. Toxicol. 2000. Vol. 24, N 4. P. 275–280.*
- [6] *Atzrodt J., Derdau V. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 674–685.*
- [7] *Parkin G. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2007. Vol. 50, N 11–12. P. 1088–1114.*
- [8] *Heinekey D. M. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2007. Vol. 50, N 11–12. P. 1063–1071.*
- [9] *Quasdorf K. W., Hutters A. D., Lodewyk M. W. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134, N 3. P. 1396–1399.*
- [10] *Evans E. A. Tritium and Its Compounds. London: Butterworths. 1974. 822 p.*
- [11] *Hinz H. R., Harris N. J., Giovanella B. C. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1996. Vol. 38, N 8. P. 733–742.*
- [12] *Samonina-Kosicka J., Kanska M. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2013. Vol. 56, N 6. P. 317–320.*
- [13] *Jian Z., Ray T., Wu A., Jones L. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2012. Vol. 55, N 2. P. 84–87.*
- [14] *Kolbe A., Schneider B., Voigt B., Adam G. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1998. Vol. 41, N 2. P. 131–137.*

- [15] *Kanska M.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1988. Vol. 125, N 1. P. 183–188.
- [16] *McGeedy P., Croteau R.* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993. N 9. P. 774–776.
- [17] *Yavorsky P. M., Gorin E.* // J. Am. Chem. Soc. 1962. Vol. 84, N 6. P. 1071–1072.
- [18] *Werner T. F., Olsson L.-I.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 1987. Vol. 24, N 1. P. 29–39.
- [19] *Tanga M. J., Bupp J. E., Bradford W. W.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2001. Vol. 44, N 6. P. 405–411.
- [20] *Leppala E., Wahala K.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2004. Vol. 47, N 1. P. 25–30.
- [21] *Томас Дж., Лемберт Р.* Методы исследования катализаторов. М.: Мир, 1983. 304 с.
- [22] *Somorjai G. A.* // Adv. Catal. Res. 1977. Vol. 26, N 1. P. 1–68.
- [23] *Saito K., Nakamura A., Takey H., Wang B.* // J. Am. Chem. Soc. 1980. Vol. 112, N 1. P. 58–63.
- [24] *Myasoedov N. F., Sidorov G. V., Kramerov V. N., Mishin V. I.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 1999. Vol. 42, N 9. P. 859–866.
- [25] *Myasoedov N. F.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2007. Vol. 50, N 9–10. P. 831–847.
- [26] *Крамеров В. Н.* Каталитические методы введения тритиевой метки в стероидные гормоны: Дис. ... к.х.н. Л.: ГИПХ, 1987. 204 с.
- [27] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Радиохимия. 1998. Т. 40, N 1. С. 79–83.
- [28] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Потапова А. В., Мясоедов Н. Ф.* // Радиохимия. 1998. Т. 40, N 1. С. 70–74.
- [29] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Радиохимия. 1999. Т. 41, N 6. С. 531–532.
- [30] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Радиохимия. 1999. Т. 41, N 1. С. 82–85.
- [31] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Радиохимия. 2012. Т. 54, N 1. С. 75–81.
- [32] *Shevchenko V. P., Nagaev I. Yu., Myasoedov N. F., Susan A.* Sixth Int. Symp. «The Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labeled Compounds (ISSAIIIC6)»: Abstracts. Philadelphia, Pennsylvania, 1997. P. 73.
- [33] *Hanzlik R. P., Wiley R. A., Gillesse T. J.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 1979. Vol. 16, N 4. P. 523–529.
- [34] *Magatti C. V., Hesk D., Lauzon M. J. et al.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 1998. Vol. 41, N 8. P. 731–739.
- [35] *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.
- [36] *Kessar S. V.* // Pure Appl. Chem. 1990. Vol. 62, N 7. P. 1397–1400.
- [37] *Brook A. G.* // Acc. Chem. Res. 1974. Vol. 7, N 3. P. 77–84.
- [38] *Arns S., Moreau A., Young R. N.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 4. P. 205–207.
- [39] *Andres H.* // Seventh Int. Symp. «The Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labelled Compounds»: Abstracts. Dresden (Germany), 2000. P. 29.
- [40] *Hong Y., Bonacorsi S. J. jr., Tian Y. et al.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2008. Vol. 51, N 2. P. 113–117.
- [41] *Voges R., Heys J. R., Moenius T.* Preparation of Compounds Labeled with Tritium and Carbon-14. Wiley, 2009. 682 p.
- [42] *Bartok M., Czombos J.* Stereochemistry of Heterogeneous Metal Catalysis. Chichester: Wiley, 1985. 632 p.
- [43] *Sedlacek J., Wells P. B.* // Adv. Catal. 1973. Vol. 23, N 1. P. 123–155.
- [44] *Июффе И. И., Решетов В. А., Добротворский А. М.* Гетерогенный катализ. Л.: Химия, 1985. 224 с.
- [45] *Баландин А. А.* Современное состояние теории гетерогенного катализа. М.: Наука, 1968. 202 с.
- [46] *Pichat L.* // The Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds: Proc. Second Int. Symp. / Ed. R. R. Muccino. Kansas City, MO, 1985. P. 133–138.
- [47] *Сокольский Д. В.* Оптимальные катализаторы гидрирования в растворах. Алма-Ата: Наука КазССР. 1970. 289 с.
- [48] *Сокольский Д. В.* Гидрирование в растворах. Алма-Ата: Наука, 1979. 364 с.
- [49] *Шопов Д., Андреев А.* Химическая связь при адсорбции и катализе. I. Металлы. София: Изд-во Болг. АН, 1975. 365 с.
- [50] *Попова Н. М., Бабенкова Л. В., Савельева Г. А.* Адсорбция и взаимосвязь простейших газов с металлами VIII группы. Алма-Ата: Наука, 1979. 352 с.
- [51] *Charlot M.-F., Kahn O.* // Surf. Sci. 1979. Vol. 81, N 1. P. 90–108.
- [52] *Lauher J. W.* // J. Am. Chem. Soc. 1979. Vol. 101, N 10. P. 2604–2607.
- [53] *Гельд П. В., Рябов Р. А.* Водород в металлах. М.: Металлургия, 1974. 384 с.
- [54] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Хим.-фарм. журн. 1999. Т. 33, N 6. С. 14–27.
- [55] *Shevchenko V. P., Myasoedov N. F.* // Isotopes in the Physical and Biochemical Sciences. Vol. 1: Labelled Compounds. Part A / Eds E. Buncler, J. R. Jones. New York: Elsevier, 1987. P. 237–287.
- [56] *Shevchenko V. P., Myasoedov N. F.* // Isotopes in the Physical and Biochemical Sciences. Vol. 1: Labelled Compounds. Part B / Eds E. Buncler, J. R. Jones. New York: Elsevier, 1991. P. 179–231.
- [57] *Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф., Безуглов В. В., Бергельсон Л. Д.* // Химия природ. соединений. 1980. N 2. С. 148–157.
- [58] *Садовская В. Л., Ракитин Л. Ю., Гришина И. И. и др.* // Биоорг. химия. 1990. Т. 16, N 10. С. 1407–1412.
- [59] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Успехи химии. 1999. Т. 68, N 10. С. 944–966.
- [60] *Маквиллин Ф. Дж.* Гомогенное гидрирование в органической химии. М.: Химия, 1980. 161 с.
- [61] *Калинин В. Н., Мельник О. А., Сахарова А. А. и др.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1985. N 11. С. 2442–2447.
- [62] *Lockley W. J. S.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 5–6. P. 227–230.
- [63] *Zaera F.* // Catal. Lett. 2003. Vol. 91, N 1–2. P. 1–10.
- [64] *Brandt B., Fischer J.-H., Ludwig W. et al.* // J. Phys. Chem. C. 2008. Vol. 112, N 30. P. 11408–11420.
- [65] *Doyle A. M., Shaikhudinov Sh. K., Freund H.-J.* // J. Catal. 2004. Vol. 223. P. 444–453.
- [66] *Brundish D. E., Combe M. G., Wade R.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 1983. Vol. 20, N 7. P. 869–886.
- [67] *Long M. A., Morimoto H., Williams P. G.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 1995. Vol. 36, N 11. P. 1037–1049.
- [68] *Chappelle M. R., Morgan A. D.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2004. Vol. 47, N 5. P. 317.
- [69] *Petros R. A., Shah J.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2014. Vol. 57, N 1. P. 53–56.
- [70] *Нагаев И. Ю., Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф.* // Радиохимия. 1999. Т. 41, N 4. С. 289–299.
- [71] *Шевченко В. П.* Синтез и исследование изотопномодифицированных липидов и их аналогов: Автореф. дис. ... д.х.н. М.: ИМГ РАН, 1992. 49 с.
- [72] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Радиохимия. 1993. Т. 35, N 4. С. 106–109.
- [73] *Шевченко В. П., Фараджева С. В., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Радиохимия. 1998. Т. 40, N 1. С. 84–88.

- [74] Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Потапова А. В., Мясоедов Н. Ф. // Радиохимия. 1995. Т. 37, N 3. С. 265–269.
- [75] Розанов В. В., Крылов О. В. // Успехи химии. 1997. Т. 66, N 2. С. 117–130.
- [76] Prins R. // Chem. Rev. 2012. Vol. 112, N 5. P. 2714–2738.
- [77] Prins R., Palfi V. K., Reiher M. // J. Phys. Chem. C. 2012. Vol. 116, N 27. P. 14274–14283.
- [78] Bell R. P. The Tunnel Effect in Chemistry. London; New York: Chapman and Hall, 1980. 222 p.
- [79] Compton R. G. Electron Tunneling in Chemistry: Vol. 30 of Comprehensive Chemical Kinetics. New York: Elsevier, 1989. 374 p.
- [80] Prasittichai C., Avila J. R., Farha O. K., Hupp J. T. // J. Am. Chem. Soc. 2013. Vol. 135, N 44. P. 16328–16331.
- [81] De Keczer S. A., Lane T. S., Voronin T., Masjedizadeh M. R. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2005. Vol. 48, N 14. P. 1013–1023.
- [82] Archer W. J., Cook R., Taylor R. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 1983. N 6. P. 813–819.
- [83] Ciszewska G., Pfefferkorn H., Tang Y. S. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1997. Vol. 39, N 8. P. 651–668.
- [84] Henot F., Thellend A., Pillon F. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1996. Vol. 38, N 6. P. 579–583.
- [85] Scheiget J., Berthelette C., Li C., Zamboni R. J. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2004. Vol. 47, N 12. P. 881–889.
- [86] Pajak M., Kanska M. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2006. Vol. 49, N 12. P. 1061–1067.
- [87] Борисов Ю. А., Золотарев Ю. А. // ЖФХ. 2002. Т. 76. С. 734–738.
- [88] Somorjai G. A. Chemistry in Two Dimensions. Surfaces. Ithaca: Cornell Univ. Press, 1981. 575 p.
- [89] Lockley W. J. S., Hesk D. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 704–715.
- [90] Sajiki H., Hattori K., Aoki F. et al. // Synlett. 2002. Vol. 2002, N 7. P. 1149–1151.
- [91] Sajiki H., Aoki F., Esaki H. et al. // Org. Lett. 2004. Vol. 6, N 9. P. 1485–1487.
- [92] Esaki H., Ito N., Sakai Sh. et al. // Tetrahedron. 2006. Vol. 62, N 47. P. 10954–10961.
- [93] Maegawa T., Fujiwara Y., Inagaki Y. et al. // Angew. Chem. Int. Ed. 2008. Vol. 47, N 29. P. 5394–5397.
- [94] Heys J. R. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 716–721.
- [95] Hesk D., Borges S., Dumpit R. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2015. Vol. 58, N 2. P. 36–41.
- [96] Hesk D., Lavey C. F., McNamara P. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 722–730.
- [97] Filer C. N. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 739–744.
- [98] Modutlwa N., Maegawa T., Monguchi Y., Sajiki H. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 686–692.
- [99] Некрасова Ю. Н., Золотарев Ю. А., Наволоцкая Е. В. // Биохимия. 2011. Т. 76, N 12. С. 1659–1664.
- [100] Rhee S.-W., Ryan K. J., Tanga M. J. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2011. Vol. 54, N 7. P. 367–370.
- [101] Filer C. N. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2017. Vol. 60, N 2. P. 96–109.
- [102] Мясоедов Н. Ф. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1993. Vol. 33, N 5. P. 391–401.
- [103] Shevchenko V. P., Мясоедов Н. Ф. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1982. Vol. 19, N 1. P. 95–109.
- [104] Шевченко В. П., Мясоедов Н. Ф., Бергельсон Л. Д. // Биоорганическая химия. 1979. Т. 5, N 5. С. 730–734.
- [105] Shevchenko V. P., Nagayev I. Yu., Мясоедов Н. Ф. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1989. Vol. 27, N 10. P. 1195–1214.
- [106] Huda A. P. J. Tritium Labelling of Phospholipids Applied in Lecithin Aggregates. Univ. of Copenhagen, Faculty of Life Sciences, 2009.
- [107] Ho J. Z., Zhang A. S., Tang Y. S. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 5–6. P. 433–435.
- [108] Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф. и др. // Радиохимия. 2000. Т. 42, N 2. С. 176–179.
- [109] Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Потапова А. В., Мясоедов Н. Ф. // Радиохимия. 1994. Т. 36, N 5. С. 445–449.
- [110] Вейганд–Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия. 1968. 944 с.
- [111] Andre T., Ullberg S. // J. Am. Chem. Soc. 1957. Vol. 79, N 2. P. 494–495.
- [112] Gut M., Uskovic M. // J. Org. Chem. 1962. Vol. 25, N 5. P. 792–796.
- [113] Elbert T., Patil M. R., Marek A. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2017. Vol. 60, N 3. P. 176–182.
- [114] Marek A., Klepetarova B., Elbert T. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71, N 29. P. 4874–4882.
- [115] Allen P., Bragg R. A., Caffrey M. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2017. Vol. 60, N 2. P. 124–129.
- [116] Hickey M. J., Allen P. H., Caffrey M. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 11. P. 432–438.
- [117] Bertrand R., Hamp I., Bronstrup M. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 14. P. 604–610.
- [118] Tang Y. S., Liu W., Braun M. P., Ho J. Z. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 5–6. P. 441–442.
- [119] Christensen J., Natt F., Hunziker J. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2012. Vol. 55, N 6. P. 189–196.
- [120] Rauh J. J., Lahm G. P., Pahutski T. F. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 1. P. 51–52.
- [121] Malmquist J., Bernlind A., Johansson M. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2012. Vol. 55, N 10. P. 393–399.
- [122] Lamb P. B., McElhinny C. J., Sninski T. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2009. Vol. 52, N 11. P. 457–462.
- [123] Allen P., Coissard V., Wilkinson D. J. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2009. Vol. 52, N 6. P. 214–215.
- [124] Damont A., Garcia-Argote S., Buisson D.-A. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2015. Vol. 58, N 1. P. 1–6.
- [125] Postolache C., Matei L. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 5–6. P. 459–461.
- [126] Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф. // Радиохимия. 2002. Т. 44, N 4. С. 346–348.
- [127] Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф. и др. // Биоорганическая химия. 2002. Т. 28, N 3. С. 258–260.
- [128] Bragg R. A., Bushby N., Ericsson C. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 11. P. 454–461.
- [129] Boykin D. W. jr., Patel A. R., Lutz R. E. // J. Med. Chem. 1968. Vol. 11, N 2. P. 273–277.
- [130] Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф. // Радиохимия. 2002. Т. 44, N 1. С. 72–77.
- [131] Cerny B., Jegorov A., Polivkova J. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 1998. Vol. 41, N 4. P. 267–272.
- [132] Tang Y. S., Ho J. Z. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 5–6. P. 437–440.
- [133] Lavey C. F., Hesk D., Borges S. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 5–6. P. 368–371.
- [134] Shu A. Y. L., Heys J. R. // Proc. Sixth Int. Symp. «The Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labeled Compounds (ISSAIIIC6)» / Eds J. R. Heys, D. G. Melillo. Philadelphia, Pennsylvania, 1997. P. 223–226.
- [135] Devlin J., Kerr W. J., Lindsay D. M. et al. // Molecules. 2015. Vol. 20, N 7. P. 11676–11698.
- [136] Kerr W. J., Reid M., Tuttle T. // ACS Catal. 2015. Vol. 5, N 1. P. 402–410.
- [137] Kerr W. J., Mudd R. J., Owens P. K. et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 14. P. 601–603.

- [138] *Lockley W. J. S.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 668–673.
- [139] *Nilsson G. N., Kerr W. J.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 662–667.
- [140] *Simonsson R., Stenhagen G., Ericsson C., Elmore C. S.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2013. Vol. 56, N 6. P. 334–337.
- [141] *Brown J. A., Cochrane A. R., Irvine S. et al.* // Adv. Synth. Catal. 2014. Vol. 356, N 17. P. 3551–3562.
- [142] *Parmentier M., Hartung T., Pfaltz A., Muri D.* // Chem. Eur. J. 2014. Vol. 20, N 36. P. 11496–11504.
- [143] *Herbert J. M.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 658–661.
- [144] *Marek A., Pedersen M. H. F., Vogensen S. B. et al.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 12. P. 476–483.
- [145] *Atzrodt J., Derdau V., Kerr W. J. et al.* // Tetrahedron. 2015. Vol. 71, N 13. P. 1924–1929.
- [146] *Chappelle M. R., Hawes C. R.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2010. Vol. 53, N 11–12. P. 745–751.
- [147] *Neumann K. T., Lindhardt A. T., Bang-Andersen B., Skrydstrup T.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2017. Vol. 60, N 1. P. 30–35.
- [148] *Lindelof A., Ericsson C., Simonsson R. et al.* // J. Label. Compd. Radiopharm. 2016. Vol. 59, N 9. P. 340–345.
- [149] *Pieters G., Taglang C., Bonnefille E. et al.* // Angew. Chem. 2014. Bd 126, Hf. 1. S. 234–238.
- [150] *Nath B. K., Ganguli J. N.* // Asian J. Sci. Technol. 2014. Vol. 5, N 3. P. 238–240.
- [151] *Haack K.-J., Hashiguchi S., Fujii A. et al.* // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997. Vol. 36. P. 285–288.
- [152] *Yamakawa M., Ito H., Noyori R.* // J. Am. Chem. Soc. 2000. Vol. 122, N 7. P. 1466–1478.
- [153] *Murata K., Okano K., Miyagi M. et al.* // Org. Lett. 1999. Vol. 1, N 7. P. 1119–1121.
- [154] *Hashiguchi S., Fujii A., Haack K.-J. et al.* // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997. Vol. 36. P. 288–290.
- [155] *Kanada R. M., Ogasawara K.* // Chem. Commun. 1998. N 16. P. 1755–1756.
- [156] *Hashiguchi S., Fujii A., Takehara J. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 1995. Vol. 117, N 28. P. 7562–7563.
- [157] *Fujii A., Hashiguchi S., Uematsu N. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 1996. Vol. 118, N 10. P. 2521–2522.
- [158] *Matsumura K., Hashiguchi S., Ikariya T., Noyori R.* // J. Am. Chem. Soc. 1997. Vol. 119, N 37. P. 8738–8739.
- [159] *Okano K., Murata K., Ikariya T.* // Tetrahedron Lett. 2000. Vol. 41, N 48. P. 9277–9280.
- [160] *Koike T., Murata K., Ikariya T.* // Org. Lett. 2000. Vol. 2, N 24. P. 3833–3836.
- [161] *Noyori R., Hashiguchi S.* // Acc. Chem. Res. 1997. Vol. 30, N 2. P. 97–102.
- [162] *Palmer M. J., Wills M.* // Tetrahedron: Asymmetry. 1999. Vol. 10, N 11. P. 2045–2061.
- [163] *Uematsu N., Fujii A., Hashiguchi S. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 1996. Vol. 118, N 20. P. 4916–4917.
- [164] *Soni R., Cheung F. K., Clarkson G. C. et al.* // Org. Biomol. Chem. 2011. N 9. P. 3290–3294.
- [165] *Шевченко В. П., Нагаев И. Ю., Мясоедов Н. Ф.* // Успехи химии. 2003. Т. 72, N 5. С. 471–497.