

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

---

На правах рукописи

ЗУБЕНКО АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА

**СИНТЕЗ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА БЕНЗО- И  
ПИРИДИНАЗАКРАУН-СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва – 2018**

Работа выполнена в лаборатории Фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

**Научный руководитель:**

**Федорова Ольга Анатольевна**

доктор химических наук, профессор,  
заведующая лабораторией Фотоактивных  
супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН

**Официальные оппоненты:**

**Мамардашвили Нугзар Жораевич**

доктор химических наук, профессор,  
заведующий лабораторией Координационной  
химии макроциклических соединений  
Института химии растворов им. Г.А. Крестова  
Российской академии наук

**Аверин Алексей Дмитриевич**

доктор химических наук, ведущий научный  
сотрудник кафедры органической химии  
химического факультета Московского  
государственного университета им. М.В.  
Ломоносова

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт органического  
синтеза им. И.Я. Постовского Уральского  
отделения Российской академии наук (ИОС  
УрО РАН)

Защита состоится «28» февраля 2019 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат диссертации разослан «    » января 2018.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 002.250.01  
кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Синтез и исследование свойств новых комплексонов, способных эффективно связывать катионы металлов, является крайне актуальной задачей, имеющей как фундаментальное, так и практическое значение. Комплексоны широко применяются во многих областях науки и техники, начиная от аналитической химии и заканчивая лекарственными препаратами. Бифункциональные комплексоны позволяют расширить возможности практического применения, поскольку благодаря наличию дополнительной реакционноспособной группы, не участвующей в координации катиона, появляется возможность вводить комплексон в состав различных конъюгатов за счет его ковалентного связывания, например, с красителями, полимерами, наночастицами, биомолекулами и т.д., тем самым приводя к созданию более эффективных флуоресцентных хемосенсоров, селективных сорбентов, диагностических и терапевтических средств. Важной задачей в данной области является получение комплексонов, демонстрирующих высокую селективность комплексообразования, быстрый процесс связывания катиона металла, мягкие условия получения комплексов, высокие константы устойчивости, кинетическую инертность комплексов, особенно в биологической среде.

Интерес к комплексонам для катионов тяжелых металлов и радионуклидов в значительной степени обусловлен развитием методов и инструментов использования данных металлов в медицине и смежных отраслях. Они используются в хелатотерапии, в качестве контрастных агентов для МРТ, как диагностические и терапевтические радиофармпрепараты. В настоящее время основное внимание ученых направлено на модификацию и исследование широко известного макроцикла циклена, его аналогов и производных. 1,4,7,10-Тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (ДОТА) исследуется наиболее интенсивно, поскольку образует термодинамически и кинетически устойчивые комплексы. Однако ДОТА имеет и ряд недостатков, в частности, низкую скорость комплексообразования, требующую длительного времени и повышенных температур для связывания катиона. Ациклические комплексоны, такие как диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА), несмотря на преимущество быстрого комплексообразования, образуют термодинамически менее прочные комплексы, которые оказываются нестабильными в биологических средах и быстро диссоциируют. Как в случае с макроциклическим лигандом ДОТА, так и с ациклическим ДТПА существует проблема создания их бифункциональных производных, заключающаяся в значительном усложнении и многостадийности синтеза, который часто затрагивает одну из координирующих групп, что приводит к уменьшению прочности комплексов. Все это является существенными недостатками, значительно ограничивающими область возможного практического применения. В связи с этим разработка новых бифункциональных комплексонов, обладающих оптимальными характеристиками для их практического применения, является крайне актуальной задачей.

**Цель работы.** Целью данной работы является создание высокоэффективных комплексонов на основе азакраун-соединений, способных связывать катионы тяжелых металлов в водных растворах и которые могут быть введены за счет наличия дополнительной функциональной группы в состав более сложных систем. Изучение их комплексообразующих свойств с использованием ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, потенциометрического титрования позволит выявить зависимость «структура – свойства». Идея работы заключается в получении азамacroциклических комплексонов, имеющих в своем составе ароматический фрагмент. Его наличие придает жесткость структуре, обеспечивающую открытую предорганизованную полость лиганда для эффективного и быстрого комплексообразования. В такой структуре можно варьировать размер макроцикла и вводить дополнительные хелатирующие группы, увеличивающие устойчивость

комплексов. Кроме того, ароматический фрагмент удобен для введения функциональных групп для дальнейшего использования комплексона в синтезе более сложных систем.

**Научная новизна.** Изучены два подхода к синтезу бензо- и пиридиназакраун-соединений, определены достоинства и недостатки обоих методов, что позволило выявить наиболее эффективный.

Разработаны методы введения хелатирующих групп в макроцикл и различных функциональных групп в ароматический фрагмент.

Впервые изучено комплексообразование амидных азакраун-соединений и установлена зависимость их комплексообразующих свойств от структуры.

Показано, что бензо- и пиридинкраун-соединения благодаря структурной предорганизации способны к быстрому связыванию катионов тяжелых металлов в водных растворах с образованием устойчивых комплексов.

Впервые предложены эффективные комплексоны на основе пиридин-содержащих амидных азакраун-соединений для катионов  $\text{Bi}^{3+}$ , радиоактивные изотопы которого имеют высокий потенциал радиофармакологического применения.

**Практическая ценность.** Предложены подходы к получению карбоксильных, пиридинных и пиколинатных хелатных производных азакраун-соединений, которые показали хорошую комплексообразующую способность к связыванию катионов тяжелых металлов.

Синтезированные бифункциональные производные, содержащие нитро, сложноэфирные, карбоксильные, пропаргильные, гидроксильные и азидные группы в ароматическом фрагменте, являются удобными компонентами для создания конъюгатов с различными молекулами для практического применения.

Определены структурные факторы, влияющие на устойчивость комплексов азакраун-соединений, позволяющие разработать комплексон для различных катионов металлов с оптимальным строением.

Показана перспективность одного из полученных пиридинсодержащих азакраун-соединений для применения в качестве бифункционального комплексона для радиофармпрепаратов с  $^{213}\text{Bi}$ .

**Личный вклад автора.** Автор диссертации участвовал в анализе литературных данных, обсуждении задач, решаемых в диссертационной работе, подготовке и проведении экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, интерпретации полученных результатов и их обобщении, формулировке основных научных выводов, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 14-03-31932, 15-03-04695, 15-03-04705, 16-33-00617, 16-53-12042, 18-33-20152, РФФИ № 16-13-10226, 18-73-10035.

Автор выражает особую благодарность д.х.н. Федорову Ю.В., к.х.н. Ощепкову М.С., к.х.н. Егоровой Б.В., д.х.н. Калмыкову С.Н., д.х.н. Нелюбиной Ю.В., к.х.н. Архипову Д.Е., Карноуховой В.А., д.х.н. Перегудову А.С., к.х.н. Шепелю Н.Э. за участие в постановке экспериментов и обсуждении полученных результатов на разных этапах работы.

**Апробация работы.** По материалам диссертации опубликовано 10 статей, 3 в журналах, рекомендованных ВАК, 7 в журнале РИНЦ. Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров (Москва, Россия, 2018); Первый международный форум онкологии и радиологии (Москва, Россия, 2018); International Symposium on Metal Complexes (ISMEC 2017, ISMEC 2018) (Дижон, Франция, 2017, Флоренция, Италия, 2018); XI Конкурс проектов молодых ученых (Москва, Россия, 2017); 8th International IUPAC Symposium «Macro- and Supramolecular Architectures and Materials» (МAM-17) (Сочи, Россия, 2017); The Fourth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing» (Москва, Россия, 2017); VIIIth International Symposium «Design and Synthesis of Supramolecular Architectures» IInd Youth

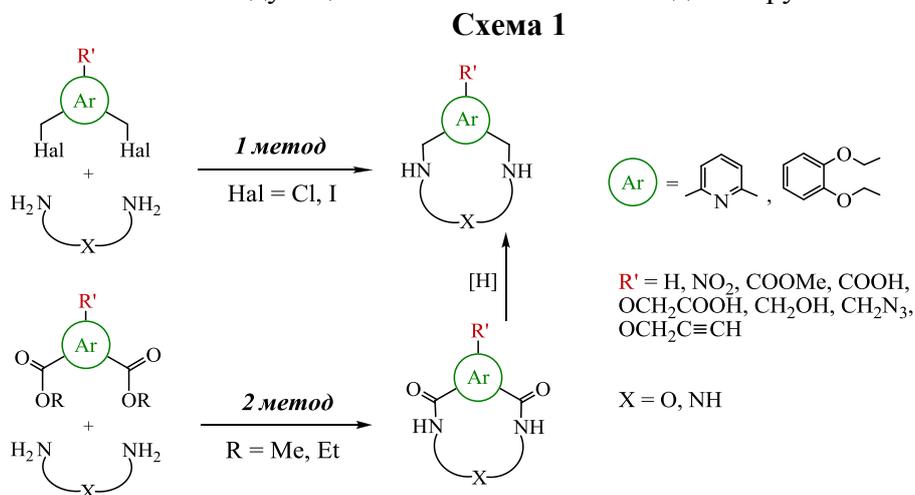
School on Supramolecular and Coordination Chemistry (Казань, Россия, 2016); Зимняя конференция молодых ученых по органической химии (WSOC-2016) (Красновидово, Россия, 2016); Международный Конгресс «KOST-2015» (Москва, Россия, 2015); VI и VII Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (Туапсе, Россия, 2016, 2018); IV Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела» (Туапсе, Россия, 2015); Студенческая стендовая сессия «Начинающий учёный» (Москва, 2013, 2014, 2015); XX, XXI, XXII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, Россия, 2013, 2014, 2015); Workshop «Organic photovoltaics- from molecules to solar cells» (Белосток, Польша, 2014); X Региональная студенческая научная конференция с международным участием «Фундаментальные науки – специалисту нового века» (Иваново, Россия, 2014); Московская научно-практическая конференция «Студенческая наука» (Москва, Россия, 2014); VI Молодежная Конференция ИОХ РАН (Москва, Россия, 2014); IX, X, XII, XIII, XIV Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, Россия, 2013, 2014, 2016, 2017, 2018).

**Структура работы.** Диссертационная работа общим объемом 173 страницы состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов и содержит 59 схем, 28 таблиц и 46 рисунков. Список литературы включает 320 наименований.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

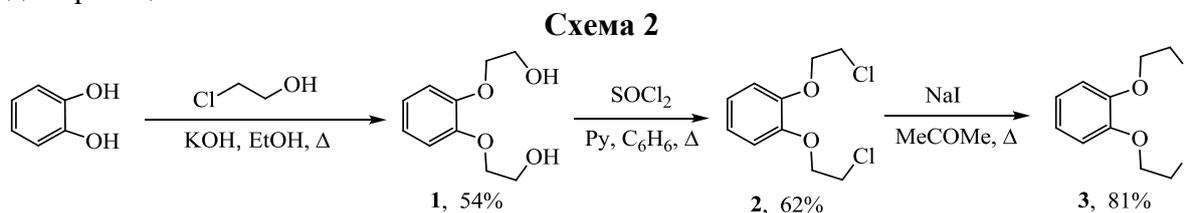
### 1. Синтез азакраун-соединений

В данной работе рассматриваются два подхода к синтезу азакраун-соединений (Схема 1). Первый метод основан на реакции макроциклизации между дигалогенидами и аминами. Второй метод двухстадийный и состоит из макроциклизации между сложными диэфирами и аминами с последующим восстановлением амидных групп.

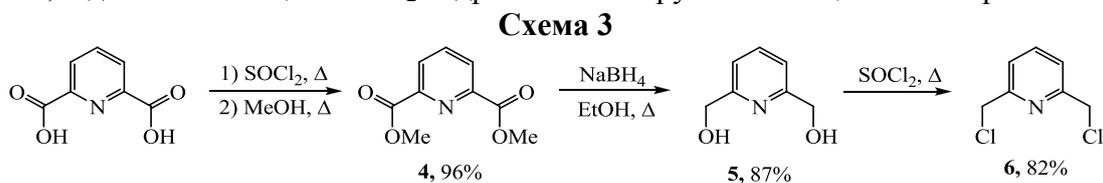


#### 1.1. Синтез азакраун-соединений из дигалогенидов и аминов – 1 метод

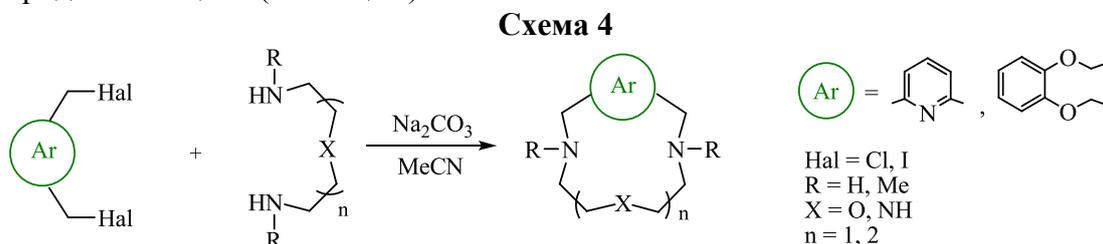
Диодид **3**, необходимый для синтеза бензоазакраун-соединений, получали из пирокатехина (Схема 2), который алкилировали 2-хлорэтанолом по реакции Вильямсона. OH-группы спирта **1** замещали на хлор при взаимодействии с тионилхлоридом, а затем на йод по реакции Финкельштейна.



Для синтеза пиридинсодержащих азакраун-соединений по первому методу использовали 2,6-бис(хлорметил)пиридин **6**. Его получали в несколько стадий из 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (Схема 3), которую переводили в эфир **4** при последовательном кипячении в  $\text{SOCl}_2$  и метаноле. Эфир **4** восстанавливали  $\text{NaBH}_4$  до спирта **5**, и далее с помощью  $\text{SOCl}_2$  гидроксильные группы замещали на хлор.



Синтез азакраун-соединений первым методом (Схема 4) по реакции макроциклизации между дигалогенидами и аминами проводился в течение 3-4 дней при комнатной температуре в ацетонитриле без использования метода высокого разбавления в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , поскольку ранее было показано, что в отсутствие основания аналогичные макроциклы образуются медленнее и с более низкими выходами. Данным методом были синтезированы четыре азакраун-соединения **7-10**, содержащих бензольный или пиридиновый цикл (Таблица 1).



**Таблица 1** – Синтезированные азакраун-соединения из дигалогенидов и аминов

Соединение				
Выход	38%	22%	53%	26%

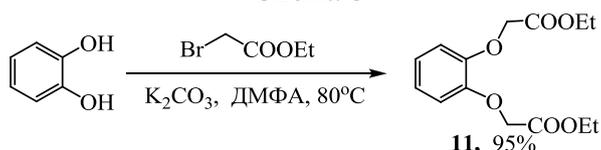
Карбонат натрия, присутствующий в реакционной смеси, играет две роли. С одной стороны, он выступает в качестве основания. С другой стороны, катион натрия может проявлять темплатный эффект, координируясь по гетероатомам и тем самым сближая терминальные реагирующие группы галогенида и амина. Причиной снижения выходов для **7**, **8** и **10**, по сравнению с **9**, может являться наличие нескольких реакционноспособных аминогрупп, которые могут подвергаться алкилированию как в исходном амине, так и в продукте.

Преимуществом данного метода макроциклизации является возможность относительно быстрого получения азакраун-соединений в одну стадию без использования высокого разбавления и при комнатной температуре. Недостатком является образование большого количества побочных продуктов и сложность очистки целевого продукта из-за слишком высокой реакционной способности галогенидов. Суммарные выходы азакраун-соединений, исходя из пирокатехина и 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, составили: для **7** – 10%, для **8** – 6%, для **9** – 36%, для **10** – 18%.

## 1.2. Синтез азакраун-соединений из сложных диэфиров и аминов – 2 метод

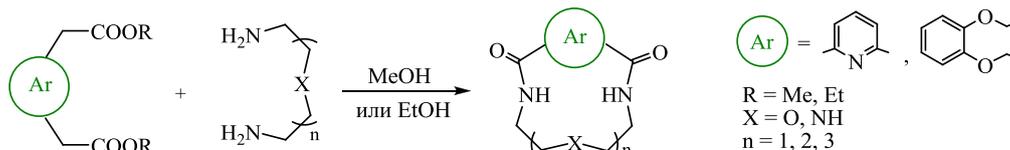
Для синтеза бензоазакраун-соединений вторым способом необходимый эфир **11** получали из пирокатехина путем его алкилирования этиловым эфиром бромуксусной кислоты в присутствии основания (Схема 5).

**Схема 5**



Макроциклизация по второму методу между сложными диэфирами **11** или **4** и различными аминами (Схема 6) проводилась без использования метода высокого разбавления и темплатных ионов в спирте (этаноле или метаноле) при комнатной температуре в течение 7 дней. Выходы бензо- и пиридиназакраун-соединений приведены в таблице 2. Следует отметить, что такой тип макроциклизации дает значительно более высокие выходы по сравнению с первым методом.

**Схема 6**

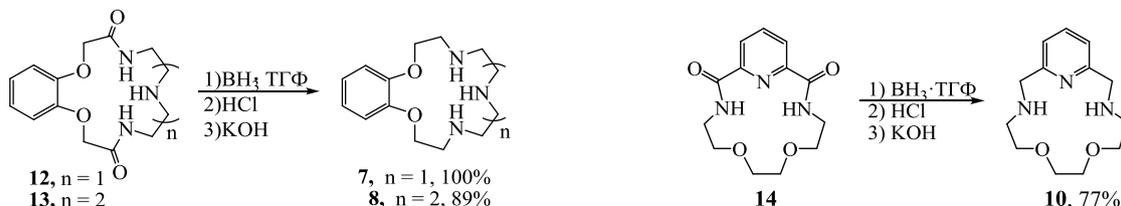


**Таблица 2** – Синтезированные азакраун-соединения из сложных диэфиров и аминов

Соединение						
Выход	78%	84%	77%	67%	74%	62%

На следующей стадии синтеза было проведено восстановление макроциклических диамидов **12-14** (Схема 7). В качестве восстановителя использовали комплекс  $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$ , продукт присоединения борана разлагали добавлением соляной кислоты.

**Схема 7**



Основным преимуществом второго метода синтеза азакраун-соединений являются высокие выходы целевых продуктов. К достоинствам также относятся мягкие условия синтеза: комнатная температура, отсутствие необходимости в использовании темплатных ионов и метода высокого разбавления. Недостатками данного метода является большая длительность протекания реакции макроциклизации и необходимость проведения второй стадии восстановления. Суммарный выход краун-соединений, исходя из пирокатехина и 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, составил: для **7** – 74%, для **8** – 71%, для **10** – 57%.

Очевидно, что второй метод получения азакраун-соединений, основанный на макроциклизации между сложными диэфирами и аминами с последующим восстановлением амидных групп, наиболее эффективен, т.к. дает значительно большие выходы. Кроме того, необходимые исходные эфиры также получаются с более высокими выходами из коммерчески доступных соединений, по сравнению с дигалогенидами.

## 2. Синтез хелатных азакраун-соединений

Хелатирующие группы, введенные в боковую цепь макроцикла, расширяют координационное пространство лиганда и тем самым оказывают влияние на комплексообразующую способность. За счет дополнительных координирующих групп

усиливается хелатный эффект, что приводит к увеличению стабильности комплексов. В рамках данной работы было решено модифицировать амидные азакраун-соединения. Такие соединения мало изучены в литературе, хотя представляют интерес благодаря своей жесткой, предорганизованной к комплексообразованию, структуре, а также относительной простоте получения. В качестве хелатирующих групп были выбраны карбоксильные, пиридинные и пиколиновые как наиболее практически значимые.

### 2.1. Введение карбоксильных хелатных групп

Синтез хелатных производных осуществлялся путем N-алкилирования азакраун-соединений **12**, **13**, **16** и **17** соответствующими галогенидами. Для введения карбоксильных групп (Схема 11) использовался *трет*-бутиловый эфир бромуксусной кислоты, который на следующей стадии гидролизовали без использования кислотного катализа - кипячением в воде. Достоинствами данной методики являются простота проведения и высокие выходы (Таблица 3).

Схема 11

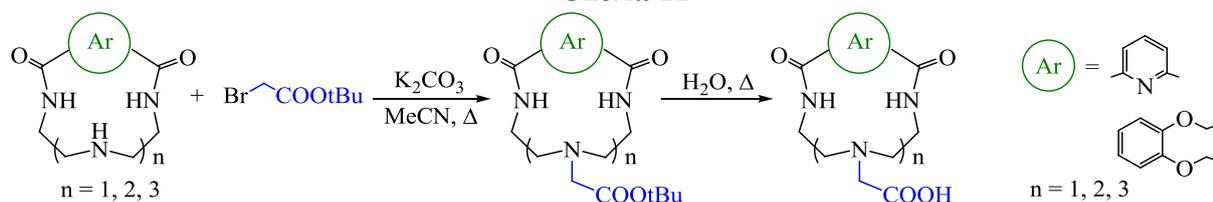


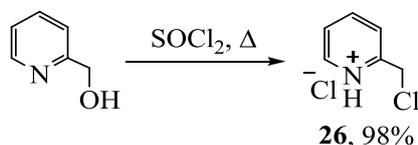
Таблица 3 – Синтезированные азакраун-соединения с карбоксильными группами

Соединение				
	<b>18</b> , R = tBu <b>22</b> , R = H	<b>19</b> , R = tBu <b>23</b> , R = H	<b>20</b> , R = tBu <b>24</b> , R = H	<b>21</b> , R = tBu <b>25</b> , R = H
R = tBu	97%	96%	99%	98%
R = H	100%	100%	91%	75%

### 2.2. Введение пиридинных хелатных групп

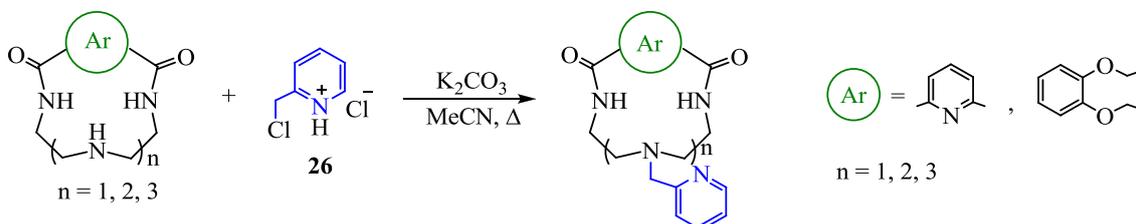
Для введения пиридинных групп в азакраун-соединения использовали 2-хлорметилпиридин **26**, который получали в виде гидрохлорида при кипячении 2-гидроксиметилпиридина в  $\text{SOCl}_2$  (Схема 12).

Схема 12

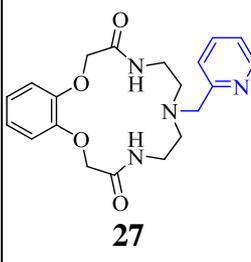
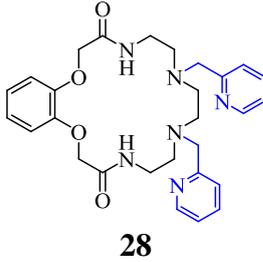
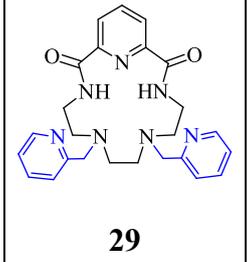
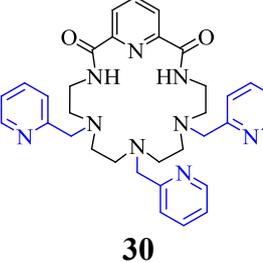


Алкилирование макроциклов **12**, **13**, **16** и **17** 2-хлорметилпиридином **26** проводилось при кипячении в ацетонитриле в присутствии основания (Схема 13). Целевые хелатные производные **27-30** были выделены с высокими выходами с использованием колоночной хроматографии (Таблица 4).

Схема 13



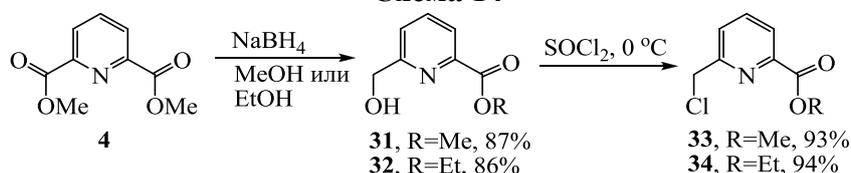
**Таблица 4** – Синтезированные азакраун-соединения с пиридинскими группами

Соединение	 <b>27</b>	 <b>28</b>	 <b>29</b>	 <b>30</b>
Выход	72%	89%	75%	62%

### 2.3. Введение пиколинатных хелатных групп

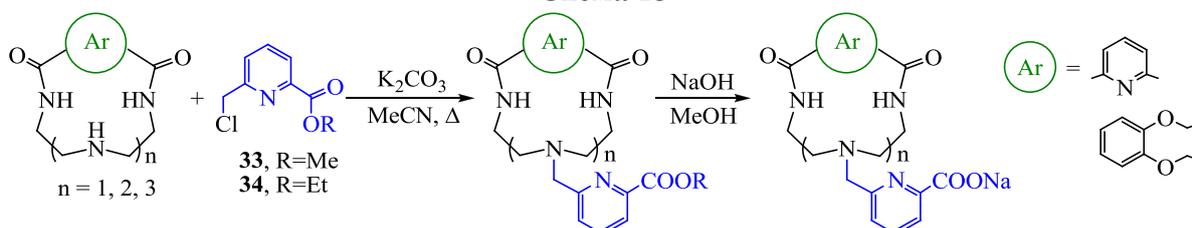
Синтез алкилирующего агента для введения пиколинатных групп в макроцикл проводился из диэфира **4** путем его частичного восстановления  $\text{NaBH}_4$  и заменой образующейся ОН-группы на хлор (Схема 14). Интересно, что проведение реакции в этаноле давало этиловый эфир **32**, что связано с протекающей переэтерификацией.

**Схема 14**

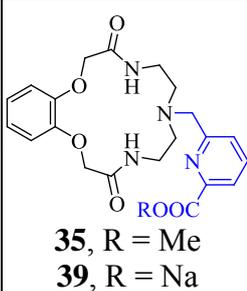
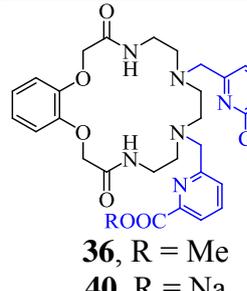
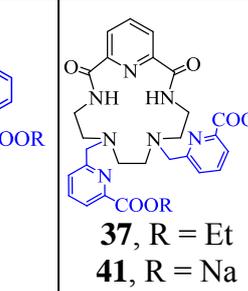
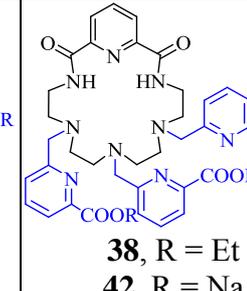


Пиколинатные производные **39-42** получали в две стадии (Схема 15): азакраун-соединения **12, 13, 16** и **17** алкилировали соответствующими хлоридами **33** и **34**, затем полученные соединения **35-38** гидролизовали.

**Схема 15**

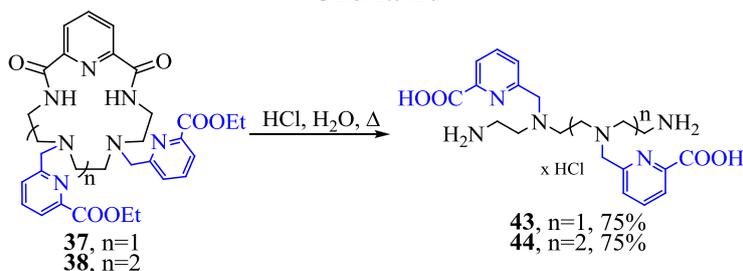


**Таблица 5** – Синтезированные азакраун-соединения с пиколинатными группами

Соединение	 <b>35, R = Me</b> <b>39, R = Na</b>	 <b>36, R = Me</b> <b>40, R = Na</b>	 <b>37, R = Et</b> <b>41, R = Na</b>	 <b>38, R = Et</b> <b>42, R = Na</b>
R = Me, Et	74%	81%	62%	67%
R = Na	100%	100%	100%	100%

В отличие от *трет*-бутильных групп (в соединениях **18-21**) для гидролиза метиловых и этиловых сложных эфиров в **35-38** не достаточно кипячения в воде в нейтральной среде. Однако использование кислотного катализа при добавлении соляной кислоты приводило к полному гидролизу как эфирных, так и амидных групп азакраун-соединений и разрушению макроцикла (Схема 16). Проведение процесса в щелочной среде при комнатной температуре позволило селективно гидролизовать только сложноэфирные группы, не затрагивая амидные, и получить целевые пиколинатные производные **39-42**.

### Схема 16



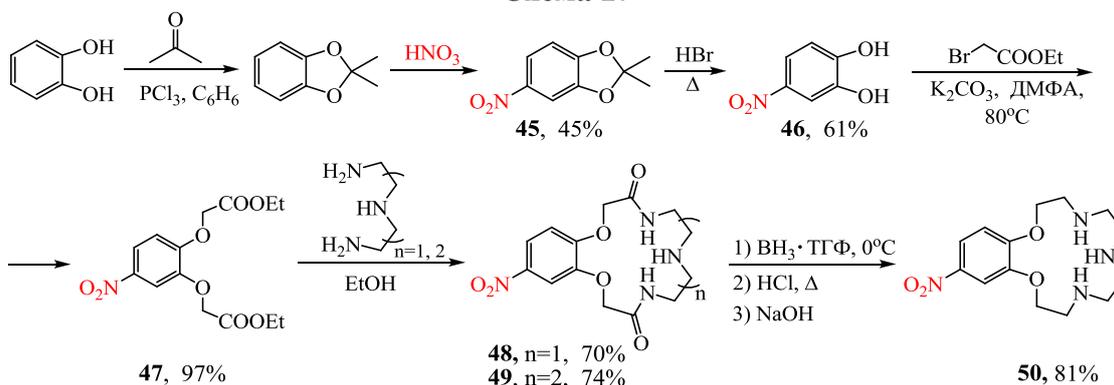
### 3. Синтез бифункциональных азакраун-соединений

На основе полученных бензо- и пиридиназакраун-соединений нами были разработаны методы синтеза их бифункциональных производных. В бензольный и пиридиновый цикл были введены нитро, сложноэфирная, карбоксильная, пропаргильная, гидроксильная, хлоридная и азидная группы.

#### 3.1. Синтез нитро производных азакраун-соединений

С точки зрения применения, больший интерес представляют бензоазакраун-соединения, имеющие в качестве заместителя в бензольном кольце нитрогруппу, способную восстанавливаться до аминогруппы. Для синтеза бифункциональных нитро-производных была предложена схема синтеза, основанная на предварительном введении нитрогруппы в пирокатехин и дальнейшем синтезе макроциклов аналогично нефункционализированным краун-соединениям (Схема 17).

#### Схема 17



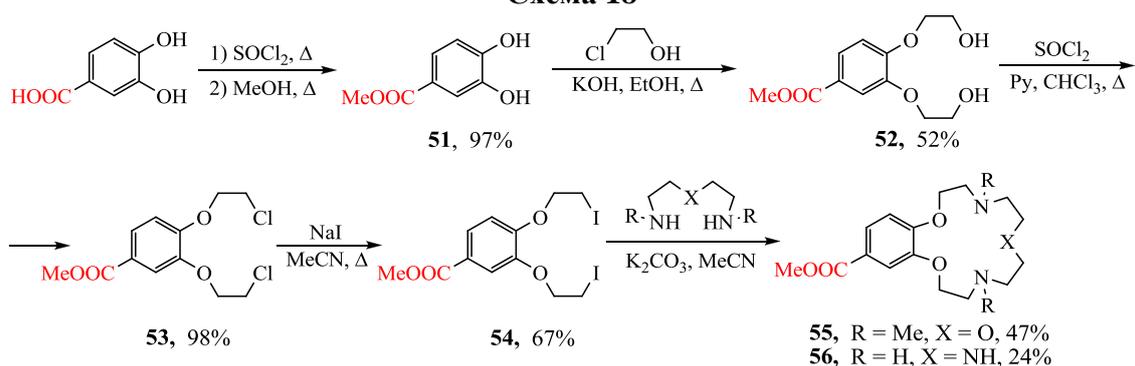
На первой стадии была введена защитная группа на ОН-группы пирокатехина. После нитрования концентрированной  $\text{HNO}_3$  защита снималась. Соединение **46** подвергали О-алкилированию этиловым эфиром бромуксусной кислоты. Последующая реакция макроциклизации приводила к получению нитрозамещенных бензоазакраун-эфиров **48** и **49** с выходами 70% и 74% соответственно. Восстановление амидных групп нитрокраун-соединения **48** проводили с помощью  $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$ . Такой метод не затрагивает нитрогруппу в бензольном кольце, что подтверждается данными ЯМР-спектроскопии.

#### 3.2. Синтез сложноэфирных и карбоксильных производных азакраун-соединений

Для получения бифункциональных краун-соединений, содержащих сложноэфирную группу в ароматическом кольце, были разработаны несколько схем синтеза. В соответствии с первым подходом (Схема 18) ключевая стадия макроциклизации основана на взаимодействии между аминами и дийодидом **54**, который был получен из 3,4-дигидрокси бензойной кислоты. Кислоту переводили в метиловый эфир **51** последовательными кипячением в  $\text{SOCl}_2$  и метаноле. После О-алкилирования эфира **51** 2-хлорэтанолом по реакции Вильямсона, ОН-группы соединения **52** замещали на хлор с помощью  $\text{SOCl}_2$ , а затем на йод по реакции Филькинштейна. Макроциклизацию с

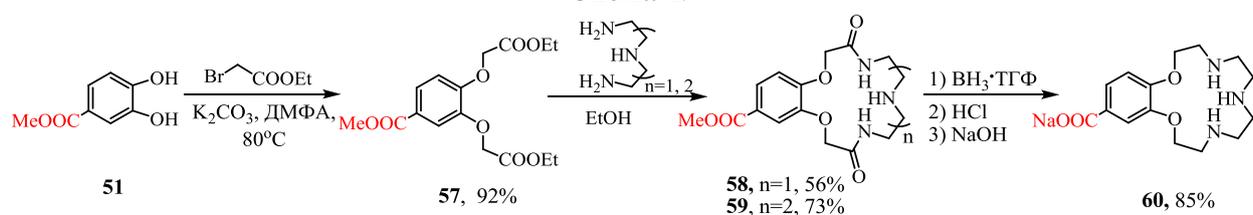
получением бифункциональных производных **55** и **56** проводили в условиях, аналогичных синтезу незамещенных краун-эфиров в ацетонитриле в присутствии основания.

### Схема 18



Также нами был осуществлен синтез краун-эфиров со сложноэфирной группой в бензольном кольце, в котором макроциклизация протекает между сложным диэфиром и аминами (Схема 19). С этой целью из соединения **51** получали эфир **57**, который при взаимодействии с соответствующими аминами давал азкараун-соединения **58**, **59**. Интересно, что, несмотря на присутствие дополнительной сложноэфирной группы в структуре соединения **57**, преимущественно образуется целевой макроцикл.

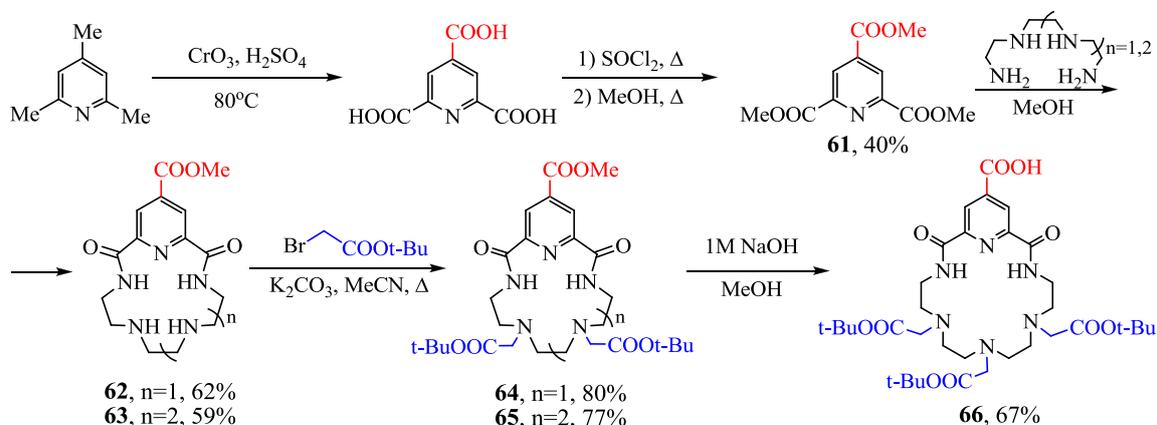
### Схема 19



Восстановление **58** и **59** с помощью комплекса  $\text{BH}_3 \cdot \text{TTФ}$  протекает селективно по амидным группам, не затрагивая сложноэфирную. Это достигается благодаря проведению реакции при пониженной температуре ( $0^\circ\text{C}$ ). Последующее кипячение в 1М соляной кислоте приводит к разложению промежуточного продукта присоединения борана по амидной группе, а также к гидролизу сложного эфира.

Для получения бифункциональных пиридинкраун-соединений, содержащих сложноэфирную группу в 4-ом положении пиридинового цикла, в качестве исходного реагента использовался коллидин (Схема 20). Его окисляли с помощью  $\text{CrO}_3$  в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до 2,4,6-пиридиндикарбоновой кислоты, которую далее переводили в соответствующий триметилый эфир **61** через стадию образования хлорангидрида.

### Схема 20

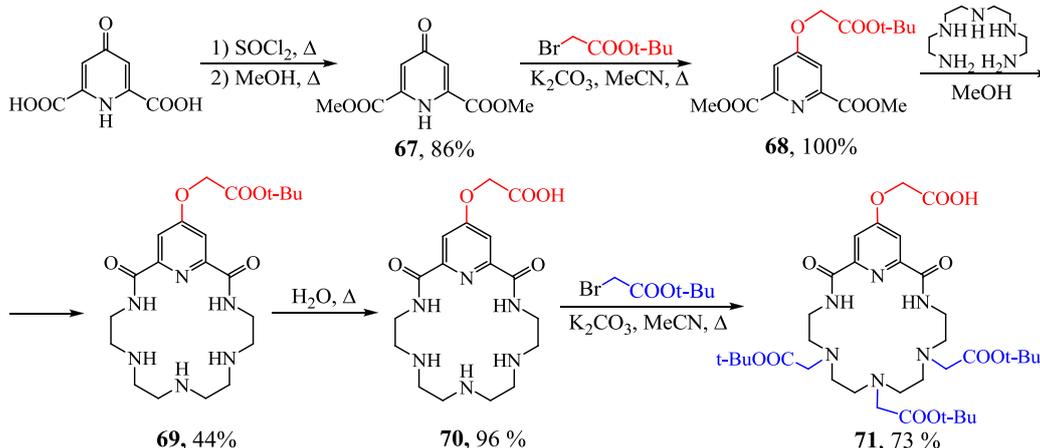


Реакция макроциклизации между сложным эфиром **61** и аминами проводилась аналогично синтезу нефункционализированных азкараун-соединений **16** и **17**. Наличие трех эфирных групп вместо двух не оказало заметного негативного влияния на протекание процесса, продукты **62** и **63** выделены с высокими выходами.

На следующей стадии в структуру макроциклов были введены хелатирующие группы алкилированием *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты. Гидролиз метилового эфира проводился в щелочной среде при комнатной температуре, поскольку в таких условиях не затрагиваются *трет*-бутильные и амидные группы.

Нами был предложен синтез еще одного бифункционального производного **71**, содержащего карбоксильную группу на большем расстоянии от макроцикла (Схема 21). В качестве исходного соединения использовалась хелидамовая кислота, из нее получали диэфир **67**, который количественно алкилировали *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты по атому кислорода с образованием соединения **68**.

Схема 21

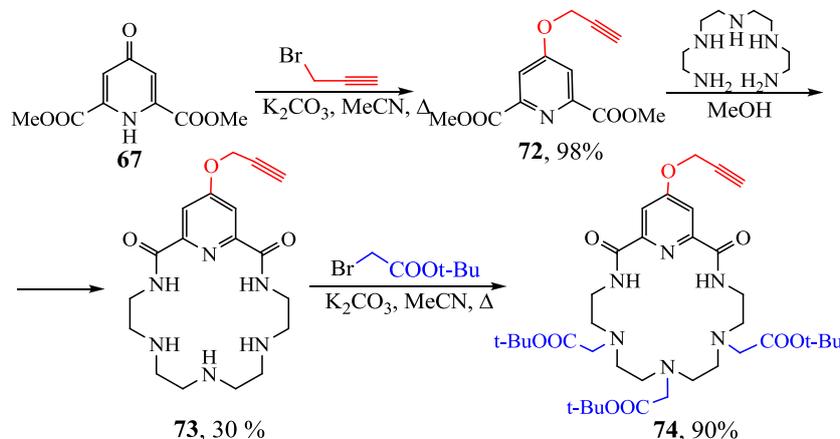


После макроциклизации с получением азакраун-соединения **69** *трет*-бутильная группа была гидролизована кипячением в воде. Введение хелатирующих групп позволило получить бифункциональное производное **71**.

### 3.3. Синтез пропаргильных производных азакраун-соединений

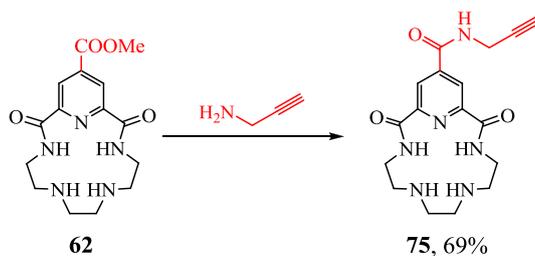
Пропаргильная группа, введенная в макроцикл, позволяет получать конъюгаты с различными молекулами, содержащими азидную группу, с помощью клик-реакции азид-алкинового циклоприсоединения с образованием триазолов. В структуру азакраун-соединений пропаргильную группу вводили двумя способами. В первом подходе (Схема 22) использовали хелидамовый диэфир **67**, который алкилировали пропаргилбромидом. Затем по реакции макроциклизации получали бифункциональное краун-соединение **73**, которое модифицировали введением хелатирующих групп.

Схема 22



Второй подход (Схема 23) основан на использовании бифункционального азакраун-соединения **62**, содержащего сложноэфирную группу в 4-ом положении пиридинового цикла. Взаимодействие **62** с пропаргиламином по реакции ацилирования при комнатной температуре позволило получить пропаргильное производное **75**.

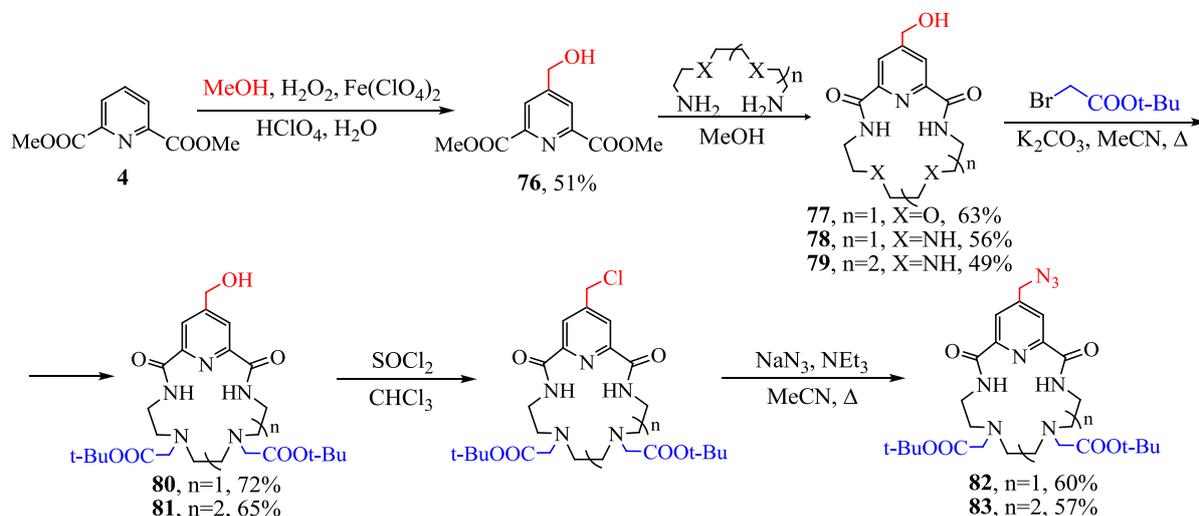
### Схема 23



### 3.4. Синтез гидроксильных, хлоридных и азидных производных азакраун-соединений

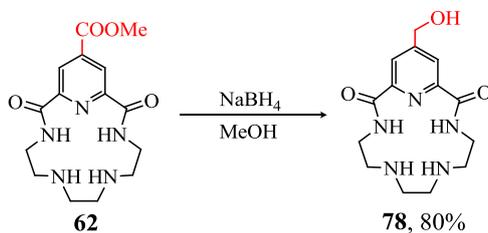
Для введения гидроксиметиленовой группы в 4-ое положения пиридинового цикла (Схема 24) диметилловый эфир 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты **4** окисляли с помощью реактива Фентона ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ ) в метаноле в присутствии хлорной кислоты. Метанол в данном случае играет роль как растворителя, так и реагента. После макроциклизации ОН-группа замещалась на хлор при взаимодействии с  $\text{SOCl}_2$ , затем на азид по реакции с  $\text{NaN}_3$ .

### Схема 24



Можно предложить альтернативный способ получения гидроксильных бифункциональных краун-эфиров. На примере синтеза соединения **78** было показано, что гидроксиметиленовую группу в 4-положении пиридинового цикла можно получить путем восстановления сложноэфирной группы в **62** (Схема 25). Реакция хорошо протекает в безводном метаноле с использованием  $\text{NaBH}_4$  в качестве восстановителя.

### Схема 25



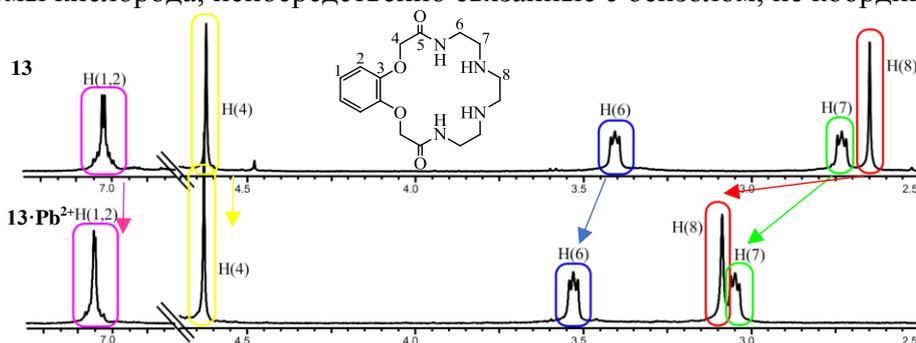
## 4. Изучение комплексообразующих свойств азакраун-соединений

### 4.1. Изучение комплексообразования методом ЯМР-спектроскопии

Исследование комплексообразования синтезированных краун-соединений **9**, **13**, **14**, **16** и **17** с катионом  $\text{Pb}^{2+}$  проводилось в тяжелой воде методом ЯМР-спектроскопии путем сравнения спектров свободного лиганда и при добавлении 1 экв.  $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$ .

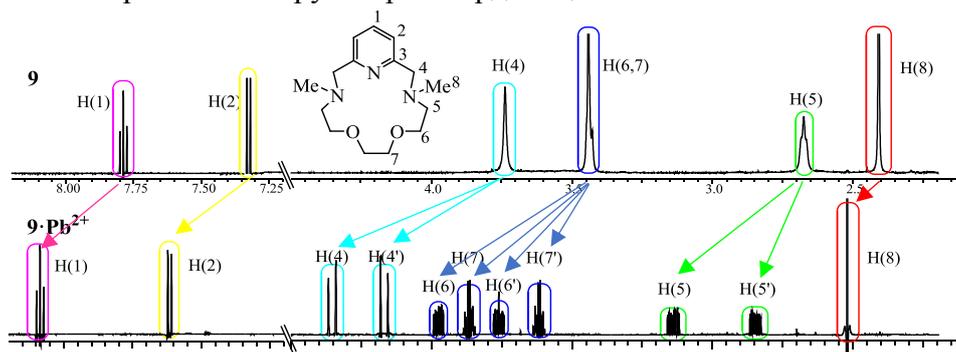
Для бензокраун-соединения **13** было показано (Рисунок 1), что в присутствии  $\text{Pb}^{2+}$  сигналы протонов этиленовых групп H(6,7,8) смещаются в слабое поле, при этом

положения сигналов метиленовых H(4) и фенильных H(1,2) протонов сохраняются. Вероятнее всего, это связано с тем, что в координации катиона участвуют только аминогруппы макроцикла, возможно также слабое взаимодействие с амидными азотами. Однако атомы кислорода, непосредственно связанные с бензолом, не координируют  $Pb^{2+}$ .



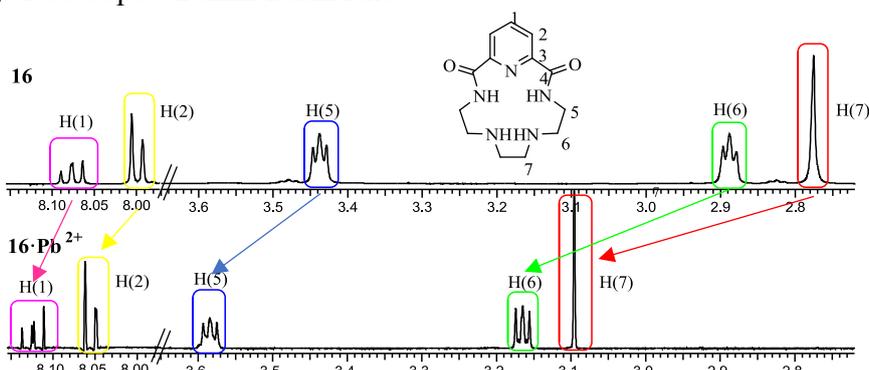
**Рисунок 1** – Спектры ЯМР  $^1H$  лиганда **13** и его комплекса с  $Pb^{2+}$  в  $D_2O$

На Рисунке 2 можно видеть, что в присутствии в растворе  $Pb^{2+}$  катиона **9** в спектре ЯМР происходит смещение сигналов всех протонов в слабое поле по сравнению с исходным лигандом **9**, что свидетельствует об образовании координационных связей со всеми гетероатомами макроцикла. В алифатической области наблюдается девять сигналов вместо четырех, поскольку атомы водорода метиленовых и этиленовых фрагментов становятся магнитно неэквивалентными. Такой эффект может быть объяснен препятствием инверсии аминогрупп при координации катиона.



**Рисунок 2** – Спектры ЯМР  $^1H$  лиганда **9** и его комплекса с  $Pb^{2+}$  в  $D_2O$

Установлено, что при добавлении  $Pb(ClO_4)_2$  к раствору краун-соединения **14** изменения в положениях сигналов в спектре ЯМР не происходят. Вероятно, атомы кислорода как жесткие основания, не обладающие сродством к мягким катионам, а также амидные атомы азота со слабыми донорными свойствами, не способны прочно связывать  $Pb^{2+}$  в воде. Поэтому лиганд **14** не образует комплекс с  $Pb^{2+}$ . При замене атомов кислорода в **14** на аминогруппы (**16**), можно видеть (Рисунок 3), что добавление  $Pb(ClO_4)_2$  к раствору лиганда **16** вызывает смещение в слабое поле сигналов всех протонов в спектре ЯМР, что свидетельствует об образовании комплекса.



**Рисунок 3** – Спектры ЯМР  $^1H$  лиганда **16** и его комплекса с  $Pb^{2+}$  в  $D_2O$

На Рисунке 4 представлены спектры ЯМР краун-соединения **17**. В присутствии  $Pb^{2+}$  наблюдаются максимальные сдвиги сигналов протонов по сравнению с остальными лигандами **9**, **13**, **14** и **16**. Можно предположить, что он образует наиболее прочный комплекс с  $Pb^{2+}$ , что объясняется большим числом аминогрупп, которые могут координировать металл, и с увеличенным размером полости макроцикла, в которую катион  $Pb^{2+}$  может поместиться полностью.

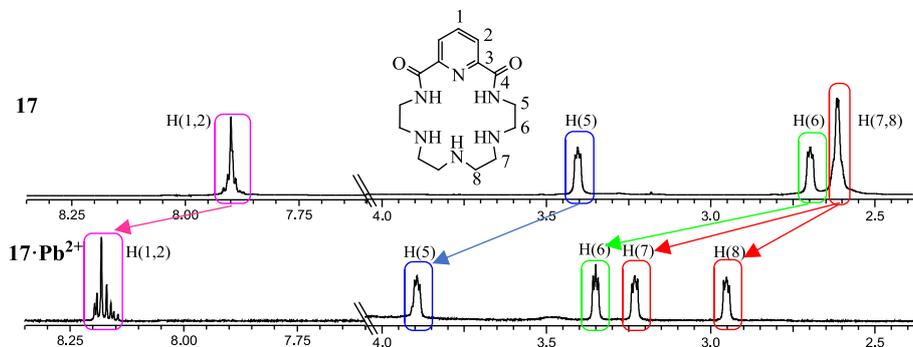
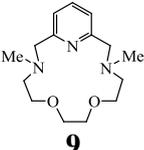
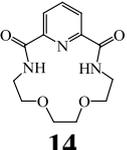
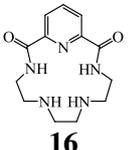
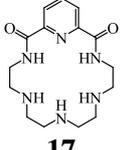


Рисунок 4 – Спектры ЯМР  $^1H$  лиганда **17** и его комплекса с  $Pb^{2+}$  в  $D_2O$

#### 4.2. Изучение комплексообразования методом потенциометрического титрования

Для определения устойчивости образуемых комплексов и составе частиц в водных растворах был использован метод потенциометрического титрования. Чтобы оценить влияние амидных групп, природы гетероатомов и размера макроцикла были рассчитаны константы протонирования и устойчивости комплексов азакраун-соединений **9**, **14**, **16** и **17** с катионами  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  в водных растворах (Таблица 6).

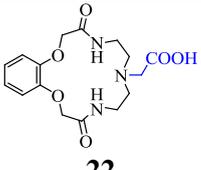
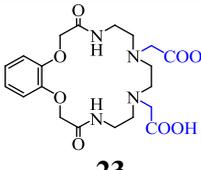
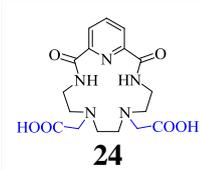
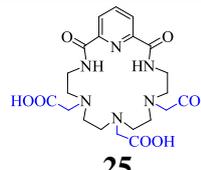
Таблица 6 – Константы протонирования и устойчивости комплексов **9**, **14**, **16** и **17** ( $T = 25.0\text{ }^\circ C$ ;  $I = 0.10$  моль/л)

Ион	Состав комплекса	log K			
		 <b>9</b>	 <b>14</b>	 <b>16</b>	 <b>17</b>
$H^+$	$[LH_3]$	18.9±0.1	-	-	-
	$[LH_2]$	17.00±0.02	-	11.8±0.1	15.4±0.6
	$[LH]$	9.25±0.02	1.9±0.08	8.2±0.1	8.6±0.4
$Ni^{2+}$	$[LNi(OH)_2]$	осадок	осадок	-9.7±0.2	-13.4±0.2
	$[LNi(OH)]$	осадок	осадок	-1.7±0.2	-1.7±0.2
	$[LNi]$	осадок	осадок	5.5±0.2	6.0±0.1
$Cu^{2+}$	$[LCu(OH)_2]$	-	-	-4.0±0.1	-2.8±0.9
	$[LCu(OH)]$	5.1±0.1	-	5.4±0.2	5.7±0.5
	$[LCu]$	12.98±0.06	-	8.8±0.2	10.8±0.6
	$[LHCu]$	-	-	-	15.4±0.4
$Zn^{2+}$	$[LZn(OH)_3]$	-	-	-22.24±0.07	-
	$[LZn(OH)_2]$	осадок	осадок	-11.58±0.07	-11.9±0.1
	$[LZn(OH)]$	осадок	осадок	-3.6±0.1	-3.5±0.07
	$[LZn]$	осадок	осадок	3.9±0.1	4.1±0.2
$Cd^{2+}$	$[LCd(OH)_3]$	-	-	-23.9±0.2	-
	$[LCd(OH)_2]$	-	-	-11.9±0.1	-13.04±0.08
	$[LCd(OH)]$	-	-	-3.3±0.1	-3.68±0.07
	$[LCd]$	9.96±0.04	-	3.6±0.5	4.2±0.1
$Pb^{2+}$	$[LPb(OH)_2]$	-11.38±0.07	-	-13.2±0.1	-13.5±0.1
	$[LPb(OH)]$	0.26±0.06	-	-2.12±0.03	-2.77±0.05
	$[LPb]$	10.11±0.04	-	-	4.93±0.06

Изучение комплексообразования **9**, **14**, **16** и **17** показало, что все макроциклы образуют комплексы состава LM за исключением **14**, который в воде не связывает ни один катион металла, что было также показано ранее с помощью ЯМР-исследований. Значения констант, представленные в Таблице 6, показывают большую устойчивость комплексов **9** по сравнению с **16** и **17**. Таким образом, введение амидных групп в макроцикл снижает комплексообразующую способность лиганда. Сравнивая данные для **14** и **16**, можно сделать вывод, что замена атомов кислорода на аминогруппы значительно улучшает комплексообразующие свойства лиганда по отношению к катионам тяжелых металлов. Кроме того, увеличение количества аминогрупп с двух (в **16**) до трех (в **17**) приводит к повышению констант устойчивости. Изученные лиганды образуют наиболее прочные комплексы с катионом  $\text{Cu}^{2+}$ , что характерно для краун-соединений без хелатирующих групп и соответствует ряду Ирвинга-Вильямса ( $\text{Ni}^{2+} < \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$ ).

На следующем этапе работы проводилось изучение комплексообразования хелатных производных краун-соединений. Константы протонирования и устойчивости комплексов краун-соединений с карбоксильными группами **22-25** приведены в Таблице 7. Установлено, что краун-эфир **22** не связывает ни один из изученных катионов, что, по-видимому, связано с низкой основностью лиганда и недостаточным количеством донорных групп. Остальные карбоксильные производные **23-25** образуют комплексы состава [LM] и гидроксо-комплексы, **24** с  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$  и **25** с  $\text{Pb}^{2+}$  образуют также протонированные частицы [HML].

**Таблица 7** – Константы протонирования и устойчивости комплексов **22-25** ( $T = 25.0\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $I = 0.10$  моль/л)

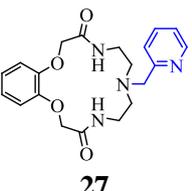
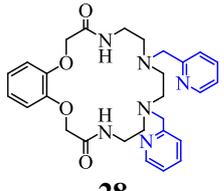
Ион	Состав комплекса	log K			
					
		<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>
$\text{H}^+$	[LH <sub>4</sub> ]	-	-	-	22.4 ± 0.2
	[LH <sub>3</sub> ]		16.53 ± 0.07	15.1 ± 0.1	19.5 ± 0.2
	[LH <sub>2</sub> ]	8.0 ± 0.1	14.18 ± 0.07	12.81 ± 0.07	16.7 ± 0.2
	[LH]	5.7 ± 0.1	9.57 ± 0.04	9.22 ± 0.06	9.91 ± 0.08
$\text{Ni}^{2+}$	[LNi(OH) <sub>3</sub> ]		-10.1 ± 0.1	-	27.44 ± 0.1
	[LNi(OH) <sub>2</sub> ]	*	1.6 ± 0.1	23.36 ± 0.1	24.51 ± 0.08
	[LNi(OH)]		5.5 ± 0.3	18.68 ± 0.1	19.28 ± 0.3
	[LNi]		11.7 ± 0.1	9.5 ± 0.4	14.30 ± 0.03
$\text{Cu}^{2+}$	[LCu(OH) <sub>3</sub> ]	-	-	29.94 ± 0.1	34.21 ± 0.08
	[LCu(OH) <sub>2</sub> ]	-	-5.6 ± 0.1	26.86 ± 0.1	31.14 ± 0.07
	[LCu(OH)]	-	5.5 ± 0.1	19.98 ± 0.1	23.58 ± 0.1
	[LCu]	-	13.31 ± 0.03	11.24 ± 0.02	15.77 ± 0.02
$\text{Zn}^{2+}$	[LZn(OH) <sub>3</sub> ]	-	-	29.64 ± 0.2	-
	[LZn(OH) <sub>2</sub> ]	-	-9.98 ± 0.13	26.16 ± 0.2	-
	[LZn(OH)]	-	0.9 ± 0.1	20.22 ± 0.14	17.38 ± 0.3
	[LZn]	-	9.42 ± 0.08	11.47 ± 0.12	12.60 ± 0.05
$\text{Cd}^{2+}$	[LCd(OH) <sub>3</sub> ]		-	24.64 ± 0.3	-
	[LCd(OH) <sub>2</sub> ]	*	-8.7 ± 0.1	21.8 ± 0.25	-
	[LCd(OH)]		-0.3 ± 0.1	15.35 ± 0.14	15.85 ± 0.08
	[LCd]		7.9 ± 0.1	7.31 ± 0.25	11.71 ± 0.03
$\text{Pb}^{2+}$	[LPb(OH) <sub>2</sub> ]	-	-11.3 ± 0.4	19.99 ± 0.21	-
	[LPb(OH)]	-	1.5 ± 0.2	15.31 ± 0.19	16.25 ± 0.03
	[LPb]	-	9.75 ± 0.08	8.7 ± 0.1	14.12 ± 0.02
	[LHPb]	-	-	-	17.16 ± 0.03

\* комплексообразование не исследовалось

Стоит отметить, что увеличение констант устойчивости комплексов, связанное с взаимодействием карбоксильных групп с катионами металлов, сопровождается снижением селективности. Так если **16** и **17** проявляют селективность к  $\text{Cu}^{2+}$ , то **24** имеет схожие константы для комплексов с  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ , а **25** имеет примерно одинаковые константы комплексов с  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$ . Увеличение количества карбоксильных групп в макроцикле повышает устойчивость образуемых комплексов на 4,5-5,5 порядков, хотя для  $\text{Zn}^{2+}$  это проявляется в меньшей степени. Среди изученных катионов металлов краун-соединения **23** и **25** образуют наиболее прочные комплексы с  $\text{Cu}^{2+}$ , а **24** с  $\text{Zn}^{2+}$ . При сравнении лигандов **23** и **24**, содержащих одинаковое количество карбоксильных групп, но различающихся размером макроцикла и ароматическим фрагментом, трудно проследить тенденцию изменения комплексообразующих свойств, поскольку при связывании катионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  большую константу показывает **23**, в случае  $\text{Zn}^{2+}$  - **24**.

Для выявления влияния пиридинных групп на комплексообразующую способность краун-соединений проводилось потенциометрическое титрование производных **27-30** с катионами тяжелых металлов (Таблица 8). Константа протонирования краун-соединения **30** не была определена из-за его неудовлетворительной растворимости в воде. Однако образование комплексов **30** с катионами тяжелых металлов состава LM было доказано с помощью масс-спектрометрии.

**Таблица 8** – Константы протонирования и устойчивости комплексов **27-29** ( $T = 25.0 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $I = 0.10$  моль/л)

Ион	Состав комплекса	log K		
		 <b>27</b>	 <b>28</b>	 <b>29</b>
$\text{H}^+$	[LH <sub>3</sub> ]	-	12.6 ± 0.4	11.35 ± 0.07
	[LH <sub>2</sub> ]	7.2 ± 0.2	10.9 ± 0.3	9.28 ± 0.07
	[LH]	5.0 ± 0.2	7.3 ± 0.3	6.49 ± 0.06
$\text{Ni}^{2+}$	[LNi(OH) <sub>2</sub> ]	-	-12.9 ± 0.1	20.29 ± 0.15
	[LNi(OH)]	*	-1.7 ± 0.1	16.58 ± 0.10
	[LNi]	-	8.20 ± 0.05	6.47 ± 0.11
$\text{Cu}^{2+}$	[LCu(OH) <sub>3</sub> ]	-20.8 ± 0.1	-	32.14 ± 0.2
	[LCu(OH) <sub>2</sub> ]	-9.5 ± 0.1	-10.54 ± 0.06	25.26 ± 0.1
	[LCu(OH)]	-2.0 ± 0.1	0.90 ± 0.04	18.58 ± 0.1
	[LCu]	-	10.37 ± 0.02	8.9 ± 0.1
$\text{Zn}^{2+}$	[LZn(OH) <sub>3</sub> ]	-22.0 ± 0.2	-	24.44 ± 0.2
	[LZn(OH) <sub>2</sub> ]	-12.1 ± 0.1	-12.0 ± 0.3	20.96 ± 0.2
	[LZn(OH)]	-	-1.2 ± 0.2	14.4 ± 0.06
	[LZn]	-	7.1 ± 0.1	-
$\text{Cd}^{2+}$	[LCd(OH) <sub>3</sub> ]	-	-21.18 ± 0.09	19.84 ± 0.2
	[LCd(OH) <sub>2</sub> ]	-14.90 ± 0.07	-9.96 ± 0.09	18.29 ± 0.16
	[LCd(OH)]	-	-1.6 ± 0.2	13.15 ± 0.04
	[LCd]	-	6.76 ± 0.06	-
$\text{Pb}^{2+}$	[LPb(OH) <sub>2</sub> ]	-	-11.5 ± 0.2	17.27 ± 0.08
	[LPb(OH)]	*	-1.2 ± 0.2	11.74 ± 0.08
	[LPb]	-	6.3 ± 0.1	5.35 ± 0.07

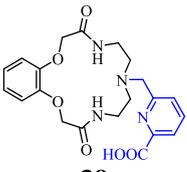
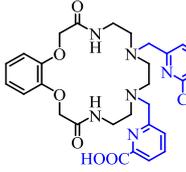
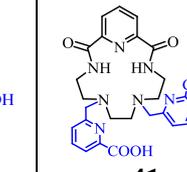
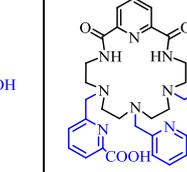
\* комплексообразование не исследовалось

Из полученных данных можно видеть, что бензокраун-эфир **27** обладает очень слабыми комплексообразующими свойствами. Данный лиганд имеет низкую константу протонирования и не образует ни одного комплекса состава [LM], однако в растворе формируются гидросокомплексы. Причина этого может заключаться в присутствии в

макроцикле только двух донорных групп, которые могут координировать катион. При увеличении размера макроцикла и введении еще одной пиридинильной группы (**28**) комплексообразующие свойства значительно улучшаются. Краун-соединение **28** образует комплексы со всеми изученными катионами, и тенденция изменения констант соответствует ряду Ирвинга-Вильямса. Согласно полученным результатам, из серии пиридинильных производных **27-29** бензокраун-эфир **28** образует наиболее прочные комплексы. Пиридинкраун-соединение **29** образует менее устойчивые комплексы, а с катионами  $Zn^{2+}$  и  $Cd^{2+}$  образует только гидроксокомплексы. Вероятно, уменьшение размера макроцикла при сохранении количества донорных атомов приводит к большим конформационным напряжениям в лиганде при координации катиона. Интересно отметить, что на комплексообразование с катионом  $Cu^{2+}$  введение пиридинильных групп (**29**) по сравнению с незамещенным краун-эфиром **16** не оказывает существенного влияния. При этом устойчивость комплекса с  $Pb^{2+}$  значительно возрастает. Это может быть связано с лучшим средством мягкого катиона  $Pb^{2+}$  с гетероатомами пиридина.

Особенности комплексообразующих свойств пиколинатных производных представляют большой интерес, поскольку они содержат в своем составе как жесткие донорные атомы кислорода, так и мягкие гетероциклические, способные действовать одновременно при координации катиона металла. Константы протонирования и устойчивости комплексов пиколинатных производных **39-42** приведены в Таблице 9.

**Таблица 9** – Константы протонирования и устойчивости комплексов **39-42** ( $T = 25.0\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $I = 0.10$  моль/л)

Ион	Состав комплекса	log K			
		 <b>39</b>	 <b>40</b>	 <b>41</b>	 <b>42</b>
$H^+$	[LH <sub>4</sub> ]	-	$24.7 \pm 0.1$	$15.59 \pm 0.06$	$21.84 \pm 0.14$
	[LH <sub>3</sub> ]	$9.3 \pm 0.3$	$22.6 \pm 0.1$	$12.86 \pm 0.07$	$18.25 \pm 0.13$
	[LH <sub>2</sub> ]	$7.7 \pm 0.3$	$18.9 \pm 0.1$	$10.18 \pm 0.06$	$14.52 \pm 0.13$
	[LH]	$5.0 \pm 0.3$	$11.58 \pm 0.03$	$5.91 \pm 0.06$	$9.38 \pm 0.09$
$Ni^{2+}$	[LNi(OH) <sub>2</sub> ]	$-13.5 \pm 0.06$	-	*	*
	[LNi(OH)]	$-4.36 \pm 0.08$	$2.8 \pm 0.3$	*	*
	[LNi]	$4.81 \pm 0.05$	$14.4 \pm 0.3$	*	*
	[LHNi]	-	$23.9 \pm 0.2$	*	*
$Cu^{2+}$	[LCu(OH) <sub>2</sub> ]	-	-	$-5.53 \pm 0.21$	$-8.4 \pm 0.1$
	[LCu(OH)]	$-1.51 \pm 0.06$	$4.6 \pm 0.1$	$4.31 \pm 0.19$	$3.6 \pm 0.1$
	[LCu]	$5.78 \pm 0.07$	$15.7 \pm 0.1$	$10.42 \pm 0.06$	$14.6 \pm 0.1$
	[LHCu]	-	$22.77 \pm 0.04$	$13.53 \pm 0.07$	$18.99 \pm 0.03$
$Zn^{2+}$	[LZn(OH) <sub>2</sub> ]	$-12.2 \pm 0.3$	-	*	*
	[LZn(OH)]	-	$3.16 \pm 0.08$	*	*
	[LZn]	$4.3 \pm 0.3$	$14.16 \pm 0.07$	*	*
	[LHZn]	-	$22.16 \pm 0.04$	*	*
$Cd^{2+}$	[LCd(OH) <sub>3</sub> ]	$-24.8 \pm 0.2$	-	*	*
	[LCd(OH) <sub>2</sub> ]	$-13.4 \pm 0.2$	-	*	*
	[LCd(OH)]	$-3.9 \pm 0.2$	$0.17 \pm 0.05$	*	*
	[LCd]	$4.2 \pm 0.2$	$12.53 \pm 0.04$	*	*
	[LHCd]	-	$21.66 \pm 0.01$	*	*
$Pb^{2+}$	[LPb(OH)]	$-2.92 \pm 0.03$	$3.5 \pm 0.2$	*	*
	[LPb]	$4.64 \pm 0.06$	$13.9 \pm 0.2$	*	*
	[LHPb]	$8.59 \pm 0.08$	$21.37 \pm 0.03$	*	*

\* комплексообразование не исследовалось

В случае бензокраун-соединения с одной пиколиновой группой **39** можно видеть, что он образует комплексы со всеми изученными катионами в отличие от его аналогов с карбоксильной и пиридинной группой **22** и **27**. Величины всех констант примерно одинаковые, кроме комплекса с  $\text{Cu}^{2+}$ , что может быть связано со схожей координацией катионов металла с помощью трех гетероатомов: аминогруппы, атома азота пиколина и карбоксильной группы.

Устойчивость комплексов возрастает на 8-10 порядков при введении второй пиколиновой группы в бензокраун-эфир (**40**), хотя в пиридинкраун-соединении **41** константа устойчивости комплекса с  $\text{Cu}^{2+}$  ниже. Добавление третьей пиколиновой группы (**42**) приводит к увеличению константы устойчивости на 4 порядка по сравнению с соединением **41**. Однако она все равно оказывается ниже, чем для комплекса  $\text{40} \cdot \text{Cu}^{2+}$ . Скорее всего, причиной этого являются стерические затруднения, которые появляются при координации катиона металла одновременно тремя большими по размеру пиколиновыми группами. В целом все пиколиновые производные **39-42** имеют большую устойчивость по сравнению с аналогичными макроциклами, содержащими карбоксильные и пиридинные хелатирующие группы.

#### 4.3. Исследование кристаллической структуры азакраун-соединений и их комплексов

Как известно, алифатические краун-эфиры имеют скрученную конформацию за счет образования внутримолекулярных водородных связей между гетероатомами и атомами водорода, а также из-за взаимного отталкивания неподеленных электронных пар гетероатомов. Исследование структуры полученных бензо- и пиридинкраун-соединений методом рентгеноструктурного анализа (РСА) показало (Рисунок 5), что макроциклы имеют раскрытую полость за счет наличия жестких фрагментов – ароматического кольца и амидных групп. Такая предорганизация способствует более быстрому комплексообразованию с катионами металлов благодаря отсутствию дополнительных затрат энергии на конформационное перестроение цикла и сохраняется при введении хелатирующих групп, которые располагаются по разные стороны от плоскости макроцикла.

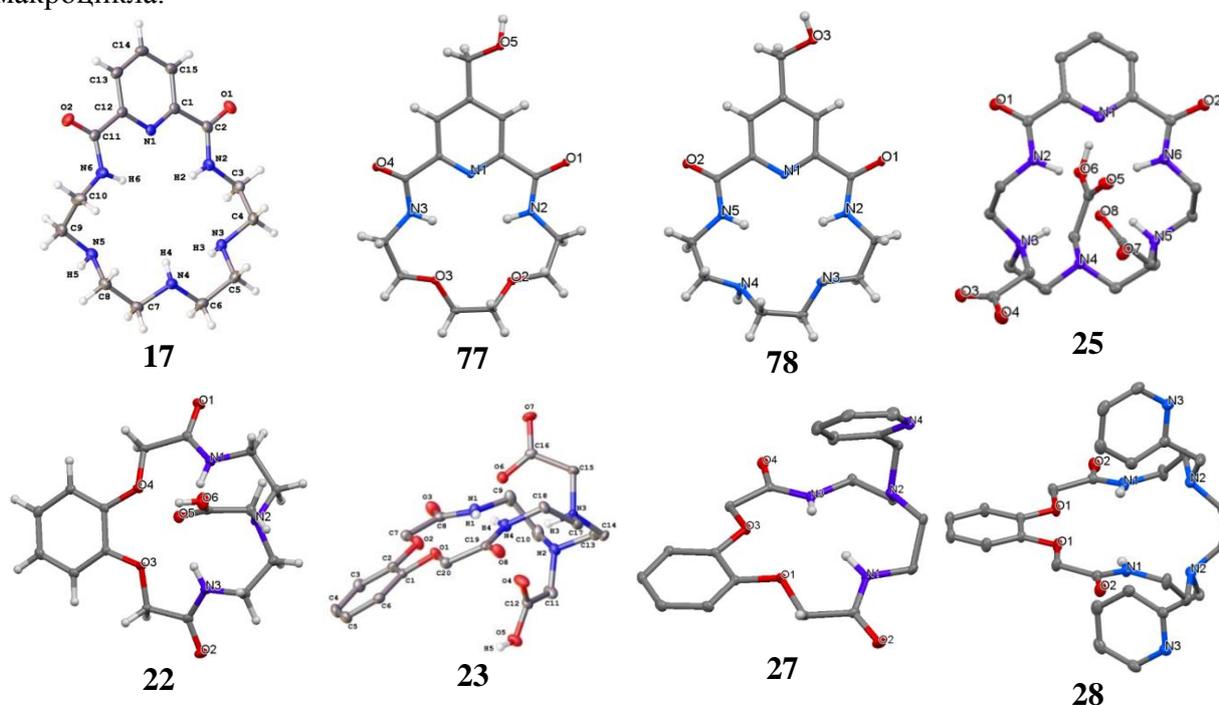


Рисунок 5 – РСА пиридин- и бензокраун-соединений

С помощью РСА комплексов бензо- и пиридинкраун-соединений с катионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  было выявлено принципиальное отличие между их типами связывания (Рисунок 6). В случае бензокраун-производных **28** и **40** координация катиона  $\text{Cu}^{2+}$  происходит вне

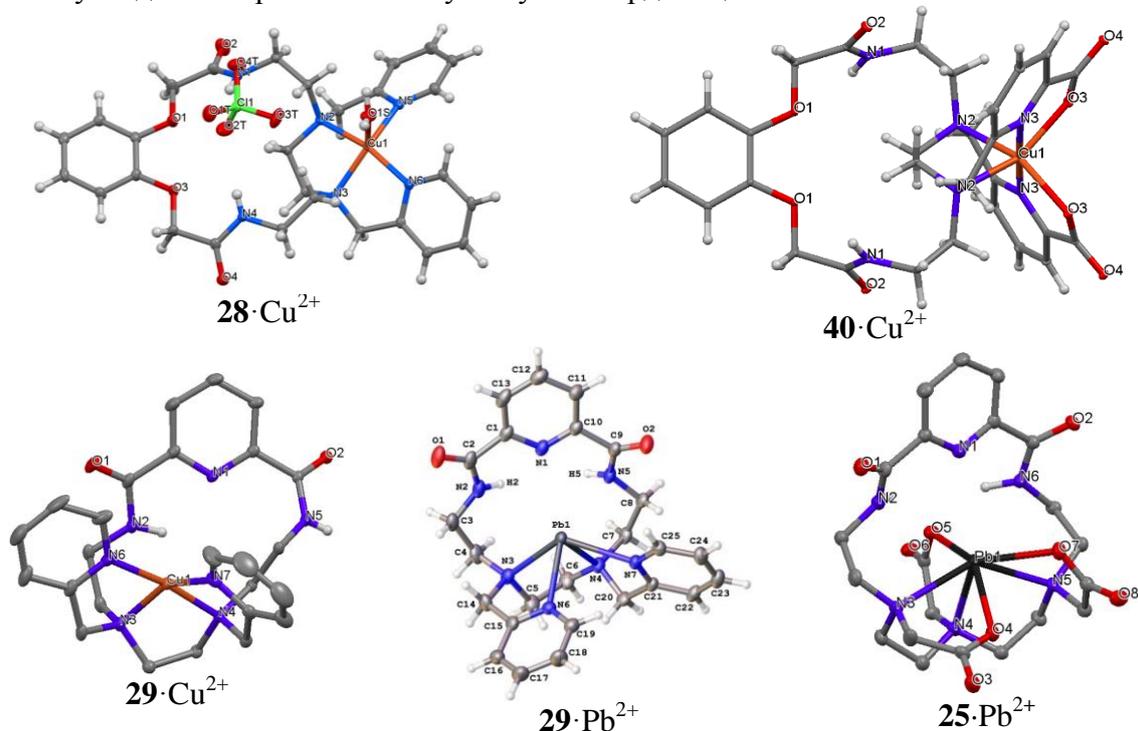
макроциклической полости с помощью двух хелатирующих (пиридинных и пиколинатных) и аминогрупп. Это объясняет отсутствие селективности по отношению к какому-либо катиону, обусловленной соответствием размера полости макроцикла и катиона. Однако не оказывает негативного влияния на устойчивость образуемых комплексов: в сериях аналогичных производных (Таблица 8 и 9) они демонстрируют наибольшие константы устойчивости.

Комплекс  $28 \cdot \text{Cu}^{2+}$  имеет искаженную квадратно-пирамидальную геометрию и одну из пяти связей  $\text{Cu}^{2+}$  образует с молекулой воды. Окружение  $\text{Cu}^{2+}$  в комплексе с производным **40** октаэдрическое и все восемь связей обеспечивает лиганд, две из которых имеют ионный характер. Это приводит к увеличению устойчивости комплекса  $40 \cdot \text{Cu}^{2+}$  по сравнению с  $28 \cdot \text{Cu}^{2+}$  на пять порядков, в соответствии с результатами потенциометрического титрования.

В отличие от бензокраун-соединений их пиридинсодержащие аналоги образуют комплексы по типу «гнездо» ( $29 \cdot \text{Cu}^{2+}$  и  $29 \cdot \text{Pb}^{2+}$ ) или инклюзивные ( $25 \cdot \text{Pb}^{2+}$ ) (Рисунок 6). Возможной причиной этого может быть влияние атома азота пиридина, который способен координировать катион, однако, скорее всего, такое взаимодействие очень слабое.

В комплексах  $29 \cdot \text{Cu}^{2+}$  и  $29 \cdot \text{Pb}^{2+}$  пиридинные группы находятся с одной стороны от плоскости макроцикла, что обуславливает смещение катиона из центра полости, несмотря на соответствие размера макроцикла и катиона  $\text{Cu}^{2+}$ . Катион  $\text{Pb}^{2+}$  больше по размеру и не может поместиться в 15-членный краун-эфир.

В комплексе  $25 \cdot \text{Pb}^{2+}$  карбоксильные группы расположены по разные стороны от плоскости макроцикла и координируют катион внутри макроциклической полости. Таким образом реализуется хелатный и макроциклический эффект, что объясняет высокую прочность комплексов краун-соединения **25**. Тем не менее, исходя из кристаллической структуры  $25 \cdot \text{Pb}^{2+}$  (Рисунок 6), макроциклический эффект проявляется не в полной мере, поскольку с одной стороны  $\text{Pb}^{2+}$  отсутствуют координационные связи.



**Рисунок 6** – РСА комплексов бензо- и пиридинкраун-соединений с катионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$

Интересно отметить, что устойчивость внешних комплексов **40** оказывается сопоставима с инклюзивными комплексами **25**. Вероятно, к такому результату приводит одинаковый набор структурных характеристик: размер макроцикла, в котором комбинируется жесткий фрагмент и гибкая цепочка, количество возможных координационных связей, а также наличие ионных взаимодействий с катионом металла.

## 5. Применение азакраун-соединения **25** как компонента радиофармпрепаратов

Как показали результаты потенциометрического титрования, пиридинкраун-соединение **25** показало высокие константы устойчивости с катионами тяжелых металлов и при этом по данным РСА обладает предорганизованной полостью для связывания катиона, что обуславливает быстрый процесс комплексообразования. Пиридиновый цикл является удобной платформой для введения различных функциональных групп для ковалентного связывания с векторной биомолекулой. Поэтому для азакраун-соединения **25** совместно с кафедрой Радиохимии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова были проведены комплексные исследования для оценки возможности его применения как компонента радиофармпрепаратов.

В качестве радионуклида рассматривался короткоживущий (45 минут) катион висмута  $^{213}\text{Bi}^{3+}$ , поскольку он является одним из наиболее перспективных для применения в терапии онкологических заболеваний и в настоящее время проходит клинические испытания, однако существует проблема выбора подходящих для него хелаторов. Для исследований использовались более стабильные изотопы  $^{207}\text{Bi}$  и  $^{209}\text{Bi}$ . Комплексообразование краун-соединения **25** с  $\text{Bi}^{3+}$  было установлено с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (Рисунок 7). При добавлении  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  к раствору **25** происходят характерные изменения в спектре ЯМР, свидетельствующие об образовании комплекса. Кроме того, в масс-спектре наблюдаются сигналы, соответствующие комплексу  $\text{25}\cdot\text{Bi}^{3+}$ .

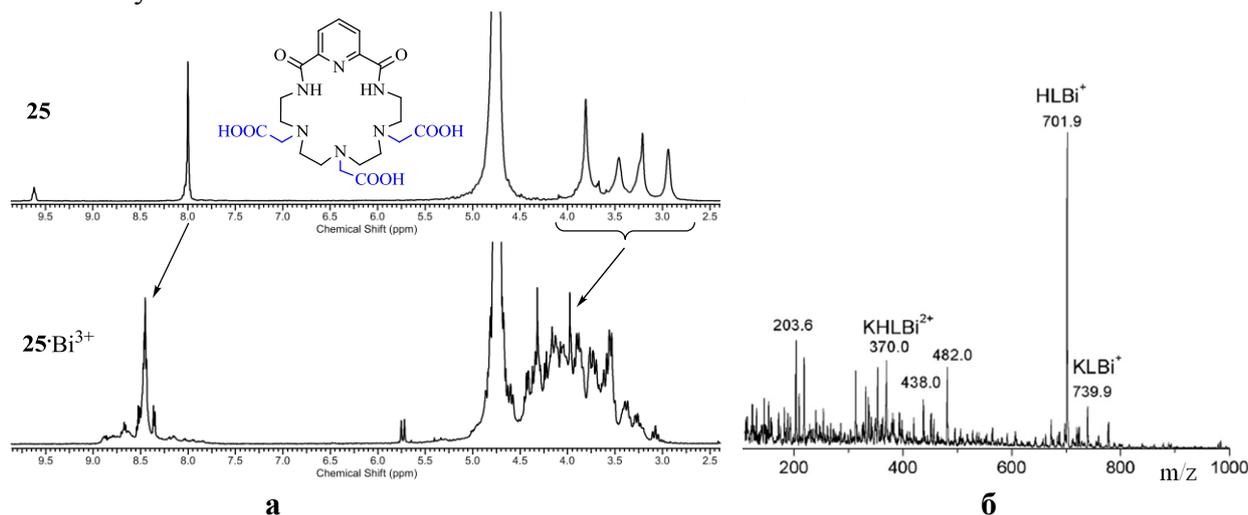


Рисунок 7 – Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{D}_2\text{O}$  (а) и масс-спектр (б) лиганда **25** и комплекса  $\text{25}\cdot\text{Bi}^{3+}$

Для исследования устойчивости комплекса краун-соединения **25** с  $\text{Bi}^{3+}$  использовался метод жидкостной экстракции, основанный на извлечении свободного катиона из системы с помощью экстрагента (Д2ЭГФК), и метод осаждения нерастворимых соединений висмута, основанный на уменьшении образования малорастворимых гидроксидов в растворе при комплексообразовании. Результаты подтвердили образование комплекса  $\text{25}\cdot\text{Bi}^{3+}$  (1:1) с константой устойчивости  $\log K = 21.3 \pm 0.2$ , что достаточно для связывания радионуклида в радиофармпрепарате.

Изучение эффективности мечения  $^{207}\text{Bi}^{3+}$  краун-соединения **25** в зависимости от концентрации лиганда показало, что при концентрации  $c(\text{25}) \geq 3 \cdot 10^{-4}$  М связывается 97-99%  $^{207}\text{Bi}^{3+}$ . В тех же условиях ДОТА связывает 95-97% радионуклида при более низкой концентрации  $c(\text{ДОТА}) \geq 1 \cdot 10^{-5}$ , что не удивительно, поскольку константа устойчивости комплекса ДОТА· $\text{Bi}^{3+}$  примерно на десять порядков выше, чем у  $\text{25}\cdot\text{Bi}^{3+}$ . ТСХ комплекса  $\text{25}\cdot^{207}\text{Bi}^{3+}$ , проводимая через определенные промежутки времени, показала, что процент радиоактивного мечения не изменяется от 30 секунд до 60 минут, что свидетельствует о быстрой кинетике образования комплекса между **25** и  $\text{Bi}^{3+}$  в отличие от ДОТА.

Устойчивость комплекса  $\text{25}\cdot^{207}\text{Bi}^{3+}$  в условиях *in vitro* к перехелатированию радионуклида сывороточными белками была исследована в избытке (1/100) фетальной

бычьей сыворотки при 37°C. Согласно полученным данным половина  $^{207}\text{Bi}^{3+}$  перехелатируется из комплекса с **25** через 3 часа, в то время как из комплекса с ЭДТА в 12 раз быстрее - через 15 минут. Таким образом, краун-соединение **25** образует кинетически значительно более инертные комплексы в биологических средах, чем ациклические лиганды.

Для оценки радиационной устойчивости лиганда **25** водный раствор ( $c = 2 \cdot 10^{-5}$  М) облучали с помощью контейнера-облучателя «γ-400». Анализ полученных результатов показал, что доза до 330 Гр не оказывает влияние на комплексообразование, а макроцикл устойчив до 4300 Гр. Такой запас прочности позволит не разрушиться соединению в составе радиофармпрепарата и сохранить его эффективность.

Для определения цитотоксичности краун-соединения **25** использовали классический МТТ-тест на злокачественных и нормальных клеточных линиях (HL-60, MOLT-4 и лимфоциты). Установлено, что полуметальные концентрации для свободного лиганда ( $2.5 \cdot 10^{-4}$  -  $3.2 \cdot 10^{-3}$  М) на 6-7 порядков выше, чем достигается при использовании радиофармпрепарата ( $1 \cdot 10^{-10}$  -  $1 \cdot 10^{-8}$  М), т.е. цитотоксичность самого краун-соединения минимальна.

Устойчивость комплекса  $^{207}\text{Bi}^{3+}$  *in vivo* оценивали путем исследования биораспределения у нормальных мышей. Было показано, что  $^{207}\text{Bi}^{3+}$  быстро удаляется из легких, сердца, головного мозга и селезенки и демонстрирует более высокий уровень радиоактивности в почках по сравнению с другими органами. Таким образом, выявлено, что аккумуляция радионуклида в критических органах не происходит ввиду его эффективного выведения (через 6 ч) и отсутствия диссоциации комплекса.

### Выводы

1. Выявлено, что синтез бензо- и пиридиназакраун-соединений по реакции макроциклизации между сложными диэфирами и аминами с последующим восстановлением амидных групп протекает с более высоким суммарным выходом по сравнению с одностадийным методом получения из дигалогенидов и аминов.

2. Впервые получены производные амидных бензо- и пиридиназакраун-соединений, содержащие нитро, сложноэфирные, карбоксильные, пропаргильные, гидроксильные и азидные группы в ароматическом кольце и карбоксильные, пиридинильные и пиколилатные хелатирующие группы в макроцикле.

3. Впервые изучены комплексообразующие свойства амидных азакраун-соединений. Пиридиназакраун-соединения, содержащие карбоксильные хелатирующие группы, показали высокие константы устойчивости комплексов с катионами тяжелых металлов в водных растворах, среди бензоазакраун-соединений наиболее прочные комплексы образуют лиганды, имеющие пиколилатные хелатирующие группы.

4. Результаты исследований методом РСА показали структурную предорганизованность синтезированных амидных азакраун-соединений к связыванию катиона металла, а также выявили, что пиридинкраун-соединения координируют катионы металлов в макроциклической полости, в то время как в бензоазакраун-соединениях связывание катиона происходит вне макроциклической полости.

5. Пиридиназакраун-соединение с тремя карбоксильными группами демонстрирует высокие константы связывания и быстрое комплексообразование с катионами висмута при комнатной температуре. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что данный лиганд может быть перспективным для применения в качестве бифункционального комплексона в составе радиофармпрепаратов с  $^{213}\text{Bi}$ .

## Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

### Статьи:

1. Egorova B.V., Matazova E.V., Mitrofanov A.A., Aleshin G.Y., Trigub A.L., Zubenko A.D., Fedorova O.A., Fedorov Y.V., Kalmykov S.N. Novel pyridine-containing azacrown-ethers for the chelation of therapeutic bismuth radioisotopes: complexation study, radiolabeling, serum stability and biodistribution // Nuclear Medicine and Biology. - 2018. - Vol. 60. - P. 1-10.
2. Fedorov Yu. V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N., Oshchepkov M.S., Nelubina Yu. V., Arkhipov D.E., Egorova B.V., Zubenko A.D. Potentiometric studies of complex formation of amidopyridine macrocycles bearing pendant arms with proton and heavy metal ions in aqueous solution // Polyhedron. - 2017. - Vol. 124. - P. 229-236.
3. Fedorov Y., Fedorova O., Peregudov A., Kalmykov S., Egorova B., Arkhipov D., Zubenko A., Oshchepkov M. Complex formation of pyridine-azacrown ether amide macrocycles with proton and heavy metal ions in aqueous solution // J. Phys. Org. Chem. - 2016. - Vol. 29. - P. 244-250.
4. Зубенко А.Д., Бахарева А.А., Федорова О.А. Разработка компонентов радиофармпрепаратов на основе пиридинсодержащих азакраун-соединений // Успехи в химии и химической технологии. - 2018. - Т. 32(5). - С. 35-37.
5. Зубенко А.Д., Пашанова А.В., Федорова О.А. Синтез новых бензодиазакраун-эфиров с различным типом хелатирующих групп // Успехи в химии и химической технологии. - 2018. - Т. 32(5). - С. 88-90.
6. Зубенко А.Д., Карноухова В.А., Федорова О.А. Новые амидные бензоазакраун-соединения: синтез и свойства // Успехи в химии и химической технологии. - 2018. - Т. 32(7). - С. 12-14.
7. Зубенко А.Д., Станкова А.И., Ощепков А.С., Федорова О.А. Синтез бифункциональных производных бензоазакраун-соединений // Успехи в химии и химической технологии. - 2017. - Т. 31. - С. 51-53.
8. Зубенко А.Д., Сараева А.Г., Фомина А.А., Устимова М.А., Ощепков М.С., Ощепков А.С. Синтез новых комплексонов для катионов тяжелых и переходных металлов на основе бензоазакраун-эфиров // Успехи в химии и химической технологии. - 2016. - Т. 30(11). - С. 39-40.
9. Мутасова А. Д. (Зубенко А.Д.), Ощепков М. С., Ощепков А. С., Федорова О. А. Два подхода к синтезу бензотриаза-15-краун-5-эфира // Успехи в химии и химической технологии. - 2014. - Т. 28(9). - С. 80-82.
10. Мутасова А.Д. (Зубенко А.Д.), Ощепков М.С., Федорова О.А. Азакраун-соединения и способы их получения // Успехи в химии и химической технологии. - 2013. - Т. 27(4). - С. 125-129.

### Тезисы конференций:

11. Зубенко А.Д., Егорова Б.В., Федорова О.А. Разработка хелаторов на основе азакраун-соединений как компонентов радиофармпрепаратов // Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров, Москва, 2018, с. 159-160.
12. Зубенко А.Д., Егорова Б.В., Федорова О.А., Калмыков С.Н. Новый радиофармпрепарат на основе комплекса азакраун-соединения с  $^{213}\text{Bi}$  // Первый международный форум онкологии и радиологии, Москва, 2018, том 2, с. 257.
13. Зубенко А.Д., Егорова Б.В., Федорова О.А. Новые лиганды на основе азакраун-соединений: синтез и комплексообразующие свойства // VII Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов, Туапсе, 2018, с. 50.
14. Zubenko A., Egorova B., Fedorov Y., Kalmykov S., Fedorova O. Novel chelators based on bisamidopyridine azacrown compounds: Synthesis and complex formation properties // International Symposium on Metal Complexes (ISMEC 2018): abstracts, Florence, Italy, 2018, p. 199-200.
15. Зубенко А.Д., Егорова Б.В., Федорова О.А. Разработка компонентов радиофармпрепаратов на основе азакраун-соединений // XI Конкурс проектов молодых ученых, Москва, 2017, с. 155-156.
16. Zubenko A., Egorova B., Fedorov Y., Kalmykov S., Fedorova O. New chelators based on aril containing azacrown compounds for transition and radioactive metal ions // International Symposium on Metal Complexes (ISMEC 2017), Dijon, France, 2017, p. 311-312.

17. Zubenko A.D., Egorova B.V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Development of chelators based on azacrown compounds as components of radiopharmaceuticals // 8th International IUPAC Symposium "Macro- and Supramolecular Architectures and Materials" (MAM-17), Sochy, 2017, p. 86.
18. Zubenko A.D., Egorova B.V., Fedorova O.A., Fedorov Yu V., Kalmykov S.N. Synthesis and complex formation of pyridine-azacrown macrocycles with heavy and rare earth metal ions in aqueous solution // The Fourth International Scientific Conference «Advances In Synthesis And Complexing», Moscow, 2017, p. 48
19. Зубенко А.Д., Ощепков А.С., Федорова О.А. Разработка новых бифункциональных комплексонов на основе азакраун-эфиров для катионов тяжелых металлов и радионуклидов // VI Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов, Туапсе, 2016, с. 32.
20. Zubenko A.D., Oshchepkov M.S., Egorova B.V., Kalmykov S.N., Fedorov Yu.V., Fedorova O.A. New bisamidopyridine containing azacrown ether chelators for transition and radioactive metal ions // VIIIth International Symposium "Design and Synthesis of Supramolecular Architectures" Ind Youth School on Supramolecular and Coordination Chemistry, Kazan, 2016, p. 84.
21. Зубенко А.Д., Ощепков М.С., Федорова О.А. Новые пиридинсодержащие азакраун-эфиры. Синтез и свойства // Зимняя конференция молодых ученых по органической химии (WSOC-2016), Красновидово, 2016, с. 116.
22. Зубенко А.Д., Ощепков М.С., Федорова О.А. Синтез пиридинсодержащих азакраун-соединений и их производных, исследование комплексообразующих свойств с катионами тяжелых металлов // Международный Конгресс «KOST-2015», Москва, 2015, с. 234.
23. Зубенко А.Д., Ощепков М.С., Федорова О.А. Азакраун-соединения. синтез и исследование комплексообразующих свойств с катионами тяжелых металлов // IV Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела», Туапсе, 2015, с. 42.
24. Зубенко А.Д. Синтез N-замещенных краун-соединений и исследование их комплексообразования с катионами металлов // Студенческая стендовая сессия «Начинающий учёный», Москва, 2015.
25. Мутасова А.Д. (Зубенко А.Д.), Ощепков М.С., Сараева А.Г. Синтез и исследование комплексообразующих свойств азакраун-соединений с катионами металлов в водных растворах // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2015», Москва, 2015.
26. Мутасова А.Д. (Зубенко А.Д.) Синтез азакраун-соединений и исследование их комплексообразующей способности // Студенческая стендовая сессия «Начинающий учёный», Москва, 2014.
27. Mutasova A.D. (Zubenko A.D.), Oshchepkov M.S. Synthesis of pyridine-containing azacrown compounds and study of their complex formation with metal cations in aqueous solution // Workshop "Organic photovoltaics- from molecules to solar cells", Bialystok, 2014.
28. Мутасова А.Д. (Зубенко А.Д.) Два пути синтеза пиридинсодержащих азакраун-соединений // X Региональная студенческая научная конференция с международным участием «Фундаментальные науки – специалисту нового века», Иваново, 2014, с. 137.
29. Мутасова А.Д. (Зубенко А.Д.), Ощепков М.С., Егорова Б.В. Синтез пиридинсодержащих азакраун-соединений и исследование комплексообразующих свойств с катионом свинца (II) // VI Молодежная Конференция ИОХ РАН, Москва, 2014, с. 217-218.
30. Мутасова А.Д. (Зубенко А.Д.), Ощепков М.С. Синтез и исследование комплексообразующих свойств азакраун-соединений с катионами  $Pb^{2+}$  и  $Cd^{2+}$  в водных растворах // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2014», Москва, 2014.
31. Мутасова А.Д. (Зубенко А.Д.) Синтез пиридинсодержащих краун-соединений и изучение комплексообразования с  $Cd^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  // Студенческая стендовая сессия «Начинающий учёный», Москва, 2013.
32. Мутасова А.Д. (Зубенко А.Д.), Ощепков М.С. Синтез пиридинсодержащих краун-соединений // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2013», Москва, 2013.