

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

---

*На правах рукописи*

ЩУКИНА АННА АЛЕКСЕЕВНА

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПИРИДИН-СОДЕРЖАЩИХ  
МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ И АЦИКЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОНОВ КАК  
КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ**

1.4.3. – органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) в лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем и в лаборатории по разработке хелаторов и их конъюгатов с молекулами-векторами для получения радиофармпрепаратов.

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН Федорова Ольга Анатольевна.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |            |
|---|------------|
| <b>1. ВВЕДЕНИЕ.....</b>   | <b>8</b>   |
| <b>2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....</b>  | <b>14</b>  |
| 2.1. Подходы к синтезу ациклических лигандов.....   | 14         |
| 2.1.1. Синтез гибких полиаминных лигандов .....   | 15         |
| 2.1.2. Введение жестких фрагментов в структуру ациклических лигандов .....                                | 32         |
| 2.2. Комплексообразующие свойства ациклических лигандов .....   | 35         |
| 2.3. Применение комплексонов в качестве компонентов радиофармпрепаратов                                   | 48         |
| 2.3.1. Бифункциональные производные хелаторов и их конъюгаты с<br>векторными молекулами .....             | 49         |
| 2.3.2. Применяемые в клинической практике радиофармпрепараты на основе<br>радионуклидных комплексов ..... | 56         |
| <b>3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>   | <b>59</b>  |
| 3.1. Синтез комплексонов.....   | 60         |
| 3.1.1. Синтез пиридинсодержащих макроциклических комплексонов .....                                       | 61         |
| 3.1.2. Синтез полиаминных ациклических комплексонов .....   | 63         |
| 3.1.3. Синтез пиридинсодержащих ациклических комплексонов .....   | 68         |
| 3.1.4. Синтез бифункциональных комплексонов .....   | 73         |
| 3.2. Исследование комплексообразующих свойств лигандов .....  | 75         |
| 3.2.1. Исследование комплексообразующих свойств пиколинатных лигандов                                     | 75         |
| 3.2.2. Исследование комплексообразующих свойств ацетатных лигандов .....                                  | 87         |
| 3.2.3. Исследование комплексообразующих свойств ацетамидных лигандов                                      | 103        |
| 3.3. Бифункциональные хелаторы как компоненты радиофармпрепаратов.....                                    | 116        |
| <b>4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>  | <b>122</b> |
| <b>5. ВЫВОДЫ .....</b>  | <b>163</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>6. ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>                                 | <b>165</b> |
| <b>7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                          | <b>228</b> |
| <b>СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ .....</b> | <b>251</b> |

## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПТЭС – 3-(аминопропил)триэтоксисилан (аминосилановый аппрет)

БФХ – Бифункциональные производные хелаторов

ВЭЖХ – Высокоэффективная жидкостная хроматография

Д2ЭГФК – Ди(2-этилгексил)фосфорная кислота

д – Дублет

ДМФА – N,N-Диметилформаид

ДМСО – Диметилсульфоксид

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖМКО – Принцип жёстких и мягких кислот и оснований Пирсона

ИК – Инфракрасный

ИЭР – Ионизация при электрораспылении

кв – Квадруплет

КЧ – Координационное число

ЛПЭ – Линейная передача энергии

м – Мультиплет

м. д. – Миллионная доля

МАЛДИ – Матрично-активированная лазерная десорбция

МРТ – Магнитно-резонансная томография

Нозил – 2-нитробензолсульфонил

ОФЭКТ – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПСМА – Простатспецифический мембранный антиген

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

РЗЭ – Редкоземельные элементы

РСА – Рентгеноструктурный анализ

РФП – Радиофармпрепарат

с – Синглет

с.уш. – Уширенный синглет

т – Триплет

ТГФ – Тетрагидрофуран

ТМС – Тетраметилсилан  
Тозил – *n*-толуолсульфанильная группа  
ТСХ – Тонкослойная хроматография  
ТФУ – Трифторуксусная кислота  
ФБС – Фетальная бычья сыворотка  
ЭХГ – Эпихлоргидрин  
ЯМР – Ядерный магнитный резонанс  
Вос – *трет*-бутоксикарбонильная группа  
COSY – Двумерная гомоядерная корреляционная спектроскопия  
DIPEA – Диизопропилэтиламин  
DFT – Теория функционала электронной плотности  
DMAP – 4-диметиламинопиридин  
DOTA – 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота  
DTPA – Диэтилентриаминпентауксусная кислота  
ЕС – Двойной электронный захват  
EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид  
EDTA – Этилендиаминтетрауксусная кислота (Трилон Б)  
НАТУ – Гексафторфосфат азабензотриазол тетраметилуроний  
HEPES – 4-(2-Гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота  
HMBC – Двумерная гетероядерная корреляционная спектроскопия через несколько связей  
HMTA – Гексаметилентетрамин  
HOBT – Гидроксибензотриазол  
HSQC – Двумерная гетероядерная корреляционная спектроскопия через одну химическую связь  
*in vitro* – лат. «в стекле», в искусственных условиях вне организма  
*in vivo* – лат. «в (на) живом», в условиях эксперимента на живом организме  
NHS – N-гидроксисукцинимид  
ORTEP – Представление молекулярной структуры, определенное методом дифракции рентгеновских лучей

SHF@SiO<sub>2</sub> – Наночастицы гексаферрита стронция, покрытые диоксидом кремния  
TBAI – Йодид тетрабутиламмония  
TCPEP – Трис(2-карбоксиэтил)фосфин  
TMSBr – Бромотриметилсилан  
T<sub>1/2</sub> – Период полураспада  
E<sub>α</sub> – Альфа-распад  
E<sub>β+</sub> – Позитронный распад  
E<sub>β-</sub> – Бета-распад  
J – Константа спин-спинового взаимодействия  
L – Лиганд  
logK – Логарифм константы устойчивости комплекса  
M – Катион металла; Молекулярный ион (в масс-спектрах); Единица измерения концентрации (моль/л)  
m/z – Отношение массы к заряду (в масс-спектрах)  
Py – Пиридин  
δ – Химический сдвиг

## 1. ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Координационные соединения нашли широкое применение во многих областях науки благодаря возможности селективного связывания катионов металлов лигандами. Одним из важных применений координационных соединений является ядерная медицина, где комплексные соединения лигандов с радионуклидами используются в качестве фрагментов радиофармпрепаратов для лечения и диагностики онкологических заболеваний. Практически значимые комплексоны подразделяются на два больших класса: макроциклические и ациклические соединения. В области ядерной медицины за последние несколько десятилетий было разработано много ациклических и макроциклических хелатирующих лигандов для различных радионуклидов, главным образом на основе ациклического лиганда **ДТРА** (диэтилентриаминпентауксусная кислота) и макроциклического **ДОТА** (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота). Однако остается актуальной проблема поиска новых комплексонов, так как существующие в настоящее время хелаторы все еще обладают рядом недостатков, ограничивающих их медицинское применение, поэтому применяемые в практике терапевтические радиофармпрепараты немногочисленны. В последние годы работы по получению новых радиофармпрепаратов активно расширяются в связи с разработкой новых методов диагностики с использованием радиоизотопов, в связи с этим резко увеличивается потребность в новых хелатирующих агентах. Кроме того, для создания таргетного радиофармпрепарата необходимо связать комплекс радионуклида с биомолекулой, обеспечивающей направленную доставку активного компонента в опухолевые клетки, поэтому важной задачей является разработка бифункциональных производных лигандов, содержащих группы для конъюгации хелатора и молекулы-вектора.

**Степень разработанности темы исследования.** Накоплен обширный материал по синтезу и комплексообразующим свойствам лигандов в области радиофармпрепаратов в виде публикаций, научных работ и обзоров в научных журналах. За годы изучения этих соединений было показано, что структура



лиганда и тип хелатирующих групп влияют на устойчивость, стехиометрию комплексов и селективность к различным катионам металлов, что определяет их возможность применения в составе радиофармпрепаратов. В литературе описаны ациклические и макроциклические хелаторы для применения в области ядерной медицины, а также изучены их комплексообразующие свойства. Тем не менее, многие хелаторы имеют недостатки, такие как медленная кинетика комплексообразования и невысокая кинетическая инертность образуемых комплексов. Поэтому задача данного исследования состояла в разработке новых хелаторов с различными хелатирующими группами и исследовании их комплексообразующих свойств для оценки возможности применения в составе радиофармпрепаратов.

**Цель и задачи работы.** Целью данной работы является синтез и исследование новых пиридинсодержащих ациклических и макроциклических хелаторов, перспективных для применения в составе радиофармпрепаратов.

Задачами данной работы явились: 1) разработка методов получения новых ациклических полиаминных и пиридинсодержащих комплексонов с различными хелатирующими группами (ацетатные, пиколинатные, фосфонатные, сукцинаматные, пиридилные, ацетамидные); 2) синтез макроциклических хелаторов на основе азакраун-эфиров; 3) изучение комплексообразующих свойств полученных хелаторов с катионами  $Ga^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ ,  $Bi^{3+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  различными физико-химическими методами анализа; 4) разработка бифункциональных комплексонов для радиофармацевтического применения.

#### **Научная новизна.**

- Синтезирован ряд неописанных ранее ациклических полиаминных и пиридинсодержащих хелаторов и макроциклических хелаторов на основе азакраун-эфиров.

- Разработан новый метод введения комбинированных хелатирующих групп (пиридилные, ацетатные, фосфонатные, сукцинаматные, ацетамидные) в структуру ациклических полиаминных лигандов.

- Изучены комплексообразующие свойства полученных лигандов с катионами  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$ , определена структура образующихся комплексов и измерены константы устойчивости, проанализирована устойчивость образующихся комплексов в зависимости от структуры, состава лиганда и координационных характеристик металла.

- Проведено тестирование кинетической инертности синтезированных комплексов ацетатных и пиколинатных лигандов *in vitro*, проанализирована зависимость устойчивости комплексов в биологической среде от их структуры.

- Показана возможность модификации пиридинового кольца карбоксильными функциональными группами и создание бифункциональных производных макроциклических хелаторов, которые были конъюгированы с наночастицами.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

- Предложен подход к синтезу ациклических лигандов из азакраун-эфиров, позволяющий получать хелаторы, комбинирующие в своем составе хелатирующие группы различного типа.

- Выявлены хелаторы с включением пиридинового фрагмента, образующие устойчивые комплексы *in vitro* с  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ , перспективные для использования в составе радиофармпрепаратов.

- Предложены методы введения карбоксильных функциональных групп в состав хелаторов с ацетатными хелатирующими группами для конъюгирования с биомолекулой.

**Методология и методы диссертационного исследования** основаны на анализе литературных данных, разработке методов синтеза лигандов из коммерчески доступных реагентов. Полученные соединения были охарактеризованы с использованием физико-химических методов анализа, включая  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  ЯМР спектроскопию, в том числе двумерную, масс-спектрометрию, элементный анализ, ИК-спектроскопию. Комплексообразование синтезированных лигандов с катионами металлов изучалось с использованием  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерной, масс-спектрометрии, ВЭЖХ-

анализа, потенциометрического титрования, спектрофотометрического титрования, PCA, DFT-расчетов, исследований *in vitro* и *in vivo*.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

- Синтез ряда новых макроциклических и ациклических комплексонов с ацетатными, пиколинатными, фосфонатными, сукцинаматными, пиридинными и ацетамидными хелатирующими группами.

- Макроциклизация полиаминов в амидные пиридинсодержащие азакраун-соединения в качестве метода защиты первичных аминогрупп.

- Синтез бифункциональных производных комплексонов.

- Изучение комплексообразующих свойств полученных хелаторов с катионами  $Ga^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ ,  $Bi^{3+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  с применением ряда методов физико-химического анализа.

- Оценка полученных комплексонов как потенциальных компонент радиофармпрепаратов.

**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, проведении физико-химических исследований, 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 № 16-13-10226, 19-73-20187, 19-53-18010\19, 21-73-20158, 23-13-00424, 23-73-01270, а также ГЗ №075-00277-24-00, тема FFSF-2022-0017.

Автор выражает особую благодарность к.х.н. Зубенко А.Д., к.х.н. Черниковой Е.Ю., д.х.н. Федорову Ю.В., к.х.н. Егоровой Б.В., Иконниковой И.С., Карноуховой В.А., Хабировой С.Ю., к.х.н. Алешину Г.Ю., к.х.н. Ларенкову А.А., Бубенщикову В.Б., к.х.н. Митрофанову А.А., Меньшикову М.А., Тарасенко О.В., а также коллективам лабораторий №107 и №135 и лаборатории микроанализа №118

за участие в постановке экспериментов и обсуждении полученных результатов на разных этапах работы.

**Степень достоверности полученных результатов** обеспечивалась использованием совокупности современных физико-химических методов установления строения и исследования свойств полученных соединений; отсутствием противоречий между выводами, сделанными в результате выполнения работы, и известными литературными данными; экспертной оценкой редакционных коллегий высокоцитируемых журналов, в которых были опубликованы результаты данной работы.

**Апробация работы.** По материалам диссертации опубликовано 9 статей (7 – в отечественных и иностранных научных изданиях, рекомендованных ВАК, 2 – в журнале, включенном в РИНЦ) и 14 тезисов докладов. Основные результаты данной работы были представлены на следующих конференциях: «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023) (Ереван, Армения, 2023); Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, Россия, 2023); 2nd International symposium «Noncovalent interactions in synthesis, catalysis and crystal engineering» (Москва, Россия, 2022); XXV Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, Россия, 2022); IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, Россия, 2021); Всероссийская конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (WSOC-2021, WSOC-2022), (Сочи, Россия, 2021, 2022); «MENDELEEV 2021» The XII International Conference on Chemistry for Young Scientists (Санкт-Петербург, Россия, 2021); Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» (Москва, Россия, 2019, 2021); «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ» (Москва, Россия, 2020); Всероссийская конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (WSOC-2020) (Красновидово, Россия, 2020); International Conference «Chemistry of

Organoelement Compounds and Polymers 2019» (Москва, Россия, 2019); XV Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2019» (Москва, Россия, 2019).

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа общим объемом 252 страницы состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения и содержит 57 схем, 10 таблиц и 250 рисунков. Список литературы включает 177 наименований.

## 2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Структура данного литературного обзора включает в себя три раздела. Первый раздел посвящен методам получения ациклических комплексонов с различными хелатирующими группами. Подходы к синтезу макроциклических комплексонов ранее были подробно рассмотрены в обзоре [1]. Во втором разделе описано исследование комплексообразования хелаторов с катионами радионуклидов для оценки их возможности применения в качестве компонентов радиофармпрепаратов. Третий раздел включает в себя описание структур и свойств бифункциональных хелаторов, методов их конъюгации с векторными молекулами, а также рассмотрение уже используемых в клинической практике радиофармпрепаратов на основе комплексов макроциклических и ациклических лигандов с радионуклидами.

### 2.1. Подходы к синтезу ациклических лигандов

Большинство ациклических хелаторов можно разделить на два класса: основанные на гибкой полиаминной цепочке и более структурно жесткие лиганды. Открытая структура лигандов обеспечивает конформационную подвижность и быстрое хелатирование катионов металлов, а введение жесткого фрагмента в состав молекулы приводит к увеличению кинетической устойчивости образуемых комплексов.

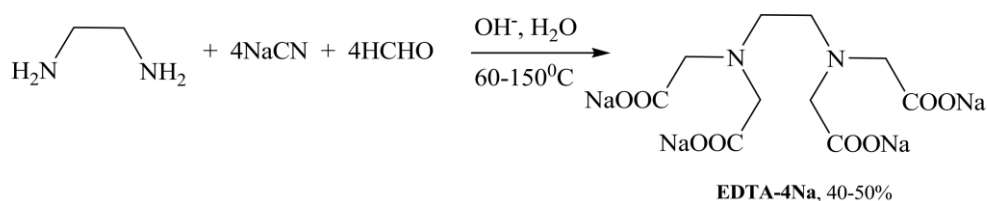
В синтезе ациклических лигандов часто необходимо использование селективных защитных групп первичных аминов в присутствии вторичных, что является сложной синтетической задачей. Часто используемое введение бензильных и нозильных защитных групп не позволяет полностью защитить терминальные аминогруппы. Например, реагенты для защиты первичных аминов, такие как фенилбис(2-тионо-1,3-тиазолин-3-ил)фосфиноксид или трифенилфосфин-2,2'-дипиридилдисульфид, перед использованием требуют многостадийного синтеза [2,3]. В статьях [4–6] хемоселективное N-ацилирование первичных аминов проводили в присутствии вторичных аминов при обработке

ацилцианидами. Также катализируемое рутением ацилирование первичных аминов нитрилами в присутствии воды протекает хемоселективно в присутствии вторичных аминов [7]. Удаление бензильных групп происходит каталитическим гидрированием над Pd/C в среде MeOH-5% AcOH или обработкой гидразином, но процедура очистки сложна. Этилтрифторацетат, который реагирует только с первичными аминогруппами с образованием трифторацетамидов, является важной защитной группой первичных аминов [8]. Трифторацетамидная группа легко гидролизуется в присутствии слабого основания (например, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), что ограничивает применение такого рода защитной группы для соединений, участвующих в реакциях в основных средах. Тритилхлорид как альтернатива трифторацетильной защитной группе для защиты линейных тетрааминов, более устойчив в основных средах [9].

### 2.1.1. Синтез гибких полиаминных лигандов

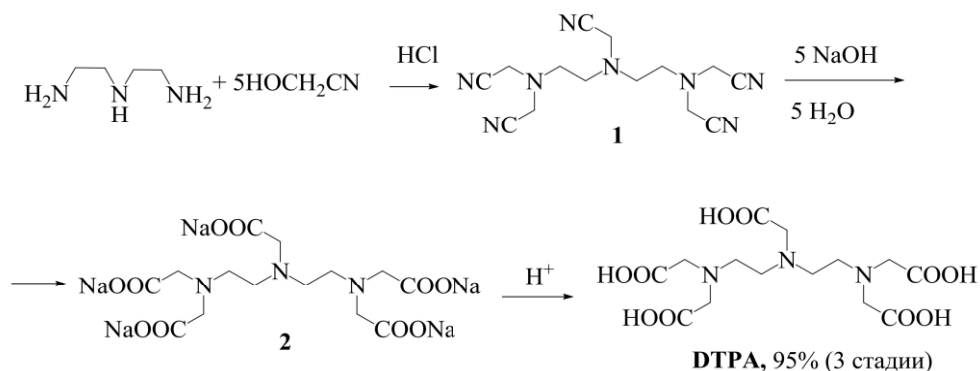
Лиганд **EDTA** (этилендиаминтетрауксусная кислота) является одним из старейших и популярных лигандов и имеет широкий спектр применений не только в области ядерной медицины, но и в фотографии, косметике, чистящих средствах, производстве синтетических смол и т.п. Лиганд обладает высоким сродством к ионам щелочноземельных металлов и тяжелых металлов, образуя достаточно устойчивые комплексы [10,11]. Он продается по всему миру под 30 различными торговыми марками, и его использование в мире постоянно растет [12]. Разработано множество методов получения **EDTA**, например, одним из методов получения является взаимодействие этилендиамина, NaCN и формалина в присутствии щелочи при температуре 60–150°C, как показано на схеме 1 [13].

Схема 1



Самым популярным ациклическим лигандом в области ядерной медицины в настоящее время является **ДТРА** (диэтилентриаминпентауксусная кислота), который применяется в составе многих радиофармпрепаратов [14–17]. Способы получения **ДТРА** весьма разнообразны [18]. Например, **ДТРА** можно получить из гидроксиацетонитрила и диэтилентриамина (Схема 2) [19].

Схема 2

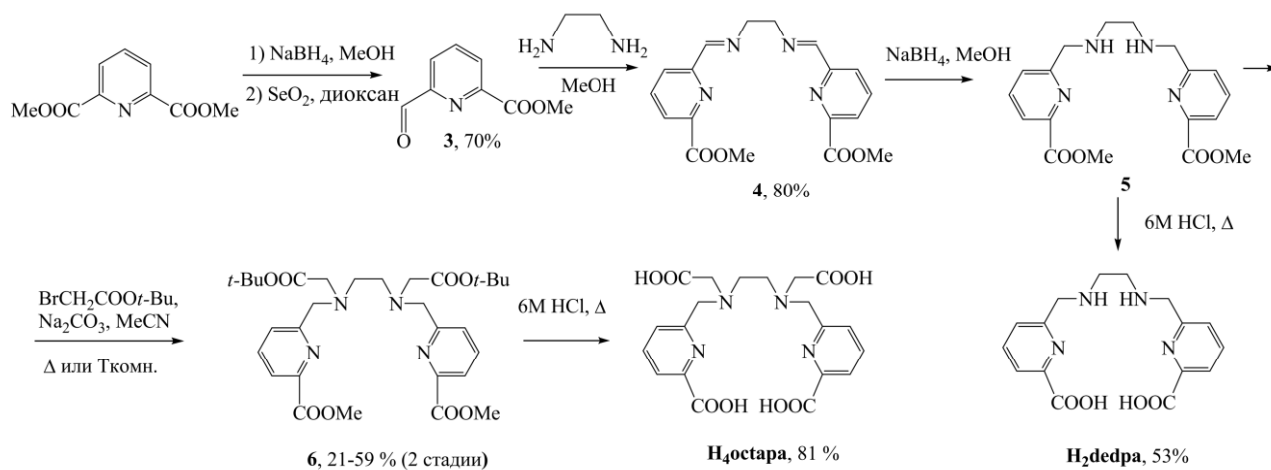


Одним из популярных открытоцепных лигандов в литературе в настоящее время является лиганд **Н<sub>4</sub>octapa** (N,N'-бис(6-карбокси-2-пиридилметил)этилендиамин-N,N'-диуксусная кислота). Первый синтез **Н<sub>4</sub>octapa** был опубликован Плата-Иглесиасом с сотр. в 2004 г. [20]. Комплексон получали в пять стадий из диметилового эфира 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты с использованием реакции восстановительного аминирования. Однако данная реакция осложняется образованием побочных продуктов в фрагменте пиколиновой кислоты, защищенном метиловым эфиром, путем превращения их в смесь карбоновых кислот и первичных спиртов под действием  $\text{NaBH}_4$ . При алкилировании соединения **5** этилбромацетатом в кипящем  $\text{MeCN}$  в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  наблюдалось образование лактамов и межмолекулярных побочных продуктов, однако алкилирование *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты в аналогичных условиях дает соединение **6** с выходом 26%. Снятие защиты с метилового и *трет*-бутилового эфиров с помощью 6 М  $\text{HCl}$  приводило к получению лиганда **Н<sub>4</sub>octapa**. Кроме того из прекурсора **5** путем кислотного гидролиза в 6 М  $\text{HCl}$  получали ациклический лиганд **Н<sub>2</sub>dedpa** [21,22]. При этом в статье [23] лиганд **Н<sub>4</sub>octapa** был синтезирован N-алкилированием прекурсора **5**



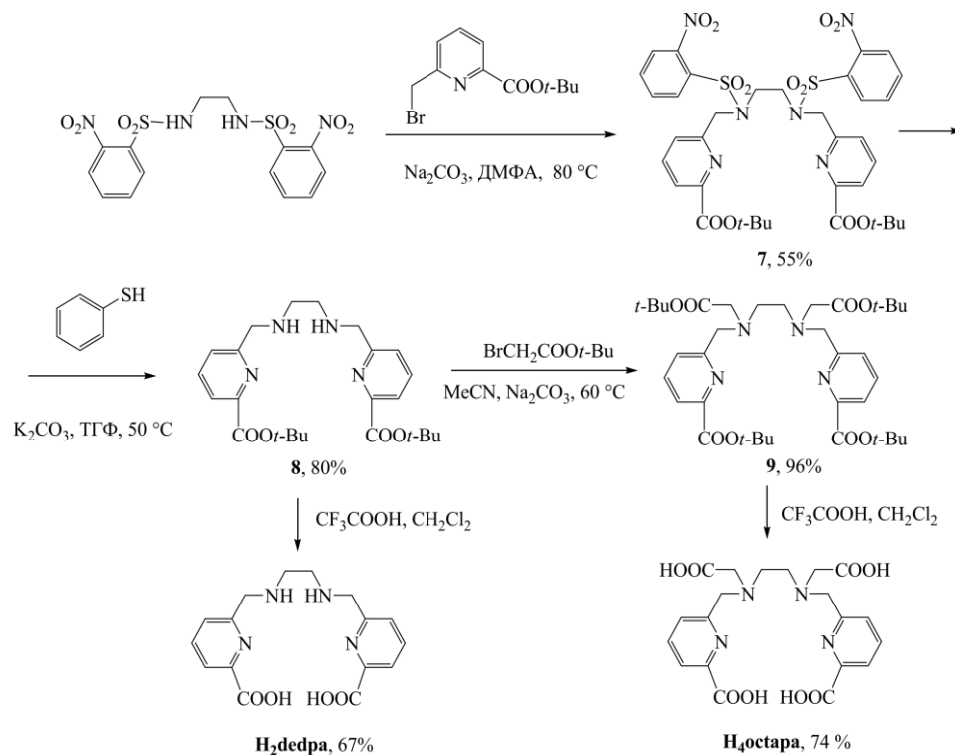
*трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты при комнатной температуре в ацетонитриле с последующим снятием защиты метилового и *трет*-бутилового эфиров 6 М HCl, что увеличивает общий выход на двух последних стадиях до 59% по сравнению с описанной ранее методикой с использованием кипящего ацетонитрила (21%) [20] (Схема 3). Использование более мягких условий алкилирования требует более длительного времени реакции (несколько дней), но значительно повышает выход реакции, что, скорее всего, минимизирует образование лактамов и солей четвертичного аммония в результате полиалкилирования.

Схема 3



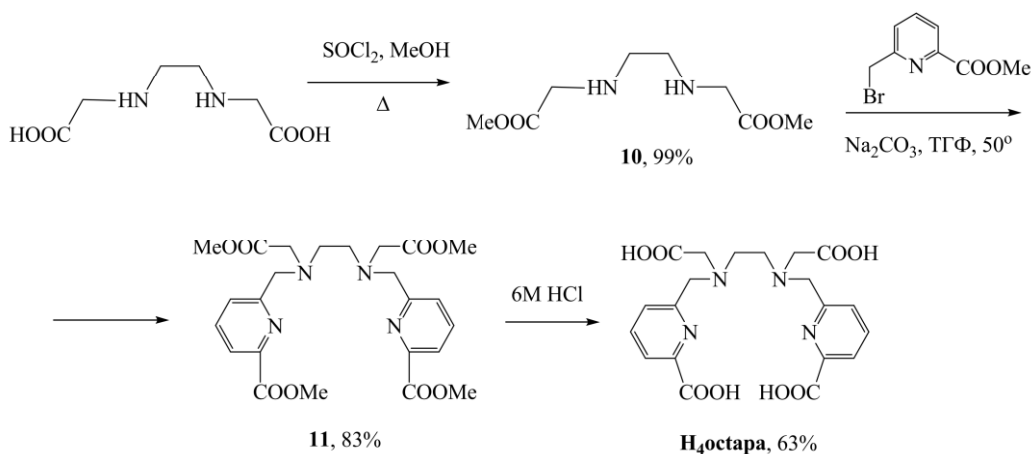
Из-за популярности этого лиганда были усовершенствованы методы его синтеза. Орвиг с сотр. разработали синтез **H<sub>4</sub>octapa**, а также **H<sub>2</sub>dedpa**, основанный на нозил-защищенном этилендиамине [24] (Схема 4). Повышенная лабильность защитной группы *трет*-бутилового эфира привела к некоторому разложению во время синтеза, что частично отвечает за снижение выхода. Кроме того, во время хроматографии с использованием метанола из *трет*-бутилового эфира образовывался некоторый продукт метилового эфира, что приводило к образованию побочных продуктов и снижению выхода [23,24].

### Схема 4



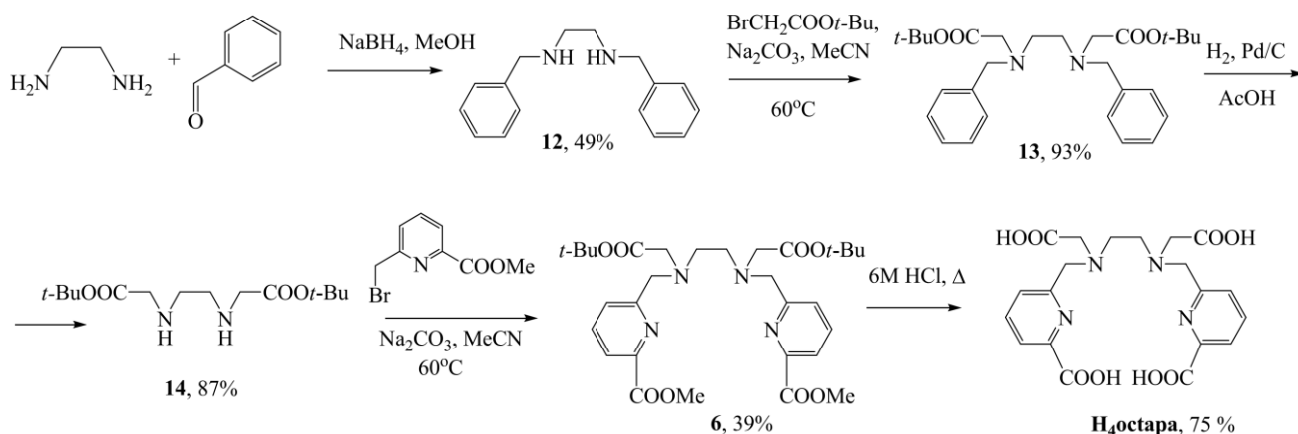
Был разработан новый улучшенный трехстадийный путь синтеза **H<sub>4</sub>octapa**, представленный на схеме 5. Этилендиамин-*N,N'*-диуксусную кислоту защищали с получением диметилового эфира **10**, а затем алкилировали метиловым эфиром 6-(бромметил)пиколиновой кислоты с дальнейшим снятием защиты метилового эфира с помощью 6М HCl с получением лиганда **H<sub>4</sub>octapa**. Суммарный выход по такой методике достигает ~50 % за три стадии [25]. Для сравнения первые две стратегии позволяют достигать выхода до 30% за пять стадий.

### Схема 5



В статье [26] хелатор **H<sub>4</sub>octapa** был синтезирован с использованием бензильных защитных групп (Схема 6). Данный метод позволяет обойти проблему восстановления групп метилового эфира пиколиновой кислоты при восстановительном аминировании, избегая использования боргидрида натрия. Единственной серьезной проблемой является лабильность пиколинатных групп к гидрированию, поэтому порядок реакции был оптимизирован для проведения стадии дебензилирования только в присутствии *tert*-бутилацетатных групп. Относительно простой пятистадийный синтез **H<sub>4</sub>octapa** проводится с суммарным выходом ~12%.

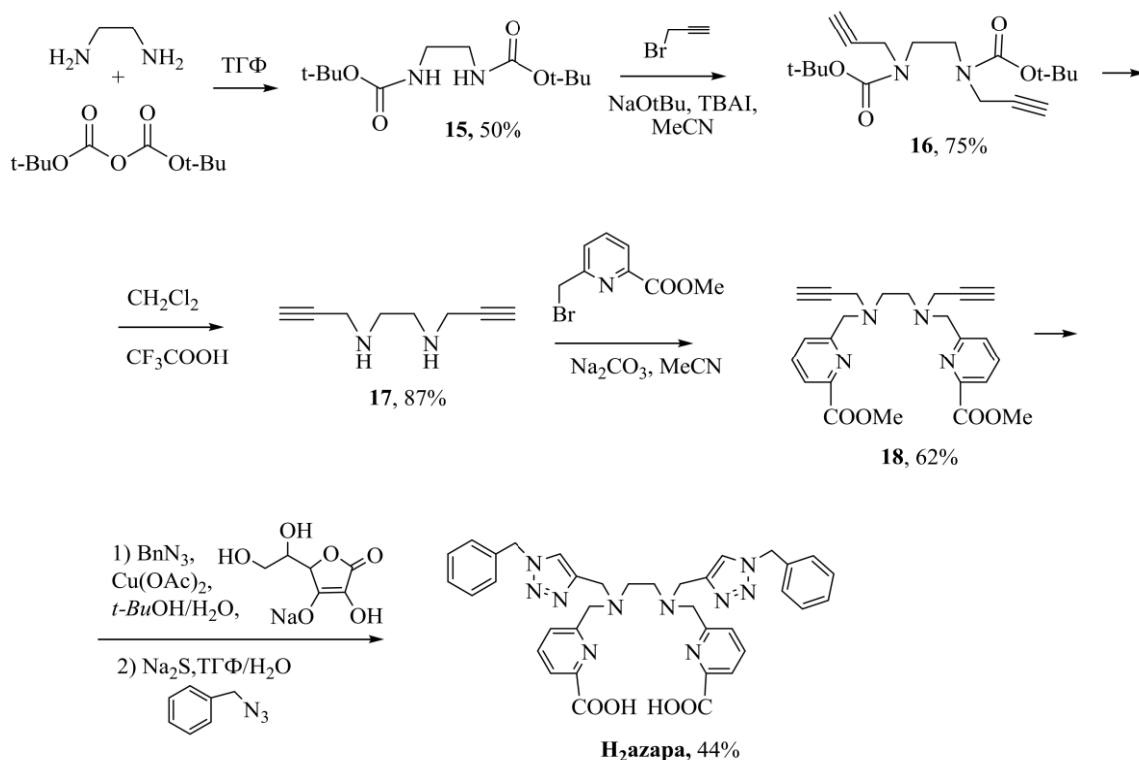
Схема 6



Разрабатываются новые и эффективные способы функционализации лигандов для конъюгации с биологическими векторами (например, пептидами и антителами), поэтому авторов [27] интересовал подход «клик-химии» к функционализации путем включения 1,2,3-триазольных колец, которые можно было бы синтезировать посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов и азидов Хьюсгена. Хелатор **H<sub>2</sub>azapa** (Схема 7) был разработан как развитие подхода «от клик реакции к хелатированию», впервые предложенного Миндтом и его коллегами для конъюгации «за один шаг» [28,29], поскольку триазольные кольца будут служить не только удобными связующими звеньями между хелатором и биовекторами, но также и хелатирующими группами для связывания крупных ионов металлов, таких как  $\text{In}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$ . Бензильные

группы используются для дальнейшего связывания с вектором в случае бифункциональных производных, а на данном этапе чтобы облегчить синтез, характеристику и исследование комплексов металлов. Учитывая потенциальные проблемы, с которыми можно столкнуться при масштабировании и коммерциализации, авторы [27] разработали стратегию синтеза с использованием защитных групп для синтеза **H<sub>2</sub>azapa**. С этой целью была использована новая стратегия с использованием защиты *N,N'*-*трет*-бутоксикарбонильной (Boc) группы (Схема 7) с последующим алкилированием Boc-защищенного промежуточного соединения **15** пропаргилбромидом.

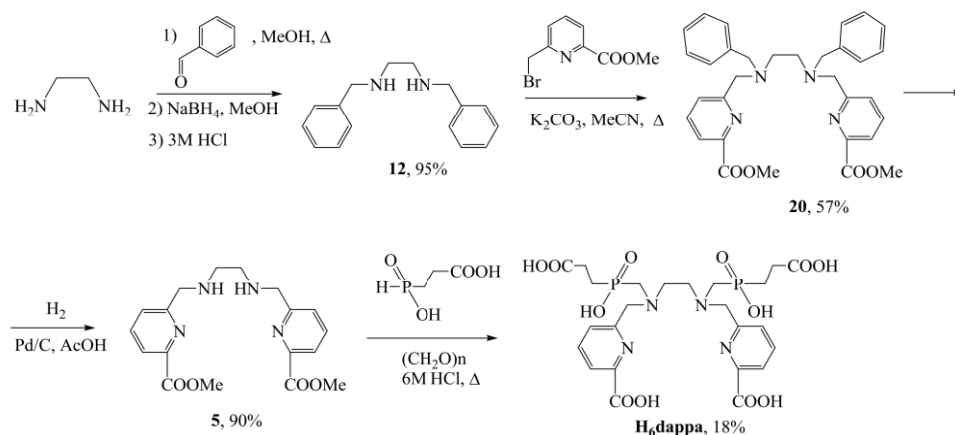
Схема 7



Хелатор **H<sub>2</sub>hox** синтезировали по реакции восстановительного аминирования между 8-гидроксихинолин-2-альдегидом и этилендиамином в одну стадию с выходом 87% (Схема 8) [30]. При синтезе **H<sub>4</sub>octox** лиганд **H<sub>2</sub>hox** был алкилирован *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты с последующим удалением защиты *трет*-бутилового эфира с использованием 6М HCl. Защита фенольной группы при этом не требуется, так как электрофильность вторичной аминогруппы выше, чем у кислорода в 8-гидроксихинолине [31]. Введение в структуру дополнительно пиридинных групп может улучшить

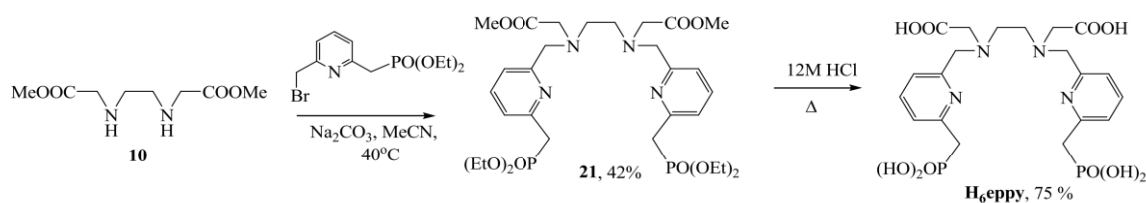


### Схема 10



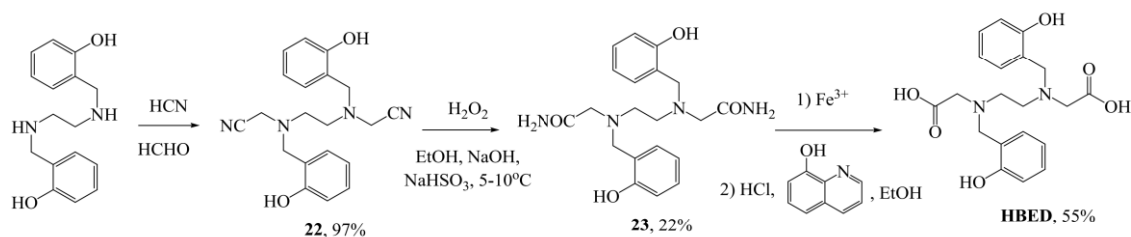
Метод получения хелатора **H<sub>6</sub>ерру** (Схема 11) основан на алкилировании диметилового эфира этилендиаминдиуксусной кислоты **10** отдельно синтезированным диэтил((6-(бромметил)пиридин-2-ил)метил)фосфонатом с гидролизом сложноэфирных групп в 12М HCl на последней стадии [34].

### Схема 11



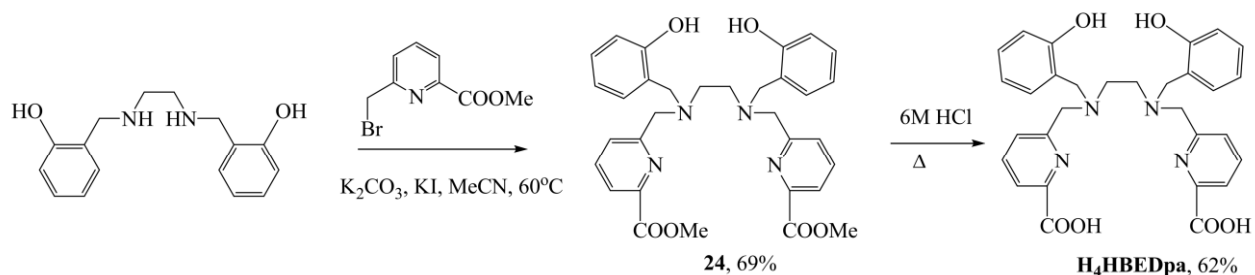
Авторы [36] синтезировали лиганд **HBED** (N,N'-бис(2-гидроксибензил)этилендиамин-N,N'-диуксусная кислота), содержащий фенольные и карбоксильные хелатирующие группы. Синтез проводили путем превращения N,N'-ди(2-гидроксибензил)этилендиамина в диамид посредством реакции с формальдегидом и HCN с последующим гидролизом. Из-за сложности гидролиза реакцию проводили с использованием ионов Fe<sup>3+</sup> с дальнейшим добавлением 8-гидроксихинолина для хелатирования Fe<sup>3+</sup> (Схема 12).

### Схема 12



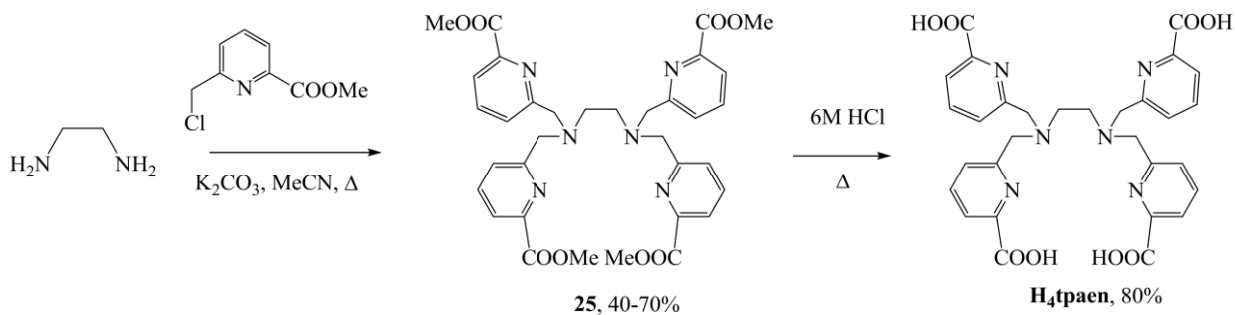
Для получения комплексона **H<sub>4</sub>HBEDpa** аналогично предыдущим методам сначала были синтезированы исходный метиловый эфир 6-(бромметил)пиколиновой кислоты и производное этилендиамина. Производное **24** было синтезировано по реакции алкилирования в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и KI для облегчения реакции нуклеофильного замещения. Снятие защиты с карбоксильных групп проводили в кислых условиях, что позволяет получить лиганд **H<sub>4</sub>HBEDpa** с общим выходом 43% (Схема 13) [37].

**Схема 13**



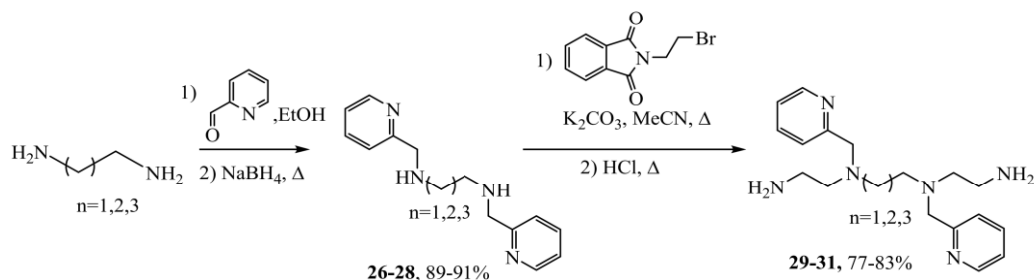
Авторы статьи [38] проводили синтез декадентатного лиганда **H<sub>4</sub>tpaen** в пять стадий из пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты и этилендиамина с общим выходом 21% (Схема 14). Чтобы улучшить общий выход синтеза, были оптимизированы условия реакции между этилендиаминном и метиловым эфиром 6-(хлорметил)пиколиновой кислоты. Выход полупродукта **25** при этом был увеличен с 40% до 70% при использовании K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> со свежеперегнанным этилендиаминном и ацетонитрилом в безводных условиях. В этих условиях снижается образование побочного продукта омыления, снижающего выход реакции.

**Схема 14**



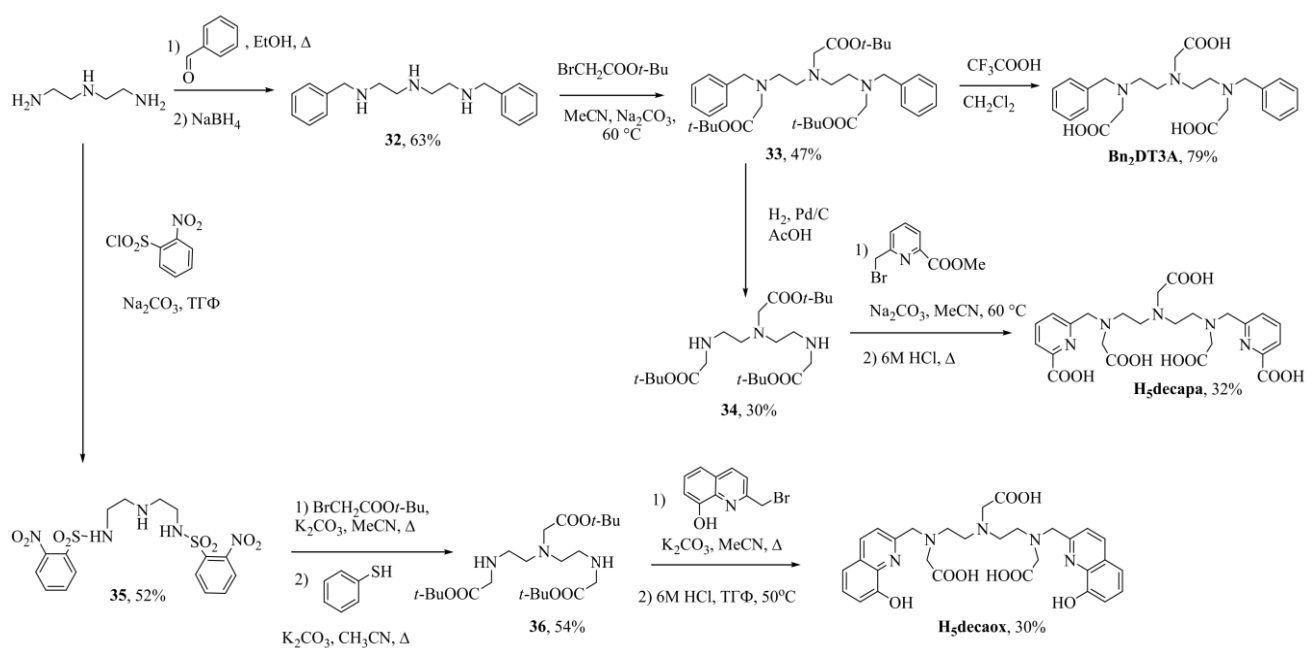
Лиганды различного размера **29-31** на основе диаминов, содержащие пиридинные группы, были синтезированы через получение основания Шиффа с последующей реакцией восстановленного полупродукта с N-(2-бромозтил)фталимидом (Схема 15) [39].

Схема 15



Хелаторы **Bn<sub>2</sub>DT3A**, **H<sub>5</sub>decaox**, **H<sub>5</sub>decapa** были получены из диэтилентриамина (Схема 16).

Схема 16



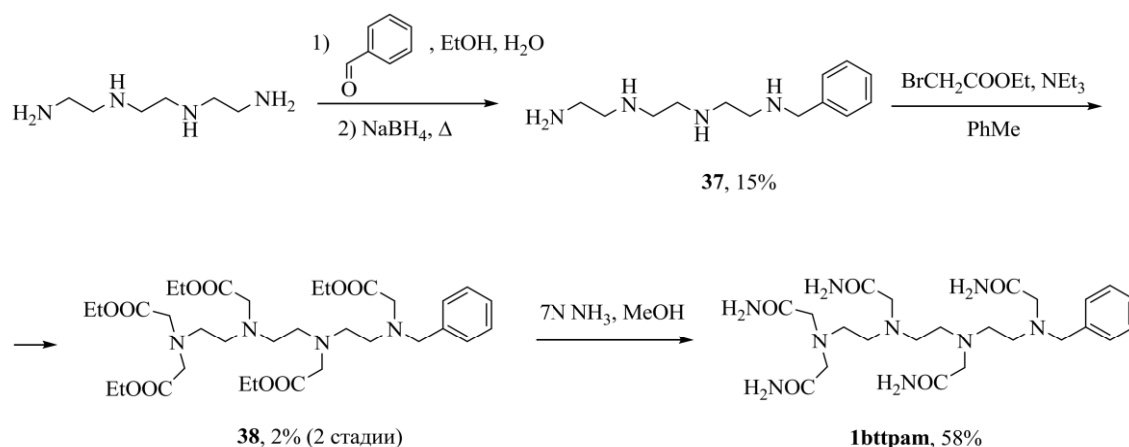
**Bn<sub>2</sub>DT3A** был получен в три стадии с общим выходом 23%. Диэтилентриамин частично защищали по концевым аминогруппам с помощью восстановительного аминирования бензальдегидом с последующим алкилированием **32** *tert*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты и удалением защиты с помощью трифторуксусной кислоты [40]. Комплексон **H<sub>5</sub>decaox** был синтезирован в пять стадий путем введения нозильной защитной группы в



диэтиленetriамин и алкилированием **35** *tert*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты с последующим снятием защиты и введением дополнительных координирующих групп [41]. Хелатор **H<sub>5</sub>decapa** был синтезирован аналогично **H<sub>4</sub>octapa** с использованием защитной группы N-бензила. Пятистадийный синтез **H<sub>5</sub>decapa** был осуществлен с общим выходом ~2,5% [26].

Лиганд **1bttpam** был синтезирован по реакции между пентаэтиловым эфиром **38** с метанольным раствором аммиака (Схема 17). Пентаэтиловый эфир был получен алкилированием тетраамина **37** этиловым эфиром бромуксусной кислоты с низким общим выходом (2%) после колоночной хроматографии. При алкилировании соединения **37** внутримолекулярная атака первичных и вторичных аминов промежуточных продуктов реакции на этильные эфирные связи приводит к циклизации с образованием производных пиперазин-2-она. Чтобы избежать образования лактама, требуются сложные синтетические пути, которые не обещают значительного преимущества по сравнению с процедурой очистки **38**. По тем же причинам авторами не было предпринято попыток улучшить синтез соединения **37**, которое было выделено после восстановительного аминирования с выходом около 15% [42].

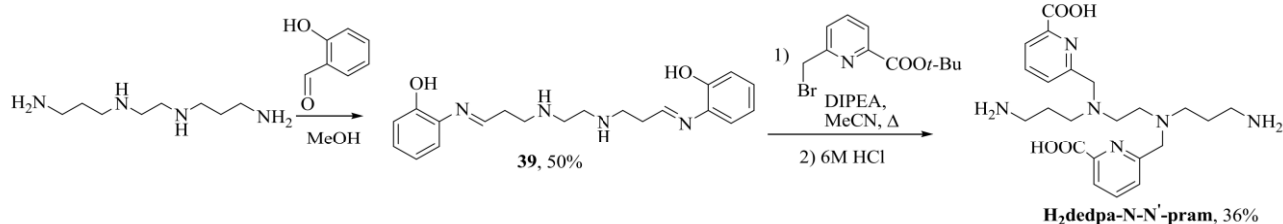
Схема 17



При получении комплексона **H<sub>2</sub>dedpa-N,N'-pram** для введения защитной группы использовали салициловый альдегид. N-алкилирование основания Шиффа **39** в сухом ацетонитриле в атмосфере аргона с последующим снятием защитных

групп имина с использованием HCl приводило к получению целевого соединения (Схема 18) [43].

Схема 18



Синтез лигандов с амидными хелатирующими группами проводили путем превращения этилового эфира в амид с использованием  $\text{NH}_3$  в метаноле. Этот тип реакции протекает в мягких условиях, дает высокие выходы и часто требует только фильтрации для получения чистого продукта с количественным выходом. Карбоновые кислоты сначала превращают в сложные эфиры путем этерификации Фишера, затем из сложных эфиров получают первичные амиды с использованием  $\text{NH}_3$  в метаноле. Этот метод был успешно применен для синтеза **ДТРАм** из **ДТРА** (Схема 19) и **ЕГТАм** из **ЕГТА** (Схема 20) с общим выходом 63% и 79%, соответственно [44].

Схема 19

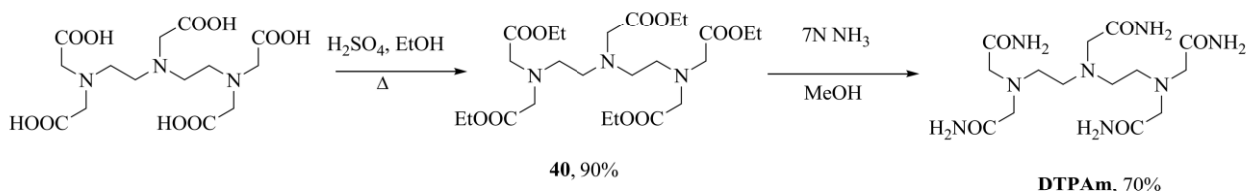
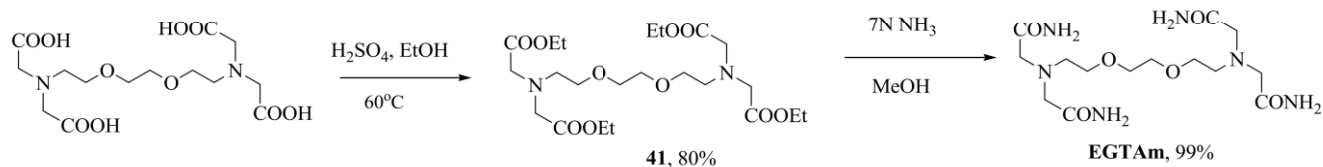


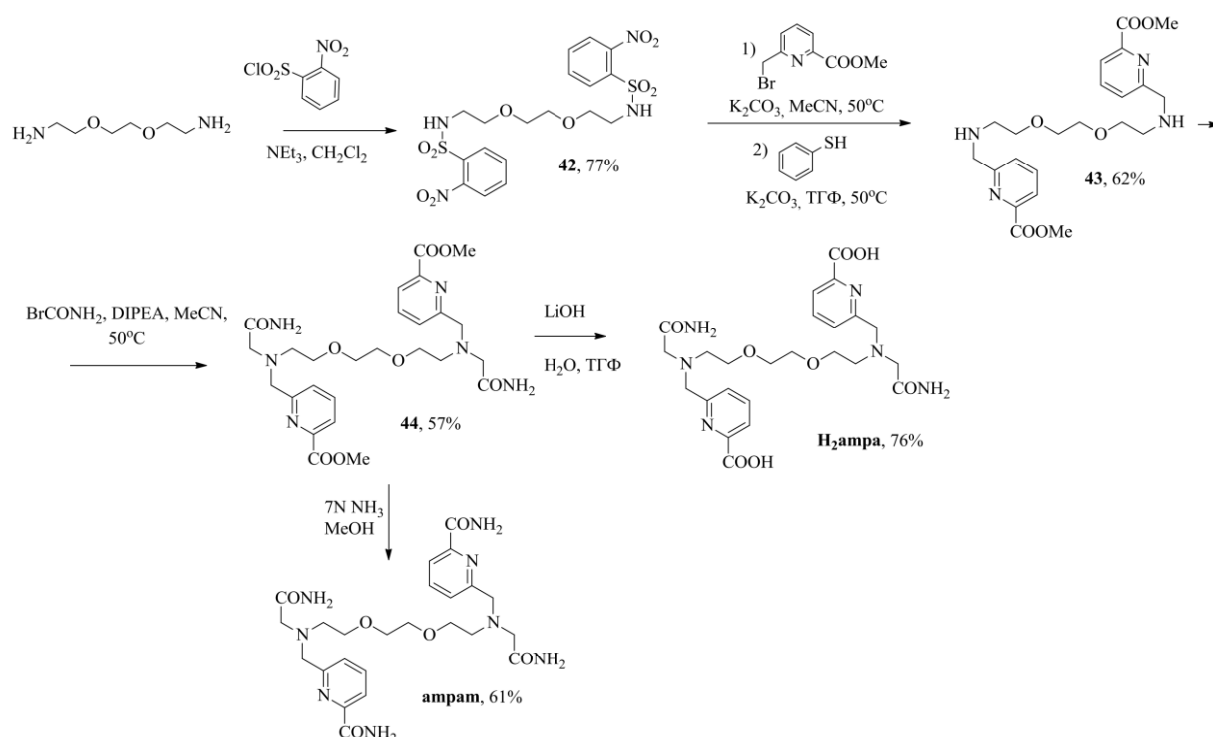
Схема 20



Синтез **амрам** (Схема 21) является более сложным из-за его уникального каркаса, который нельзя получить напрямую из каких-либо коммерчески доступных хелаторов. Нитробензилсульфонильные группы использовали для

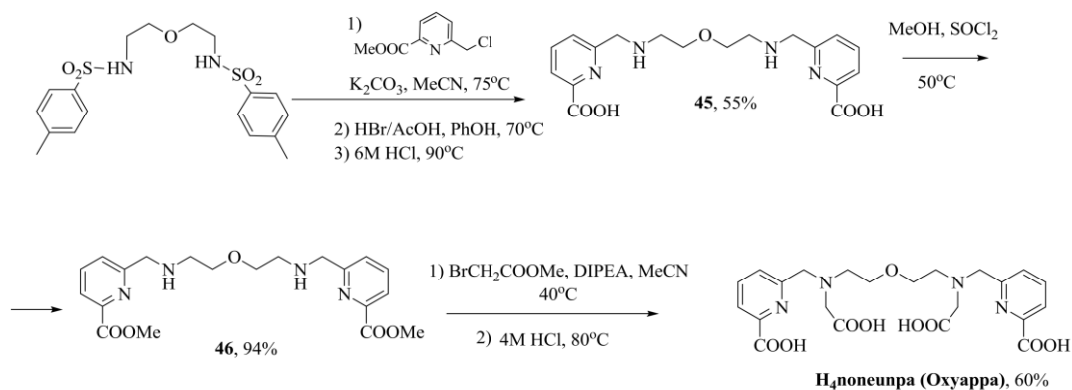
защиты 2,2'-(этилендиокси)бис(этиламина), который далее алкилировали метиловым эфиром 6-(бромметил)пиколиновой кислоты. Снятие защиты нозильной группы проводили тиофенолом, затем вторичные амины соединения алкилировали с использованием 2-бромацетамида с получением защищенного лиганда **44**. Амидирование 7N NH<sub>3</sub> в метаноле позволило получить лиганд **амрам**. При этом при гидролизе эфирных групп соединения **44** с помощью LiOH получали комплексон **H<sub>2</sub>амра** с общим выходом 21% [45].

### Схема 21



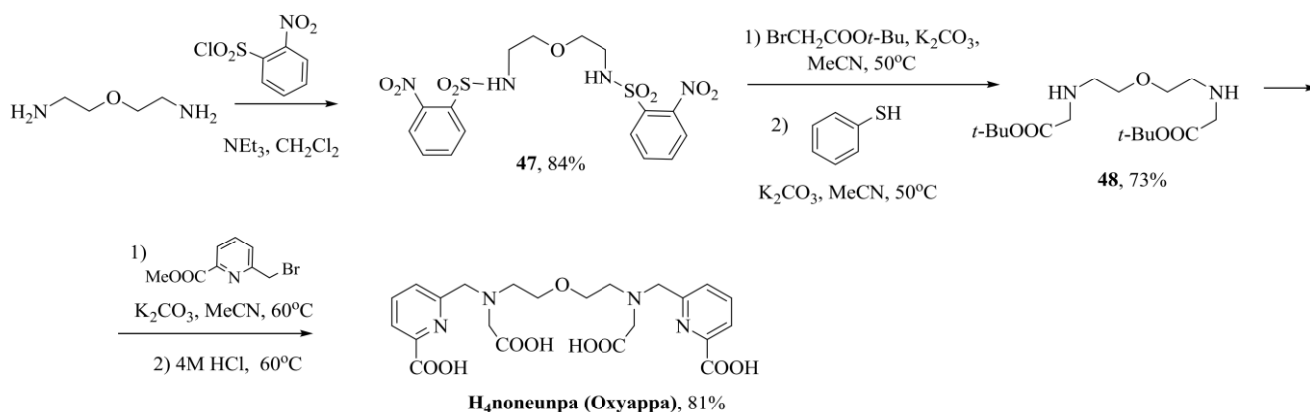
При синтезе лиганда **H<sub>4</sub>noneunpra** (Охуаара) в статье [46] в качестве исходного соединения использовался дитозилзащищенный 2,2'-оксибис(этиламин) и далее получали целевой лиганд в ходе пятистадийного синтеза с совокупным выходом 31% (Схема 22). Снятие тозилльных защитных групп требует жестких условий (33% HBr/AcOH, 70°C, 72 ч) с последующей очисткой промежуточного продукта препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), что может быть ограничивающим фактором такого метода.

## Схема 22



Авторами статьи [47] был разработан альтернативный синтетический путь для получения **H<sub>4</sub>noneunpa (Oxyappa)**, представленный на схеме 23. Сначала получали нозил-защищенный амин **47** с выходом 84%. Затем проводили N,N'-алкилирование сульфонида и снятие нозильной защитной группы с последующим алкилированием метиловым эфиром 6-(бромметил)пиколиновой кислоты в мягких условиях (40°C) с использованием стерически объемного основания диизопропилэтиламина (DIPEA) для облегчения N,N'-алкилирования по сравнению с конкурирующей реакцией циклизации с участием моноалкилированного промежуточного соединения. Гидролиз сложных эфиров проводили в соляной кислоте с образованием целевого лиганда **H<sub>4</sub>noneunpa (Oxyappa)** с общим выходом 50% за пять стадий.

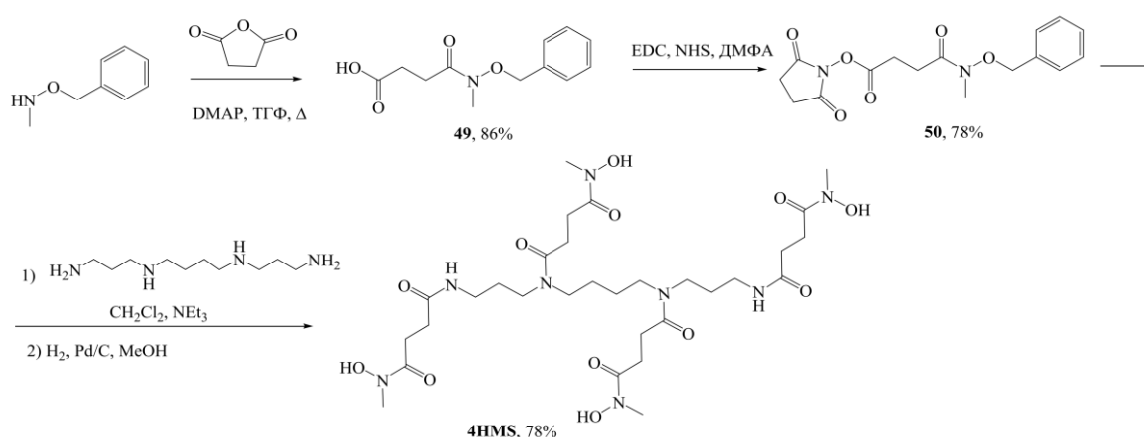
## Схема 23



Для получения комплексона **4HMS** частично защищенный гидросиламин обрабатывали янтарным ангидридом в тетрагидрофуране при кипячении с получением карбоновой кислоты **49**, которую превращали в соответствующий

эфир N-гидроксисукцинимид после активации NHS 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (EDC) в диметилформамиде. Активированный сложный эфир **50** использовали для прямого связывания со спермином в дихлорметане. Защищенный хелатор был получен с хорошим выходом после очистки флэш-хроматографией. Окончательное снятие защиты проводили с помощью катализируемого Pd/C гидрирования с получением хелатора с гидроксаматными группами **4HMS** с количественным выходом (Схема 24) [48].

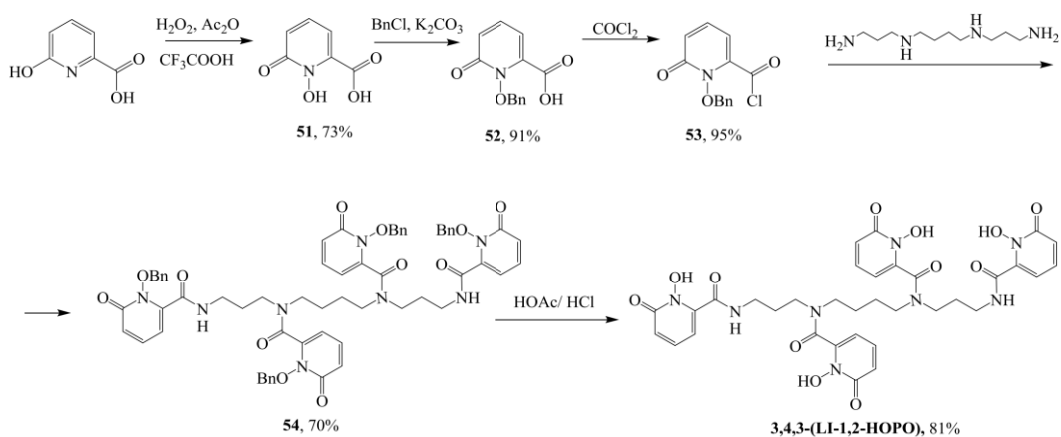
Схема 24



Гидроксипиридины (НОРО) — это соединения, которые давно изучаются на предмет их способности образовывать комплексы с жесткими катионами металлов [49,50]. В последнее время наблюдается интерес к разработке альтернативного хелатора для <sup>89</sup>Zr для замены **DFO** [51]. Гидроксипиридиновые группы имеют жесткие донорные атомы кислорода, подходящие для прочного связывания катиона Zr<sup>4+</sup> [52,53].

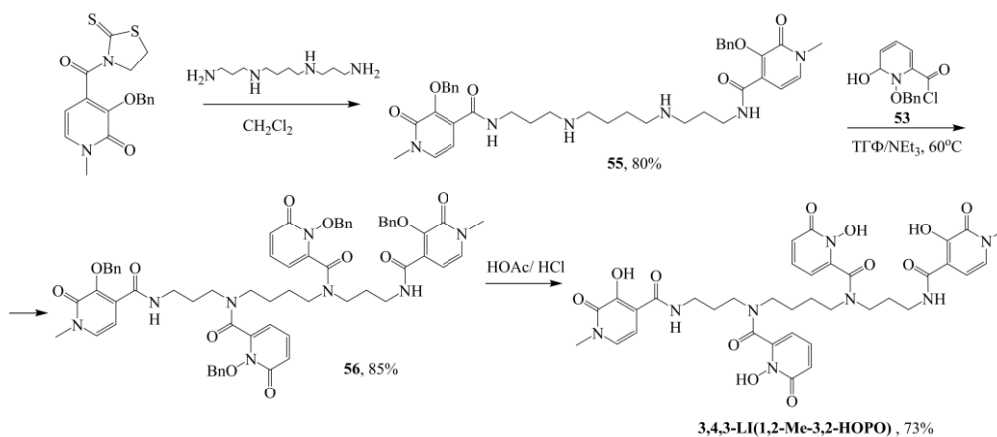
Комплексон **3,4,3-LI(1,2-НОРО)** представляет собой октадентатный хелатор на основе спермина, содержащий четыре гидроксипиридиновых группы для связывания металлов. Синтез показан на схеме 25. Проводили защиту 1,2-НОРО-6-карбоновой кислоты бензилхлоридом с дальнейшим получением хлорангидрида **53**, который вводили в реакцию со спермином с получением бензил-защищенного продукта, защита которого снимается в кислых условиях с получением лиганда с выходом на последней стадии 81%. Общий выход пятистадийного синтеза составил 36%.

### Схема 25



Смешанный лиганд **3,4,3-LI(1,2-Me-3,2-HOPO)** синтезировали в три стадии (Схема 26): спермин вводили в реакцию с 2 экв. 3,2-НОРОВн-тиазолида с образованием дизамещенного соединения **55**, поскольку реакция протекает только с фрагментами первичных аминов. Затем проводили реакцию с хлорангидридом **53** с получением защищенного лиганда **56** с последующим снятием защиты в кислотных условиях с выходом 73% [54–56]. Ранее описанный синтез мультидентатных 1,2-НОРО-лигандов включает несколько стадий с низким выходом и сложную очистку.

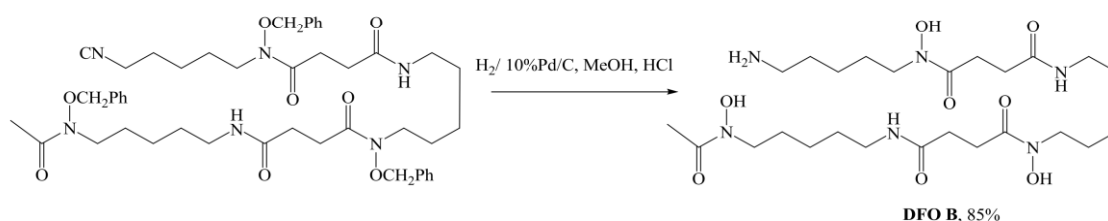
### Схема 26



Дефероксамин (**DFO**), природный бактериальный сидерофор, образующий стабильный шестикоординатный октаэдрический комплекс с  $Fe^{3+}$ , представляет собой гексидентатный лиганд с тремя гидроксаматными группами, которые обеспечивают шесть донорных атомов кислорода для связывания металлов. Он содержит аминную цепочку, которая может быть дериватизирована для легкой

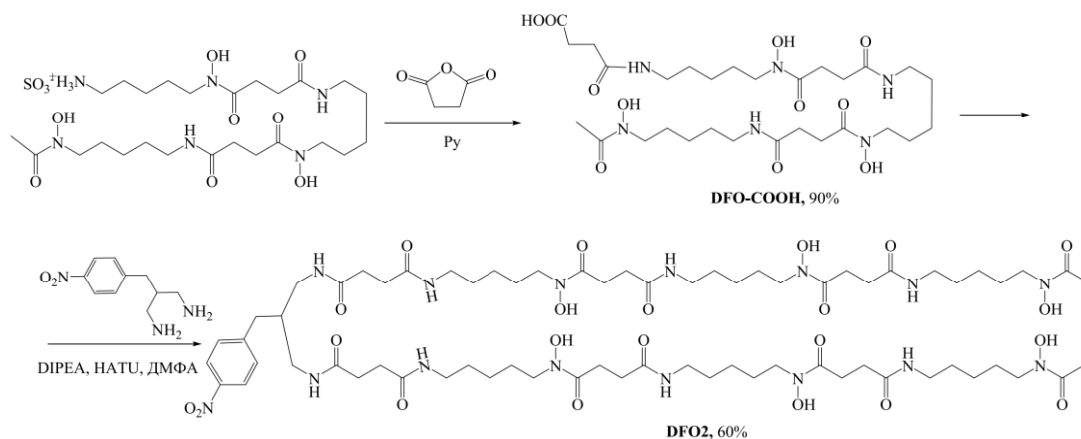
конъюгации с антителами и другими биомолекулярными векторами [51,57–59]. Разработанный авторами статьи [60] метод синтеза **DFO В** включает в себя сборку в несколько стадий фрагментов **DFO** и восстановление на последней стадии бензилзащищенного цианопроизводного (Схема 27).

Схема 27



Чтобы увеличить денсатность **DFO**, авторы статьи [61] химически связали две молекулы коммерчески доступного **DFO**. Для этого необходим линкер, который мог бы связать две молекулы **DFO**, а также обеспечить ортогональную реакционную способность в бифункциональном компоненте хелатора. Для синтеза использовали пропилендиаминовый линкер с *n*-NO<sub>2</sub>-фенильной группой, который синтезировали в три стадии с совокупным выходом ~8%. Была проведена конъюгация линкера с **DFO-COOH** с образованием **DFO2** с использованием стандартных условий пептидного синтеза (Схема 28). Полученный хелатор потенциально является 12-координационным. Одним из недостатков многих новых хелаторов является их многостадийный синтез и трудная очистка, что обычно является результатом присущего хелаторам содержания большого количества богатых кислородом и азотом полярных функциональных групп с высоким потенциалом образования водородных связей. Авторы добились простого синтеза и очистки, используя коммерчески доступный **DFO** в качестве основного строительного блока.

## Схема 28

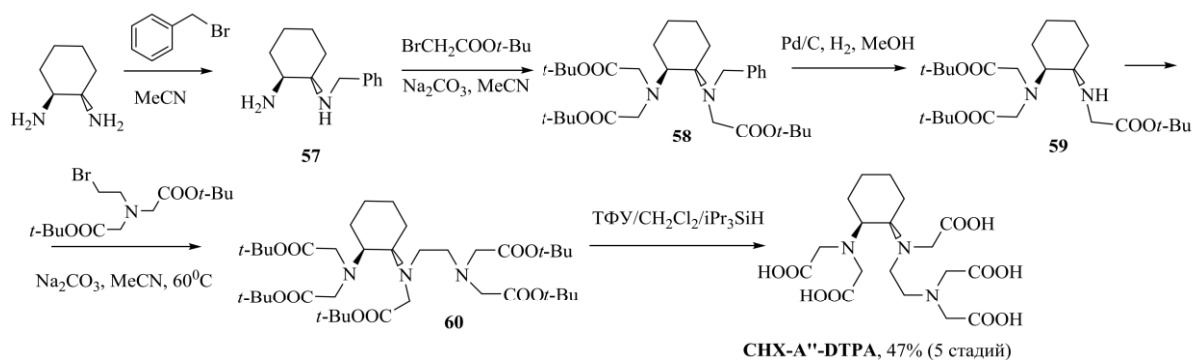


### 2.1.2. Введение жестких фрагментов в структуру ациклических лигандов

Был разработан ряд лигандов, содержащих жесткий циклогексановый фрагмент для улучшения предорганизации донорных атомов, что может положительно повлиять на кинетическую инертность *in vitro/in vivo* образуемых комплексов. Кроме того, замена этилендиамина на несколько более липофильный циклогександиамин влияет на фармакокинетику и биораспределение полученных радиофармпрепаратов *in vivo* [62].

Для увеличения устойчивости комплексов **ДТРА** был разработан его аналог лиганд **СНХ-А''-ДТРА**, содержащий в своем составе циклогексановый фрагмент, придающий структурную жесткость молекуле [63–65]. Авторами [17] был получен комплексон **СНХ-А''-ДТРА** (Схема 29) последовательным алкилированием с гидролизом *трет*-бутиловых эфиров на последней стадии с высоким общим выходом 47%.

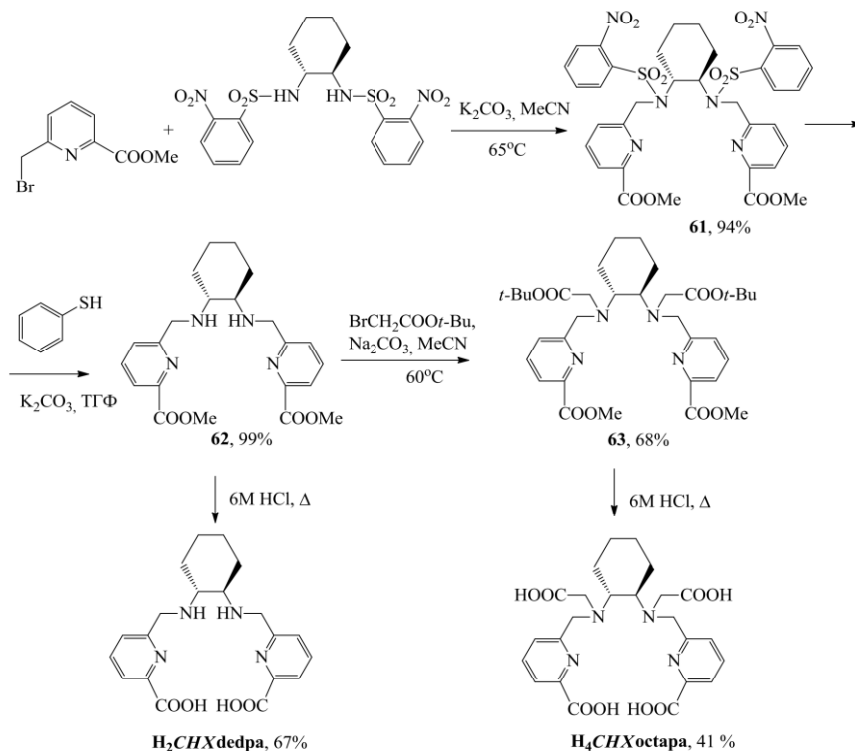
## Схема 29





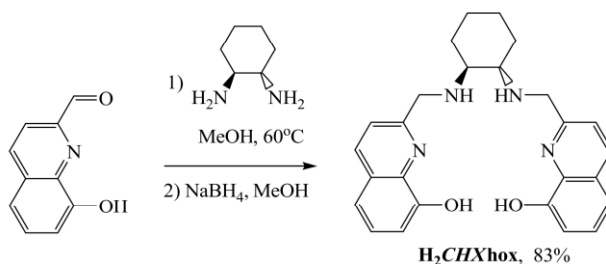
Были разработаны циклогексановые производные хелаторов **H<sub>4</sub>octapa** и **H<sub>2</sub>dedpa**, лиганды **H<sub>4</sub>CHXoctapa** и **H<sub>2</sub>CHXdedpa**. Их синтез начинали с введения защиты с использованием 2 экв. 2-нитробензолсульфонилхлорида с последующим алкилированием и снятием нозильной защиты (Схема 30) [62].

Схема 30



Был разработан усовершенствованный аналог **H<sub>2</sub>hox** лиганд **H<sub>2</sub>CHXhox** путем включения циклогексанового фрагмента в **H<sub>2</sub>hox** (Схема 31), аналогично ранее обсуждаемым циклогексановым производным. **H<sub>2</sub>CHXhox** представляет собой более предорганизованный лиганд с жесткой структурой. Такая структура объединяет преимущества как ациклических, так и макроциклических хелаторов, что одновременно обеспечивает быстрое мечение и кинетическую инертность [66].

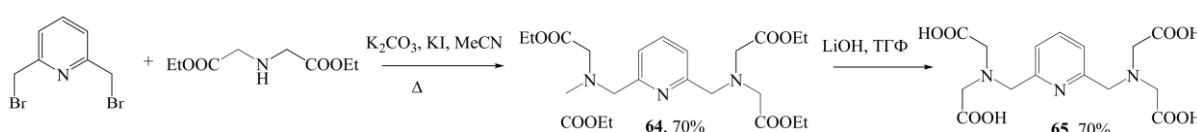
Схема 31



Еще одним структурно жестким фрагментом, который вводят в состав ациклических лигандов, является пиридиновый цикл. В отличие от циклогексана, помимо увеличения конформационной жесткости, пиридин в структуре лиганда предоставляет дополнительный центр для координации катиона металла.

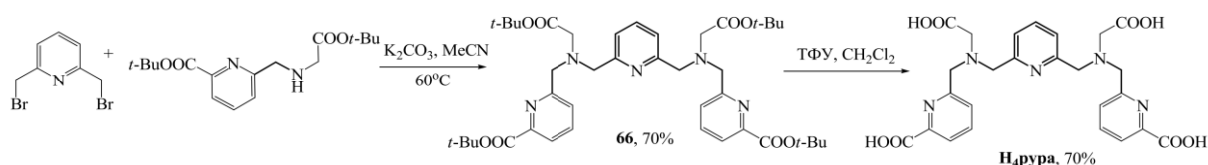
Лиганд **65** с четырьмя карбоксильными группами, включающий в основную цепь пиридиновый фрагмент, получали из 2,6-дибромметилпиридина в ацетонитриле в присутствии  $K_2CO_3$  и KI, а этиловые эфиры гидролизовали с помощью LiOH (Схема 32) [67–69].

Схема 32



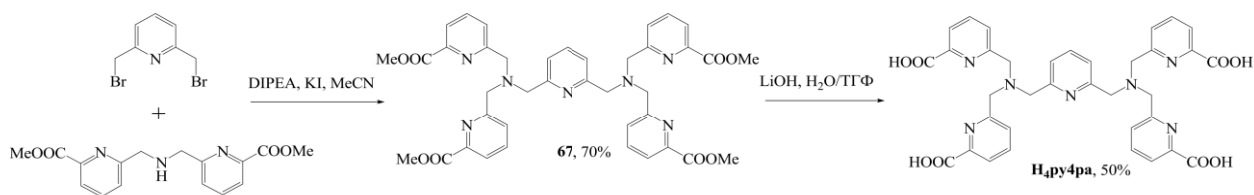
Комплексон **H<sub>4</sub>пура**, содержащий две пиколинатные и две ацетатные хелатирующие группы, был разработан для связывания радиоактивных изотопов среднего и крупного размера (например,  $^{177}Lu$ ,  $^{111}In$ ,  $^{44}Sc$ ,  $^{86/89}Y$ ). Фрагменты **H<sub>4</sub>пура** были синтезированы индивидуально в несколько стадий, а затем соединены посредством нуклеофильного замещения с последующим снятием защиты с получением **H<sub>4</sub>пура** с выходом 49% за 2 последние стадии (Схема 33) [70–73].

Схема 33



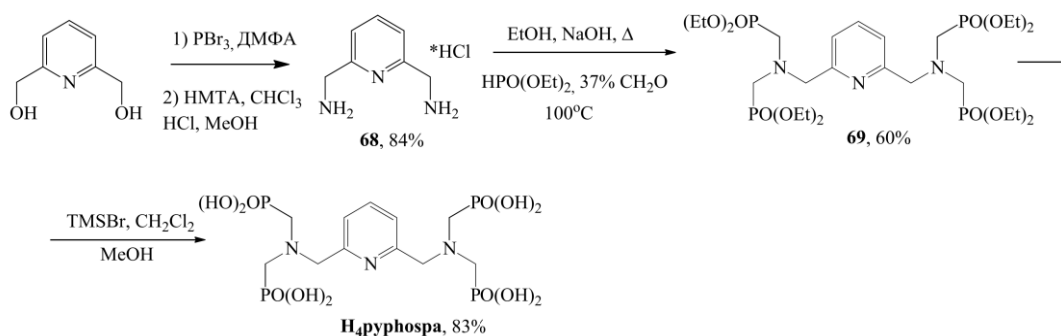
Лиганд **H<sub>4</sub>пу4ра**, имеющий четыре пиколинатные группы, соединенных пиридинильным мостиком, также, как и **H<sub>4</sub>пура**, подходит для связывания крупных лантаноидов и актиноидов [74,75]. Структурное сходство предполагало применение синтетической стратегии, в которой дибромпиридинильный остов и дипиколинатный фрагмент были синтезированы независимо, а затем получали **H<sub>4</sub>пу4ра** (Схема 34) [76].

### Схема 34



Фосфонатный хелатор на основе пиридина **H<sub>4</sub>pyphospa** получали исходя из коммерчески доступного 2,6-дигидроксиметилпиридина с получением 2,6-дибромметилпиридина путем бромирования с использованием PBr<sub>3</sub>. Затем по реакции Делепина получали 2,6-диаминометилпиридин, который далее превращали в этиловый эфир тетраметилфосфоновой кислоты **69** по реакции Кабачника-Филдса. Гидролиз этиловых эфиров с помощью бромотриметилсилана с последующим метанолизом позволил получить лиганд **H<sub>4</sub>pyphospa** (Схема 35) [77–79].

### Схема 35



Таким образом, к настоящему времени получен целый ряд ациклических хелаторов. Реакции с использованием защитных групп являются наиболее широко используемым методом синтеза комплексонов с различными хелатирующими группами. Разрабатываются производные с карбоксильными, пиколинатными, фосфонатными, амидными, гидроксипиридиновыми и др. хелатирующими группами.

## 2.2. Комплексообразующие свойства ациклических лигандов

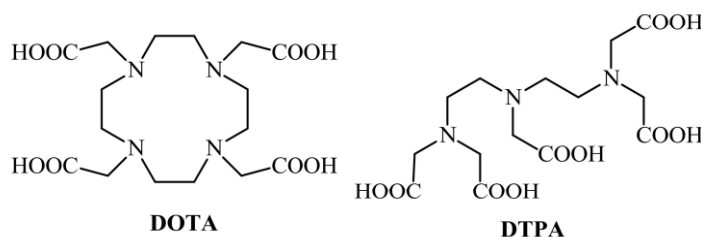
Радиофармпрепараты (РФП) — это препараты, содержащие радионуклиды, которые обычно используются для диагностики или терапии онкологических заболеваний [80–82]. В основном это небольшие органические или

неорганические соединения определенного состава [83]. Важным компонентом РФП на основе комплексов радионуклидов является хелатор, который связывает ион радионуклида в стабильный координационный комплекс, который далее можно ковалентно пришить к биомолекуле [81]. Для возможности применения в составе РФП хелатор должен отвечать ряду требований. Он должен быть синтетически простым, способным к быстрому радиоактивному мечению в мягких условиях (нейтральный pH, низкие температуры) с количественным радиохимическим выходом при низких концентрациях, способным к конъюгации с рядом векторов и термодинамически и кинетически стабильным для предотвращения перехелатирования и гидролиза [84]. Выбор радионуклида зависит от его физических и химических параметров [85]. В целом обычно учитывают период полураспада элемента, тип распада, тип излучения с соответствующей энергией и, конечно, стоимость и доступность [86].

Макроциклические хелаторы часто более термодинамически устойчивы, чем их ациклические аналоги, и более кинетически инертны благодаря высокой степени предварительной организации, снижающей энтропийные потери при координации ионов металлов. Однако следствием этого является то, что, как правило, для координации металла требуется повышенная температура и более жесткие условия, что является проблемой при работе с биологическими векторными молекулами [87–91].

Преимуществом ациклических хелаторов является быстрое комплексообразование при комнатной температуре, поэтому радиоактивное мечение можно проводить в более мягких условиях, чем с макроциклическими аналогами; однако их комплексы обычно более кинетически лабильны [92,93]. Увеличение степени предорганизации приводит к увеличению кинетической инертности, поэтому разрабатываются комплексоны, содержащие в составе жесткий фрагмент [94,95]. В целом можно сказать, что для радиофармпрепаратов на основе металлов кинетическая стабильность часто имеет большее значение, чем термодинамическая [96].

Комплексоны **ДОТА** и **ДТРА** являются лигандами «золотого стандарта» для радиохимии, несмотря на медленное протекание процессов связывания с радиоизотопами и необходимую при этом повышенную температуру в случае **ДОТА** и кинетическую лабильность комплексов в случае **ДТРА** [80,84,97] (Рисунок 1).

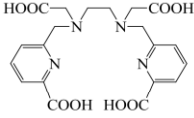
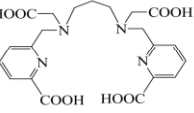
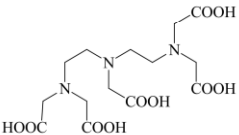
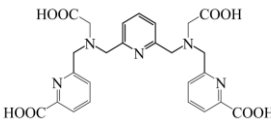
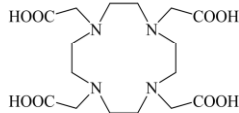


**Рисунок 1 – Хелаторы ДОТА и ДТРА.**

Однако существует потребность в разработке хелаторов, которые сочетают в себе стабильность и кинетическую инертность **ДОТА** *in vivo* с быстрой кинетикой мечения **ДТРА** при температуре окружающей среды. Поэтому в последние годы исследуются новые лиганды, которые обладают улучшенными характеристиками по сравнению с **ДОТА** и **ДТРА** для связывания радионуклидов, для которых еще не разработано подходящих хелаторов, для возможности применения в ядерной медицине. Согласно теории ЖМКО Пирсона [98] ионы металлов с высокой плотностью заряда и неполяризуемыми электронными оболочками имеют тенденцию образовывать ионные связи с жесткими донорными атомами. Ионы металлов с малым положительным зарядом и высокой поляризуемостью образуют связи с мягкими донорными атомами. Если рассматривать основные типы хелатирующих групп, то фрагмент пиколиновой кислоты имеет жесткие основные донорные атомы кислорода и мягкий атом азота пиридина. Карбоксильные и фосфонатные хелатирующие группы также можно отнести к жестким донорным группам, а пиридилные – к мягким.

Термодинамические константы устойчивости комплексов  $\text{Sc}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Zr}^{4+}$ ,  $\text{In}^{3+}$ ,  $\text{Lu}^{3+}$  и  $\text{La}^{3+}$  с ациклическими лигандами **Н<sub>4</sub>octара**, **Н<sub>4</sub>С<sub>3</sub>octара**, **ДТРА**, **Н<sub>4</sub>пура** в сравнении с макроциклическим лигандом **ДОТА** приведены в таблице 1.

**Таблица 1** – Логарифмы констант устойчивости комплексов logK (ML) [73,87,93,99–105].

|  | Sc <sup>3+</sup> | Y <sup>3+</sup> | Zr <sup>4+</sup> | In <sup>3+</sup> | Lu <sup>3+</sup> | La <sup>3+</sup> |
|--|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Н<sub>4</sub>octapa</b><br>              | -*               | 18.3            | -                | 26.8             | 20.8             | 19.92            |
| <b>Н<sub>4</sub>С<sub>3</sub>octapa</b><br> | -                | -               | -                | 24.6             | 18.8             | -                |
| <b>DTPA</b><br>                             | 24.5             | 21.1            | 35.8             | 29.1             | 22.6             | 19.48            |
| <b>Н<sub>4</sub>пура</b><br>              | 26.98            | 21.6            | 38.92            | 30.13            | 22.20            | 19.74            |
| <b>DOTA</b><br>                           | 30.79            | 24.9            | -                | 23.9             | 21.6-29.2        | 22.9             |

\* не исследовалось

Можно видеть, что все лиганды образуют термодинамически устойчивые комплексы: с катионами Sc<sup>3+</sup>, Y<sup>3+</sup>, Lu<sup>3+</sup> и La<sup>3+</sup> самые устойчивые комплексы образует **DOTA**, с катионами Zr<sup>4+</sup> и In<sup>3+</sup> - пиридинсодержащий лиганд **Н<sub>4</sub>пура**.

Ранее рассматриваемый хелатор **Н<sub>4</sub>octapa** является универсальным ациклическим хелатором для широкого спектра ионов металлов, имеющих медицинское значение, образуя комплексы как с высокой термодинамической, так и с кинетической стабильностью. Было показано, что **Н<sub>4</sub>octapa** образует стабильные координационные комплексы с различными металлами, включая In<sup>3+</sup>, Y<sup>3+</sup>, Lu<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup>, La<sup>3+</sup> и Cu<sup>2+</sup>. При этом было продемонстрировано, что

радиоактивное мечение протекает в мягких условиях при комнатной температуре [25]. При изучении комплексообразования лиганда **H<sub>4</sub>octapa** с <sup>111</sup>In показано, что радиоактивное мечение происходит при комнатной температуре за 10 мин (радиохимический выход составил 97,5%). Анализы стабильности комплексов в сыворотке *in vitro* показали, что **H<sub>4</sub>octapa** имеет лучшую стабильность с <sup>111</sup>In по сравнению со стабильностью **DOTA** и **ДТРА** в течение 24 часов (Таблица 2), несмотря на более низкую константу устойчивости по сравнению с **ДТРА**. Также комплекс оказался более чем в 4 раза стабильнее ациклического аналога **H<sub>2</sub>dedpa** (logK(ML)=26.60) [62], не содержащего двух дополнительных карбоксильных групп, и более длинного лиганда **H<sub>5</sub>decapa** (logK(ML) = 26.8) [104], несмотря на практически одинаковую термодинамическую стабильность всех комплексов.

**Таблица 2** – Стабильность комплексов лигандов с <sup>111</sup>In в сыворотке (в таблице показан процент содержания комплекса с <sup>111</sup>In через 24 ч).

| Лиганд          | <b>H<sub>2</sub>dedpa</b> | <b>H<sub>4</sub>octapa</b> | <b>H<sub>5</sub>decapa</b> | <b>DOTA</b> | <b>ДТРА</b> |
|-----------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
| Стабильность, % | 19.7                      | 92.3                       | 89.1                       | 89.4        | 88.3        |

Исследования биораспределения на мышах показали, что комплекс [<sup>111</sup>In(octapa)]<sup>-</sup> обладает высокой стабильностью и кинетической инертностью *in vivo* по сравнению с комплексом [<sup>111</sup>In(DOTA)]<sup>-</sup>, а также имеет лучшую стабильность и выведение из почек, печени и селезенки через 24 часа. Исследования ЯМР выявили 7-координатную структуру единственного изомера комплекса. Таким образом, ациклический хелатор **H<sub>4</sub>octapa** является альтернативой макроциклу **DOTA** и ациклическому хелатору **ДТРА**, демонстрируя улучшенную стабильность и кинетическую инертность комплексов, а также быструю кинетику радиоактивного мечения при температуре окружающей среды, в отличие от **DOTA** [26].

Такой же набор экспериментов и анализов был проведен с потенциально декадентатным хелатором **H<sub>5</sub>decapa** и его комплексом с индием; однако доказано

образование множественных изомеров с помощью ВЭЖХ и исследований ЯМР. Это может быть связано с наличием большого количества донорных центров, что приводит к образованию комплексов различного состава. А в исследованиях биораспределения, проведенных на мышах, наблюдалось накопление и худшее выведение из органов, что делает его неподходящим кандидатом для связывания  $\text{In}^{3+}$ .

При сравнении **H<sub>4</sub>octapa** с его аналогом **H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>octapa**, содержащим дополнительную CH<sub>2</sub>-группу в структуре, показано, что константы устойчивости с  $\text{In}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$  на 2 порядка ниже для комплексов **H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>octapa** по сравнению с лигандом **H<sub>4</sub>octapa** (Таблица 1). По квантово-химическим расчетам DFT комплексы  $\text{In}(\text{C}_3\text{octapa})$  и  $\text{Lu}(\text{C}_3\text{octapa})$  оказались гораздо менее симметричными, чем **H<sub>4</sub>octapa**, и менее жесткими. Также с помощью ЯМР-спектроскопии показано, что  $\text{In}(\text{C}_3\text{octapa})$  и  $\text{Lu}(\text{C}_3\text{octapa})$  образуют большое количество изомеров в растворе, в отличие от комплексов с **H<sub>4</sub>octapa**, что подтверждает менее устойчивые комплексы **H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>octapa** [99].

Были проведены эксперименты по перехелатированию  $\text{Lu}^{3+}$  в сыворотке крови человека для комплексов лигандов **H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>octapa**, **H<sub>4</sub>octapa** в сравнении с **ДОТА** и **ДТРА**, которые продемонстрировали устойчивость образуемых комплексов с лютецием-177 (Таблица 3) [101].

**Таблица 3** – Стабильность комплексов с  $^{177}\text{Lu}$  в сыворотке крови человека при 37.5°C.

| Комплекс  | Через 1,5 ч (%) | Через 24 ч (%) |
|---|-----------------|----------------|
| $[\text{}^{177}\text{Lu}(\text{C}_3\text{octapa})]^-$ | 90.3            | 86.2           |
| $[\text{}^{177}\text{Lu}(\text{octapa})]^-$           | 88.1            | 87.7           |
| $[\text{}^{177}\text{Lu}(\text{ДОТА})]^-$             | 87.7            | 87.4           |
| $[\text{}^{177}\text{Lu}(\text{ДТРА})]^{2-}$          | 77.4            | 81.6           |

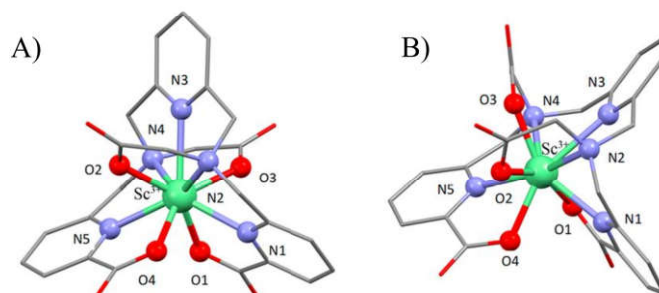
Структура пиридинсодержащего нонадентатного лиганда **H<sub>4</sub>рура** напоминает структуру **H<sub>4</sub>octapa** с отличием в основной цепи: в **H<sub>4</sub>рура** пиридинское кольцо связывает два третичных атома азота. Среди комплексов **H<sub>4</sub>рура** самый термодинамически устойчивый комплекс образуется с катионом



$Zr^{4+}$  (Таблица 1). В статье Орвига с сотр. [72] были проведены радиохимические исследования с комплекса с  $Zr^{4+}$ , которые продемонстрировали количественное радиоактивное мечение, достигаемое при концентрации хелатора 10 мкМ в течение 2 часов при 40°C и pH7 в условиях, совместимых с антителами. При этом  $[^{89}Zr][Zr(пура)]$  обладает высокой кинетической инертностью при действии избытка лигандов **EDTA** и **DFO**, превосходя  $[^{89}Zr][Zr(DFO)]^+$ , и сохраняет инертность в сыворотке крови человека. Это можно объяснить наличием пиридинового фрагмента в структуре.

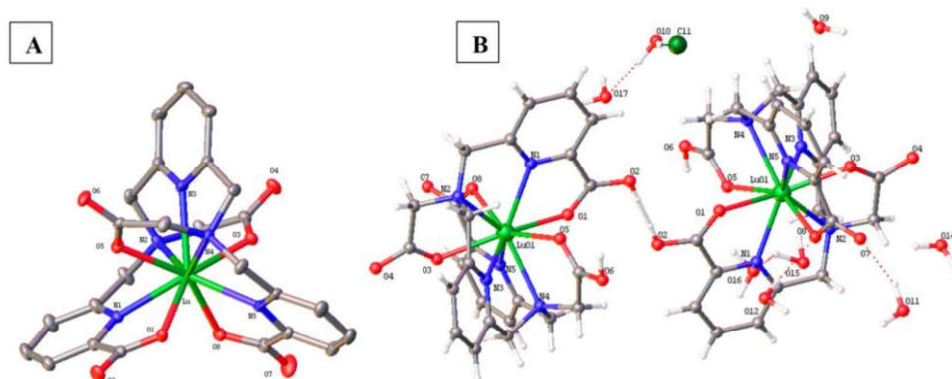
В статье [73] показано, что комплекс  $[Sc(пура)]^-$  обладает высокой термодинамической стабильностью по сравнению с  $[Sc(DOTA)]^-$  (Таблица 1). При радиоактивном мечении комплекс  $[^{44}Sc][Sc(пура)]^-$  образуется при комнатной температуре в течение 15 минут в диапазоне pH (2–5,5), что приводило к образованию высокостабильного комплекса (>99%) в мышинной сыворотке в течение не менее шести периодов полураспада скандия-44. Подобная эффективность мечения наблюдалась с ПСМА (простатспецифический мембранный антиген). Кроме того доказана кинетическая инертность комплекса *in vivo*.

По оптимизированной методом расчетов DFT структуре  $[Sc(пура)]^-$  в растворе были показаны две стабильные изомерные структуры, А и В (Рисунок 2) с различными конформациями вокруг пиридинского остова. В структуре В оба ацетатных «плеча» находились по одну сторону от плоскости по отношению к центральному пиридинскому фрагменту, тогда как в структуре А они были противоположны.



**Рисунок 2** – Оптимизированная методом расчетов DFT структура двух изомеров (А и В)  $[Sc(пура)]^-$ .

Комплексы **H<sub>4</sub>пура** с <sup>111</sup>In и <sup>177</sup>Lu также обладают высокой термодинамической стабильностью и кинетической инертностью (<1% переметаллирования сывороточными белками в течение 5-7 дней) благодаря структурной жесткости, обеспечиваемой центральной пиридинильной частью, а также количественным выходом радиоактивного мечения при быстрой кинетике комплексообразования (10 мин). Кроме того, значения констант устойчивости **H<sub>4</sub>пура** с <sup>111</sup>In и <sup>177</sup>Lu выше, чем у **ДОТА**, **ДТРА**, **H<sub>4</sub>octapa** (Таблица 1), а возможность включения функциональной группы в пиридиновый фрагмент также делает **H<sub>4</sub>пура** универсальным хелатором. Стабильность комплексов **H<sub>4</sub>пура** соответствует порядку  $\text{In}^{3+} > \text{Lu}^{3+} > \text{La}^{3+}$ , что указывает на то, что полость **H<sub>4</sub>пура** оказалась наиболее подходящей для катиона меньшего размера  $\text{In}^{3+}$ . По данным рентгено-структурного анализа комплекса с лютецием показано, что ион  $\text{Lu}^{3+}$  9-координирован донорными атомами N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> лиганда (Рисунок 3) [70].



**Рисунок 3** – ORTEP-диаграммы H[Lu(pура)] (A) и C<sub>50</sub>H<sub>79</sub>ClLu<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>33</sub> (B).

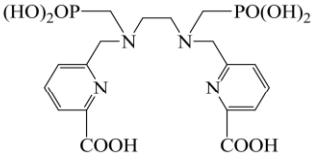
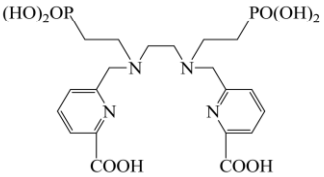
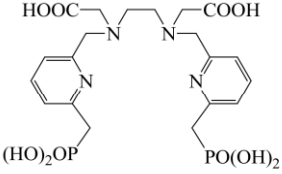
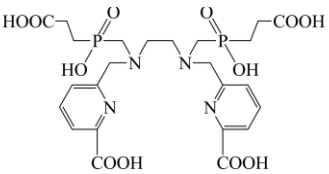
Так как **H<sub>4</sub>пура** продемонстрировал хорошее радиоактивное мечение и стабильность комплексов со скандием-44 и лютецием-177, из-за схожих свойств ионов  $\text{Lu}^{3+}$  и  $\text{Y}^{3+}$  авторами предполагалось, что **H<sub>4</sub>пура** также будет образовывать устойчивый комплекс с  $\text{Y}^{3+}$ . Хотя термодинамическая константа устойчивости комплекса **H<sub>4</sub>пура** с  $\text{Y}^{3+}$  достаточно высокая (Таблица 1), а комплекс [<sup>86</sup>Y][Y(pура)]<sup>-</sup> оказался стабильным и в сыворотке мыши, при введении комплекса мышам с ксенотрансплантатом наблюдалось накопление в костях высвобождаемого свободного иттрия-86 *in vivo*, что указывает на распад комплекса. Это исключает использование **H<sub>4</sub>пура** в качестве хелатора для иона  $\text{Y}^{3+}$  для медицинского применения. Хотя **H<sub>4</sub>пура** является нонадентатным хелатором,

который теоретически соответствует координационному числу иона  $Y^{3+}$ , показано, что его связывающая полость фактически подходит для меньших ионов металлов, таких как  $Sc^{3+}$  и  $Lu^{3+}$ . Как показано по DFT-расчетам, расстояния между ионом металла и донорными атомами увеличиваются вместе с ионными радиусами ( $Sc^{3+} < Lu^{3+} < Y^{3+}$ ), что указывает на более слабые координационные связи в комплексе  $[Y(пура)]^-$  [71].

Большой интерес к исследованию фосфонатсодержащих хелаторов обусловлен универсальностью их координационной химии и биологических применений. В целом фосфонаты известны своей быстрой кинетикой обмена и «жесткими» координирующими свойствами. Высокое сродство (бис)фосфонатов к гидроксиапатиту (является компонентом костей и зубов) привело к их широкому использованию в качестве агентов для облегчения болей в костях [35].

Так, при изучении комплексообразования фосфонатсодержащих ациклических хелаторов **H<sub>6</sub>phospa**, **H<sub>6</sub>dipedpa**, **H<sub>6</sub>eppy**, **H<sub>6</sub>dappa** с катионами  $Sc^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ ,  $In^{3+}$ ,  $Lu^{3+}$ ,  $La^{3+}$  отмечено, что лиганд **H<sub>6</sub>phospa** образует наиболее термодинамически устойчивые комплексы, а **H<sub>6</sub>eppy** – наименее устойчивые комплексы. Стабильность комплексов металлов для четырех лигандов соответствует порядку **H<sub>6</sub>phospa** > **H<sub>6</sub>dipedpa** > **H<sub>6</sub>dappa** > **H<sub>6</sub>eppy**. Более того, комплексы с  $In^{3+}$ , согласно данным констант устойчивости, оказались наиболее устойчивыми, а комплексы с  $La^{3+}$  – наименее стабильными среди всех металлов (Таблица 4) [34,35].

**Таблица 4** – Логарифмы констант устойчивости комплексов logK (ML) фосфонатных лигандов [34,35].

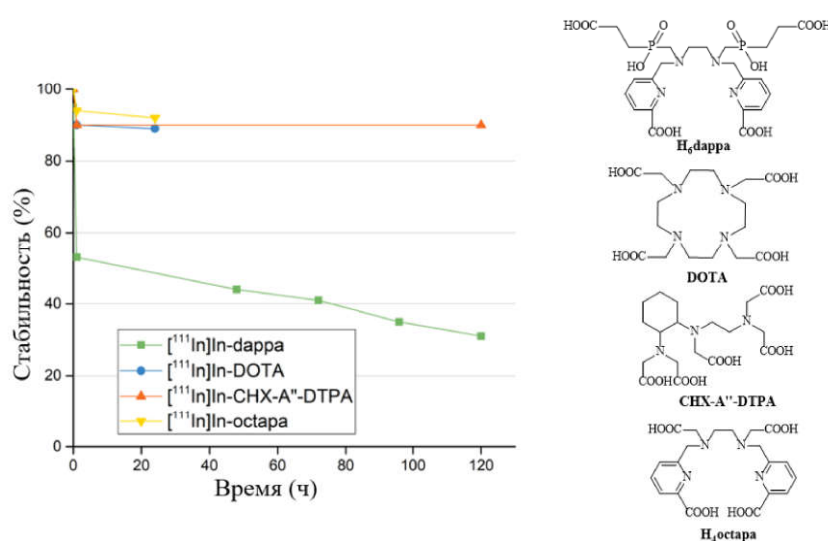
|  | Sc <sup>3+</sup> | Y <sup>3+</sup> | In <sup>3+</sup> | Lu <sup>3+</sup> | La <sup>3+</sup> |
|--|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| <p><b>H<sub>6</sub>phospa</b></p>   | 34.92            | 28.01           | 38.64            | 29.90            | 27.99            |
| <p><b>H<sub>6</sub>dipedpa</b></p>  | 25.17            | 23.90           | 31.12            | 23.96            | 25.82            |
| <p><b>H<sub>6</sub>epyp</b></p>    | 22.03            | 17.85           | 26.56            | 18.44            | 15.60            |
| <p><b>H<sub>6</sub>dappa</b></p>  | -*               | 22.75           | 27.55            | 18.71            | 16.79            |

\*не исследовалось

При исследовании комплексов лиганда **H<sub>6</sub>dappa** было обнаружено, что комплекс **H<sub>6</sub>dappa** с In<sup>3+</sup> обладает высокой симметрией, о чем свидетельствует отчетливое диастереотопное расщепление в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H. Напротив, комплексы с Y<sup>3+</sup>, Lu<sup>3+</sup> и Sc<sup>3+</sup> демонстрируют более сложные спектры ЯМР <sup>1</sup>H, вероятно, в результате образования множественных конформеров. Среди комплексов **H<sub>6</sub>dappa** комплекс с In<sup>3+</sup> продемонстрировал самую высокую константу устойчивости (lgK(ML) = 27.55), что делает его наиболее стабильным из четырех исследованных комплексов **H<sub>6</sub>dappa**.

Для всех исследованных радионуклидов наблюдалось быстрое радиоактивное мечение в течение 1 минуты при комнатной температуре.

Кинетическая инертность комплекса  $[^{111}\text{In}^{3+}][\text{In}-(\text{dappa})]^{3-}$  была изучена с помощью исследований стабильности в сыворотке. Было показано, что при введении белков сыворотки человека в раствор, содержащий  $[^{111}\text{In}][\text{In}(\text{dappa})]^{3-}$ , происходило разрушение комплекса почти на 50% в течение 1 часа. Квантово-химические расчеты DFT показали, что быстрая диссоциация, вероятно, является результатом плохой инкапсуляции  $\text{In}^{3+}$  в результате стерических и электронных эффектов фосфонатных групп. На рисунке 4 показано сравнение стабильности  $[^{111}\text{In}][\text{In}(\text{dappa})]^{3-}$  с комплексами лигандов «золотого стандарта», такими как **DOTA**, **CHX-A''-DTPA** и **H<sub>4</sub>octapa** [35].



**Рисунок 4** – Сравнение устойчивости комплексов *in vitro* в присутствии сывороточных белков человека.

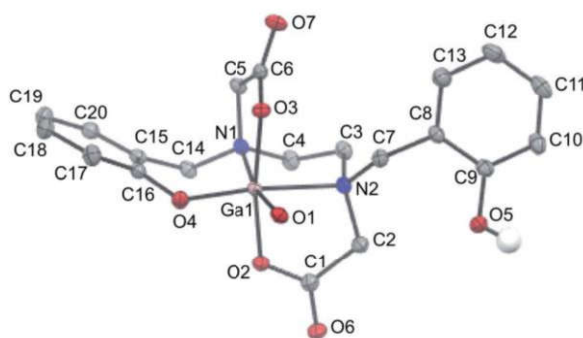
Ациклический лиганд **HBED** на основе каркаса типа **EDTA** с двумя боковыми фенольными группами, разработанный в конце 1950-х годов, в последнее время привлекает повышенное внимание в связи с разработкой бифункциональных комплексонов для радиофармацевтических препаратов для катиона галлия [89]. При изучении лигандов для катиона галлия при сравнении констант устойчивости макроциклических и ациклических производных в статье [106] показано, что наиболее устойчивый комплекс образует ациклический лиганд **HBED** ( $\log K = 39.57$ ), что более чем на 10 порядков выше, чем у макроциклического хелатора **DOTA** и ациклического **DFO** (Таблица 5). **HBED** эффективно хелатирует  $^{68}\text{Ga}$  при комнатной температуре за 10-20 минут, достигая

радиохимического выхода 85% [107]. Это можно объяснить наличием в структуре комплексона «жестких» атомов кислорода гидроксильных и карбоксильных групп, которые эффективно хелатируют «жесткий» катион галлия, а также комбинированием в структуре лиганда «жестких» фенольных фрагментов наряду с гибкой аминной цепочкой.

**Таблица 5** – Логарифмы констант устойчивости комплексов  $\log K (ML)$  с  $Ga^{3+}$ .

| Лиганд        | <b>DOTA</b> | <b>HBED</b> | <b>DFO</b>  |
|---------------|-------------|-------------|-------------|
|               |             |             |             |
| $\log K (ML)$ | 26.05       | 39.57       | 28.65 [106] |

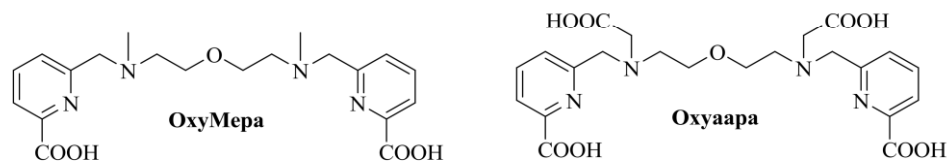
Несмотря на наличие фенольных групп, подходящих для связывания галлия, в кристалле  $[Ga(HBED)(H_2O)]$  лиганд **HBED** связан с  $Ga^{3+}$  в пентадентатном окружении, причем только одна фенольная группа координирована с  $Ga^{3+}$ . Некоординирующая фенольная группа протонирована. Молекула воды занимает оставшееся координационное место  $Ga^{3+}$ , образуя октаэдрический комплекс, в котором две карбоксилатные группы координированы в транс-положении друг к другу, а единственная координационная фенольная группа и  $H_2O$  находятся в цис-положении друг к другу (Рисунок 5) [106].



**Рисунок 5** – ORTEP-диаграмма  $[Ga(HBED)(H_2O)]$ .

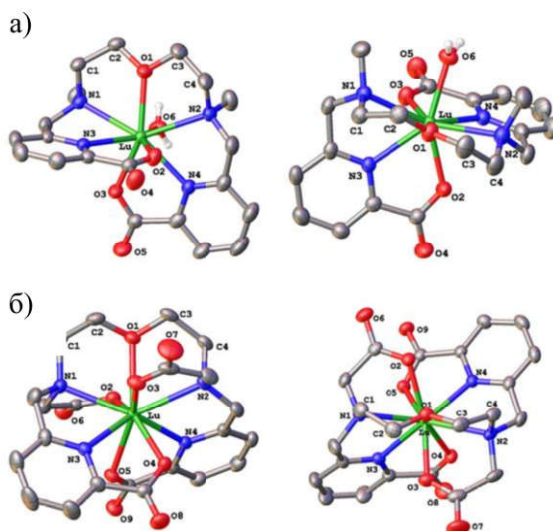
Координационные соединения ионов лантаноидов ( $Ln^{3+}$ ) применяются в медицине благодаря своим фотофизическим, магнитным и ядерным свойствам, поэтому необходимы хелаторы, которые стабильно связывают ионы  $Ln^{3+}$  *in vivo*. Были получены **Охумера** и **Охуаара** (Рисунок 6), два пиколинатсодержащих

хелатора с открытой цепью и центральным эфирным атомом кислорода и исследована их координационная химия с ионами лантаноидов.



**Рисунок 6 – Хелаторы ОхуМера и Охуаара.**

Неудивительно, что гептадентатный хелатор **ОхуМера** образует комплексы с гораздо меньшей кинетической инертностью по сравнению с нонадентатным хелатором **Охуаара**. Оценены константы стабильности их комплексов с  $\text{Ln}^{3+}$ . Так, логарифмы констант устойчивости комплексов с  $\text{Lu}^{3+}$  составляют  $\log K (\text{ML}) = 12.21$  и  $21.49$  для **ОхуМера** и **Охуаара**, соответственно, что указывает на то, что нонадентатный комплексон **Охуаара** образует комплексы со значительно более высокой стабильностью, чем гептадентатный **ОхуМера**. Получены рентгеновские кристаллические структуры комплексов с  $\text{Lu}^{3+}$ , показывающие, что **Охуаара** насыщает координационную сферу  $\text{Lu}^{3+}$ , тогда как **ОхуМера** оставляет дополнительный открытый координационный центр, связанный с водой (Рисунок 7).



**Рисунок 7 – Кристаллические структуры комплексов Lu-ОхуМера (а) и Lu-Охуаара (б).**

Хотя авторы предполагали, что присутствие дополнительного жесткого донорного атома кислорода из эфирной цепи приведет к повышенной

стабильности, исследования термодинамической стабильности не показали значительного улучшения по сравнению с родственными хелаторами, такими как **H<sub>4</sub>Pyра** и **H<sub>4</sub>octара**, которые содержат меньше доноров кислорода. Это может быть объяснено тем фактом, что эфирные атомы кислорода являются более слабыми донорами, чем пиридин, независимо от жестко-мягких кислотно-основных свойств. В любом случае было установлено, что комплекс Lu-Охуаара кинетически инертен, и необходимы дополнительные исследования по изучению использования этого лиганда в радиофармацевтических агентах с <sup>177</sup>Lu [46].

Таким образом, к настоящему времени исследован целый ряд лигандов и их комплексов с различными катионами металлов и радионуклидов. Для образования устойчивых комплексов необходимо соблюдение ряда соответствий между структурой лиганда и катионом металла, таких как соответствие размера катиона металла лиганду, жестко-мягких кислотно-основных свойств, дентатности лиганда координационному числу металла и др. Наличие жесткой структуры лиганда обеспечивает большую устойчивость образуемых комплексов.

### **2.3. Применение комплексонов в качестве компонентов радиофармпрепаратов**

Радиофармпрепараты нацелены на селективное накопление в раковых клетках и, в зависимости от радионуклида, могут использоваться либо для терапии, либо для диагностики. В последнее время широко развивается такое направление как тераностика (от “терапия” и “диагностика”) – это сочетание одновременно терапии и диагностики [108–110]. Целью тераностики является обеспечение персонализированной медицины для пациентов с раком с помощью таргетной радионуклидной визуализации и терапии. Повреждение ДНК в результате терапии достигается с помощью радионуклидов, испускающих β- или α-частицы (например, <sup>177</sup>Lu, <sup>225</sup>Ac или <sup>213</sup>Bi). С другой стороны, γ- или β<sup>+</sup> -излучающие радионуклиды (например, <sup>64</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga или <sup>111</sup>In) используются для диагностики в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)

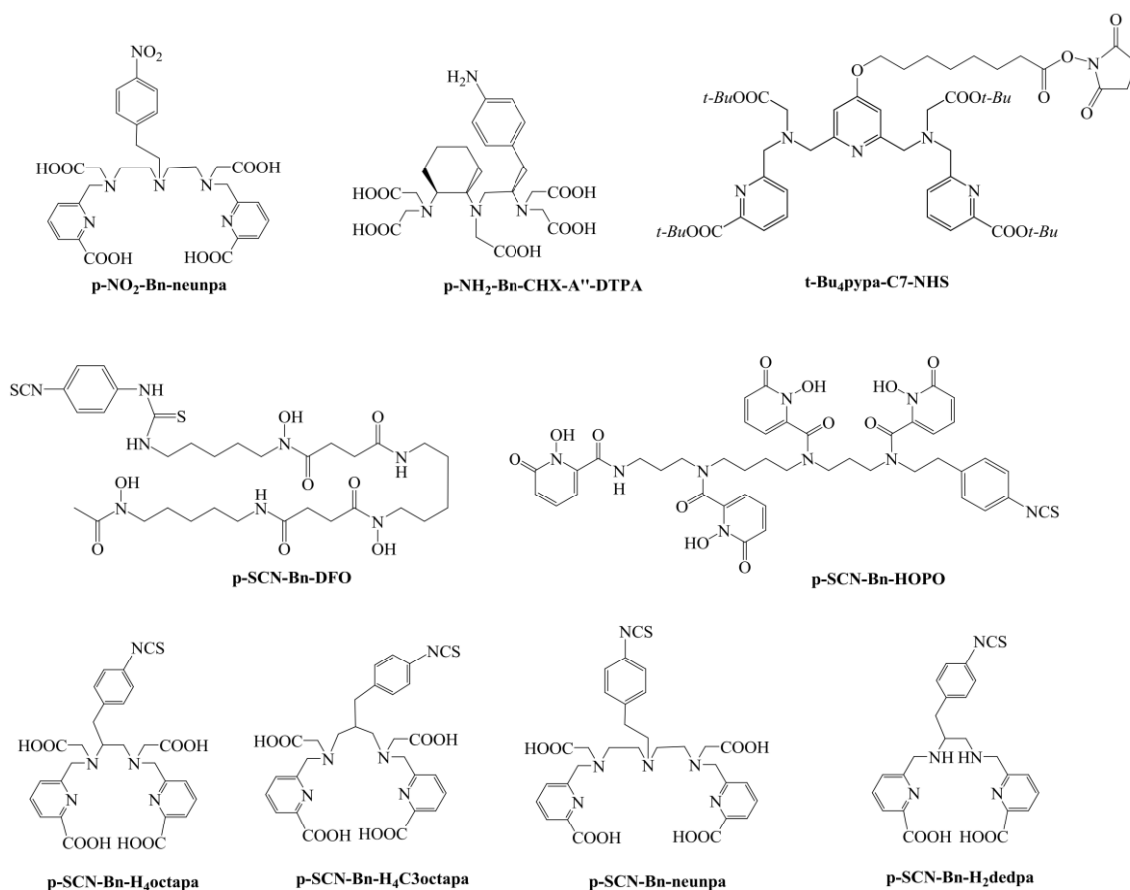


или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) соответственно. Бета-излучение имеет большую длину пробега частиц (~12 мм, 50-1000 диаметров клетки) и небольшую линейную передачу энергии (ЛПЭ) (~0,2 кэВ/мкм), что поддерживает эффективность в средних и крупных опухолях. Длинный пробег бета-частиц выгоден для равномерного распределения дозы облучения в неоднородных опухолях. Однако это также может привести к облучению здоровых тканей, окружающих место опухоли, что вызывает большой побочный эффект. Альфа-частицы имеют умеренную длину пробега (50–100 мкм, <10 диаметров клетки) и высокую ЛПЭ (80 кэВ/мкм), что делает их подходящими для небольших новообразований или микрометастаз с меньшими побочными эффектами в окружающих нормальных органах [82,111,112].

Для связывания с транспортной биомолекулой обычно используют бифункциональные производные хелаторов (БФХ), содержащие функциональную группу, не принимающую участие в комплексообразовании [113–115].

### **2.3.1. Бифункциональные производные хелаторов и их конъюгаты с векторными молекулами**

К настоящему времени разработан ряд БФХ, содержащих в своем составе функциональную группу [70,99]. Пришивка к биомолекуле часто осуществляется через функциональную группу карбоксила для связывания с пептидами с образованием пептидной связи (например, в случае **ДОТА** для связывания используется одна из четырех карбоксильных групп) или через изотиоцианатную группу для связывания с антителами за счет образования фрагмента тиомочевины (Рисунок 8) [33,51,87,99,101,116].



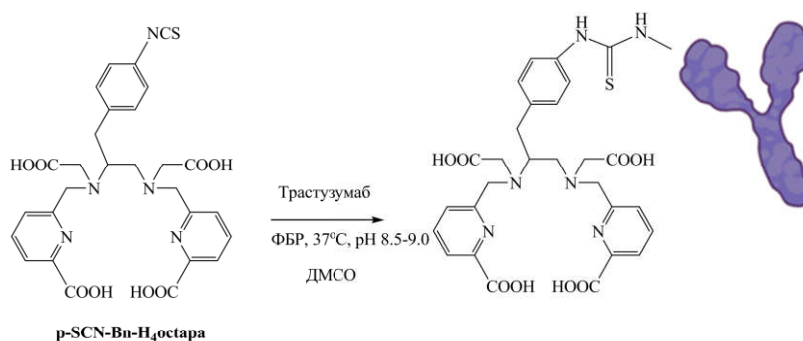
**Рисунок 8 – Бифункциональные лиганды.**

Образование пептидной связи включает связывание карбоновой кислоты с первичным амином с помощью связующего агента, такого как HATU, HOBT или EDC; или карбоновую кислоту, активированную сукцинимидиловым (NHS) эфиром, связывают с первичным амином без необходимости использования дополнительных связующих агентов. Многие хелаторы имеют несколько карбоксильных групп, и селективное образование пептидной связи с одной из групп может быть достигнуто путем контроля мольных отношений лиганда и векторной молекулы или с использованием защитных групп для других групп карбоновой кислоты. Реакция образования тиомочевинной связи между изотиоцианатом и первичным амином должна проводиться в слабощелочных условиях (pH 8–9), так как для протекания реакции необходимо образование депротонированного амина [84].

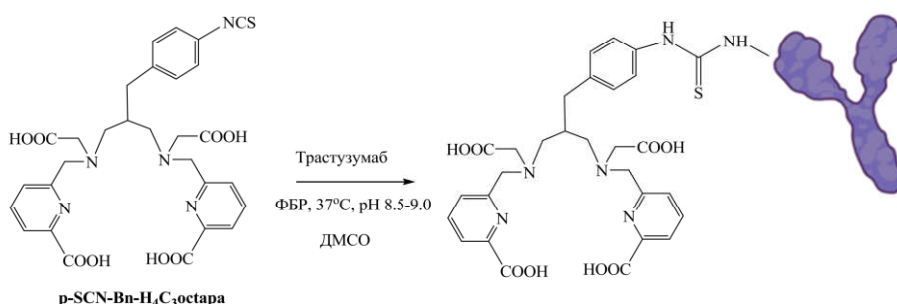
Многие бифункциональные комплексоны были исследованы совокупностью методов анализа для оценки их применения в составе радиофармпрепаратов.

Например, хотя результаты по изучению перехелатирования в сыворотке небифункциональных лигандов **H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>octapa** и **H<sub>4</sub>octapa**, представленные в таблице 3, показали, что комплексы с <sup>177</sup>Lu лигандов **H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>octapa** и **H<sub>4</sub>octapa** обладают одинаковой стабильностью, гораздо более актуальным экспериментом является оценка их стабильности при присоединении к вектору-мишени, в качестве которого использовалось моноклональное антитело трастузумаб. Практическая трудность этого подхода заключается в том, что бифункциональные лиганды, как правило, гораздо труднее синтезировать, поэтому для раннего скрининга новых лигандов часто более целесообразно использовать небифункциональные производные. Бифункциональные лиганды **p-SCN-Bn-H<sub>4</sub>octapa** и **p-SCN-Bn-H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>octapa** были конъюгированы с антителом трастузумаб (Схемы 36 и 37) и помечены радиоактивными изотопами <sup>111</sup>In и <sup>177</sup>Lu.

**Схема 36**



**Схема 37**



Через 5 дней инкубации в сыворотке крови было определено, что конъюгаты <sup>111</sup>In-octapa- и <sup>111</sup>In-C<sub>3</sub>octapa-трастузумаб стабильны примерно на 91 и 24%, соответственно, а <sup>177</sup>Lu-octapa- и <sup>177</sup>Lu-C<sub>3</sub>octapa-трастузумаб - примерно на 89% и 4%, соответственно (Таблица 6) [101]. Такие результаты обусловлены меньшей склонностью катионов к образованию циклов большего размера.

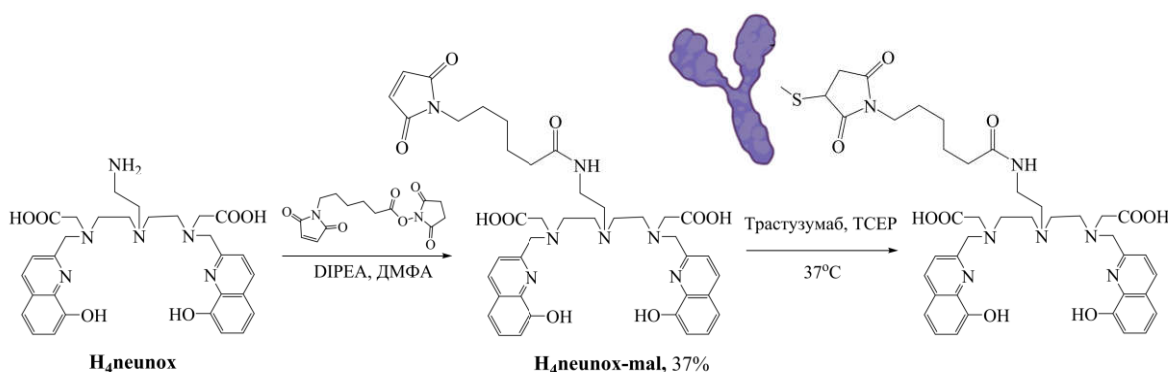
**Таблица 6** – Стабильность комплексов конъюгатов в сыворотке крови человека при 37.5°C через 5 дней.

| Конъюгат   | % комплекса |
|--|-------------|
| $^{111}\text{In}$ -octapa-трастузумаб                | 91          |
| $^{111}\text{In}$ -C <sub>3</sub> octapa-трастузумаб | 24          |
| $^{177}\text{Lu}$ -octapa-трастузумаб                | 89          |
| $^{177}\text{Lu}$ -C <sub>3</sub> octapa-трастузумаб | 4           |

Хотя к **H<sub>4</sub>C<sub>3</sub>octapa** был добавлен только один атом углерода, а донорные атомы и дентатность не изменились, свойства двух лигандов сильно различаются, демонстрируя большую устойчивость комплексов лиганда **H<sub>4</sub>octapa**, что подчеркивает важность тщательного дизайна лиганда и соответствия радионуклида и лиганда.

Новый бифункциональный хелатор **H<sub>4</sub>neunox** был синтезирован и конъюгирован с трастузумабом для исследования с  $^{89}\text{Zr}$  для иммунопозитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). **H<sub>4</sub>neunox** основан на полиаминной цепочке с дополнительными 8-гидроксихинолиновыми фрагментами, а для функционализации использовался первичный амин. Вводимый фрагмент малеимида служит для конъюгации антител с помощью клик-химии «малеимид-тиол» (Схема 38).

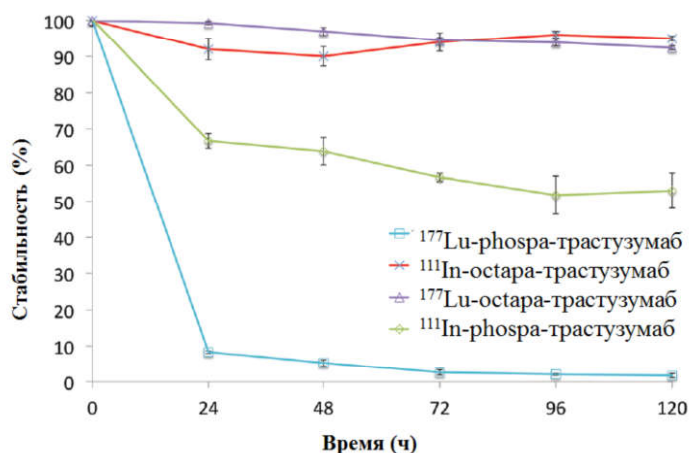
**Схема 38**



Предварительное радиоактивное мечение  $^{89}\text{Zr}$  небифункционального **H<sub>4</sub>neunox** показало количественное радиоактивное мечение и инертность по отношению к человеческой сыворотке (96% комплекса через 7 дней) и  $\text{Fe}^{3+}$  (92%



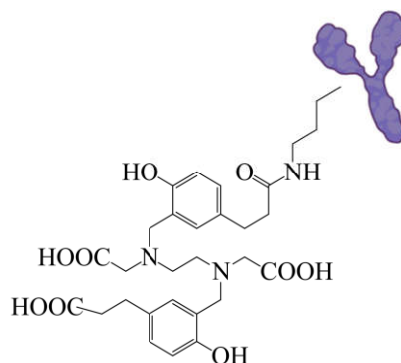
>90% на протяжении 5 дней и продемонстрировали превосходную стабильность *in vivo*.



**Рисунок 9** – Стабильность комплексов конъюгатов в сыворотке крови человека при 37.5 °С в течение 5 дней.

Была также предпринята попытка мечения радиоактивным изотопом  $^{89}\text{Zr}$   $\text{H}_6\text{phospa}$ -трастузумаб, но даже при повышенных температурах 37°C максимальное наблюдаемое связывание радиоактивного металла за 18 часов составило 12%. Несмотря на то, что это выше  $\text{H}_4\text{оцара}$ -трастузумаб, этого недостаточно для использования  **$\text{H}_6\text{phospa}$**  в качестве хелатора для радиофармацевтических препаратов на основе  $^{89}\text{Zr}$ . Из этой работы можно сделать вывод, что  **$\text{H}_6\text{phospa}$**  не превосходит ранее изученный лиганд  **$\text{H}_4\text{оцара}$**  для использования с  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$  [33].

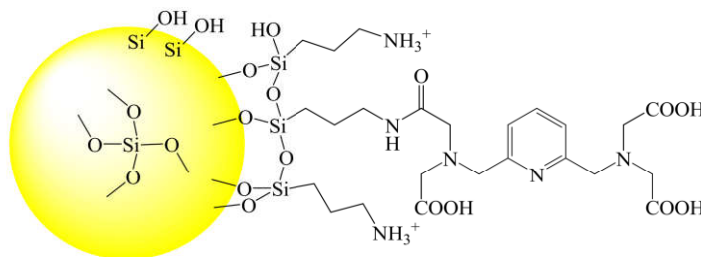
Был разработан бифункциональный аналог **HBED**, образующего устойчивые комплексы с галлием, лиганд **HBED-CC** с карбоксильной группой для конъюгации с малыми моноклональными антителами [117–119] (Рисунок 10). Конъюгацию менее чем за 10 мин при комнатной температуре проводили с использованием карбонатно-фосфатного буфера при pH 9. Анализы связывания показали, что конъюгация и мечение существенно не влияют на связывающие характеристики.



**Рисунок 10** – Конъюгат **HBED-CC** с антителом.

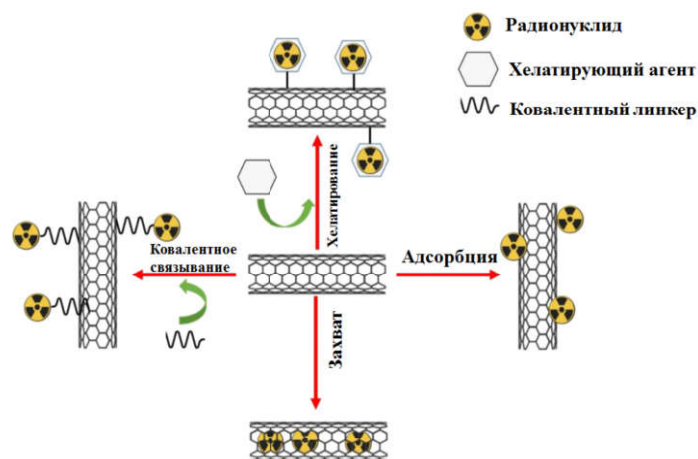
Еще одним из новых методов получения радиофармпрепаратов является модификация поверхности наночастиц с помощью комплексов радионуклидов, что приводит к созданию нанотераностических систем, подходящих для нацеливания на определенные ткани или клетки в организме человека. Физико-химические свойства, такие как морфология, размер, площадь поверхности и оптические свойства, влияют на эффективность наночастиц *in vivo* и считаются важными аспектами при разработке тераностических систем на основе нанотехнологий [120].

Авторы [121] показали, что наночастицы  $\text{SiO}_2$  могут использоваться в качестве универсальных платформ для разработки бимодальных систем оптической визуализации для МРТ. Подход заключался в прививке лигандов на основе пиридина к поверхности  $\text{SiO}_2$  (Рисунок 11) и их комплексообразовании с  $\text{Gd}^{3+}$ , обладающим релаксометрическими свойствами, и фотолюминесцентными ионами  $\text{Eu}^{3+}/\text{Tb}^{3+}$ . Эти бимодальные зонды быстро и эффективно поглощались клетками и продемонстрировали как повышенную контрастность для МРТ, так и флуоресценцию.



**Рисунок 11** – Конъюгат лиганда с наночастицами  $\text{SiO}_2$ .

В обзоре [122] показано создание радиофармпрепаратов на основе углеродных наноматериалов. Для радиоактивного мечения наноматериалов радионуклидами доступны четыре различных метода, включая адсорбцию, захват, хелатирование (обычно используемое для радионуклидов-металлов) и образование ковалентной связи (обычно используемое для радионуклидов-неметаллов) (Рисунок 12).



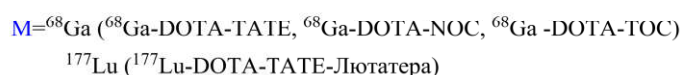
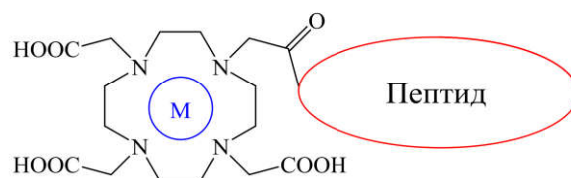
**Рисунок 12** – Различные методы радиоактивного мечения углеродных наночастиц.

### 2.3.2. Применяемые в клинической практике радиофармпрепараты на основе радионуклидных комплексов

К настоящему времени разработаны радиофармпрепараты, содержащие в своем составе хелатор и радионуклид, а в качестве векторных молекул пептиды и моноклональные антитела, которые применяются в клинической практике. Например, препараты на основе комплексона **DOTA** и радионуклида галлия  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC предназначены для диагностики нейроэндокринных опухолей, имеющих соматостатиновые трансмембранные рецепторы, и являются одними из самых популярных радиофармпрепаратов для диагностики данного заболевания [112,123]. Они включают различные модификации октреотида и представляют собой синтетические аналоги гормона соматостатина для специфического связывания с соматостатиновыми рецепторами. Огромным преимуществом галлия-68 является его доступность при использовании генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  по сравнению с использованием обычных

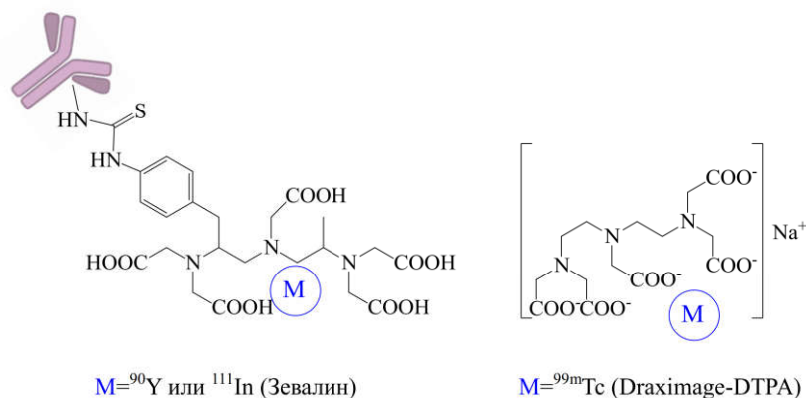


ПЭТ-нуклидов, производимых на циклотроне (например, фтор-18 и углерод-11) [124]. В январе 2018 г. препарат Лютатаера® ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) был одобрен для лечения положительных гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей рецептора соматостатина (Рисунок 13) [125–127].



**Рисунок 13** – Схематическое представление радиофармпрепаратов на основе макроциклического лиганда **DOTA**.

Меченное  ${}^{90}\text{Y}$  моноклональное антитело ибритумомаб тиуксетан (Зевалин®) - препарат на основе ациклического лиганда **ДТРА** - одобрено для лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной неходжскинской лимфомой. Препарат связывает антиген CD20 на целевых В-лимфоцитах, что позволяет длинноволновому бета-излучению иттрия поражать раковые клетки-мишени [128,129]. Препарат Draximage® **ДТРА** ( ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТРА) является широко используемым методом визуализации при оценке функции почек, особенно у пациентов с подозрением на почечную недостаточность. Его также можно использовать для визуализации головного мозга, вентиляции легких и оценки легочной эмболии (Рисунок 14) [130].



**Рисунок 14** – Схематическое представление радиофармпрепаратов на основе ациклического лиганда **ДТРА**.

Таким образом, среди используемых в клинической практике радиофармпрепаратов на основе комплексов металлов в настоящее время применяются препараты на основе лигандов **ДОТА** и **ДТРА**. Однако авторами статей разрабатываются конъюгаты новых бифункциональных хелаторов с антителами и наночастицами. Показано, что необходимы дополнительные исследования конъюгатов бифункциональных производных лигандов для получения данных об устойчивости комплексов в биологической среде. Кроме того, небольшие изменения в структуре лиганда, такие как, например, введение дополнительной  $\text{CH}_2$ -группы, могут приводить к значительному изменению характеристик комплексов, что подчеркивает важность разработки структуры молекулы комплексона и проведения детальных исследований с различными катионами металлов. Разработка новых радиофармпрепаратов и потребность в стабильных и инертных комплексах, образующихся в мягких условиях с термолабильными векторными молекулами для биоконъюгации, все еще остается актуальной.

### 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ<sup>1</sup>

Органические лиганды разрабатываются для селективного и прочного связывания катионов металлов, анионов или нейтральных органических молекул. Среди лигандов особое место занимают хелаторы. Термин хелат (англ. chelate от греческого «chele» - клешня) используется для обозначения циклических структур, которые образуются в результате связывания катиона двумя или более донорными атомами, принадлежащим одной молекуле лиганда. В соответствии с термином хелат лиганд представляется в виде разветвленного полидентатного комплексона, который прочно охватывает ион металла. Активное развитие синтетических и исследовательских работ в области разработки хелаторов получило вследствие открытия возможности использования подобных лигандов при эффективном разделении и экстракции катионов, использования в составе препаратов хелатотерапии, диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов. Оказалось, что биологические и медицинские металл-содержащие препараты значительно легче усваиваются организмами растений и людей в хелатной форме.

Целью настоящей диссертационной работы является разработка новых хелаторов для использования в составе радиофармпрепаратов в медицине. Как было показано в литературном обзоре, для использования в составе радиофармпрепарата хелатор должен отвечать ряду требований. Ключевые факторы, которые следует учитывать при выборе хелатора для конкретного радионуклида, включают скорость комплексообразования, термодинамическую стабильность, кинетическую инертность и стабильность комплекса *in vivo*. В клинической практике используются как макроциклические, так и ациклические хелаторы. Поскольку медицинское применение включает широкий круг радионуклидов терапевтического и диагностического применения, существует необходимость разработки новых лигандов для связывания радионуклидов. Кроме того, многие известные хелаторы обладают рядом недостатков, ограничивающих их применение. Например, недостатком ациклических структур в большинстве

---

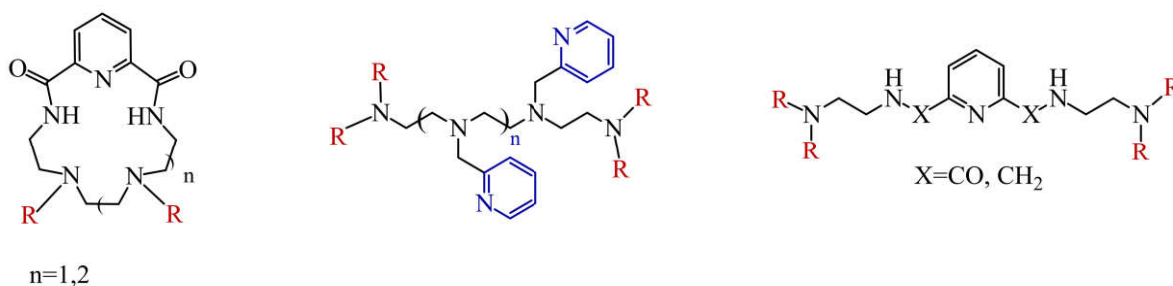
<sup>1</sup> Нумерация соединений и схем отличается от нумерации в Литературном обзоре

случаев является пониженная кинетическая устойчивость образующихся комплексов по сравнению с макроциклическими хелаторами. Одной из стратегий решения проблемы является повышение структурной жесткости ациклического хелатора путем введения жесткого фрагмента. В случае макроциклических хелаторов недостатком является медленная кинетика комплексообразования, а также часто требуются высокие температуры и жесткие условия при связывании катиона металла, что является проблемой при работе с биологическими векторными молекулами. Поэтому актуальной проблемой является разработка новых лигандов, обладающих улучшенными характеристиками, для связывания радионуклидов.

### 3.1. Синтез комплексонов

*При подготовке данного раздела диссертации были использованы собственные публикации автора [131–137].*

Нами был синтезирован ряд лигандов трех типов: макроциклические хелаторы на основе пиридинакраун-соединений, ациклические хелаторы гибкого строения, основанные на полиаминной цепочке, и структурно более жесткие пиридинсодержащие ациклические хелаторы (Рисунок 1).



**Рисунок 1** – Три типа лигандов.

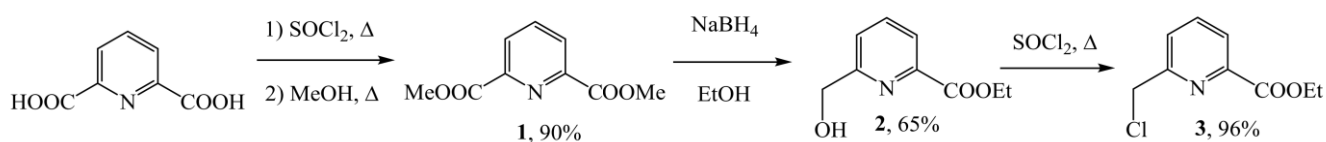
Макроциклические хелаторы имеют в своем составе жесткий амидопиридиновый фрагмент, что приводит к увеличению скорости комплексообразования за счет наличия предорганизованной полости. Два типа ациклических комплексонов отличаются по своему строению, что приводит к различию в их свойствах. Так, ациклические хелаторы первого типа - полиамины с различными типами заместителей - отличаются большой гибкостью для

подстраивания лиганда под координационные требования катионов. Хелаторы второго типа имеют в структуре жесткий фрагмент пиридина, который ограничивает подвижность, но может обеспечивать более быстрое комплексообразование за счет предорганизованной структуры лиганда и образование более устойчивых комплексов [1]. Для увеличения дентатности лигандов и лучшего хелатирования катиона металла в структуру соединений вводили дополнительные координирующие группы различной природы, такие как ацетатные, пиридинные, пиколиновые, ацетамидные и фосфонатные. Кроме того, были синтезированы бифункциональные производные наиболее перспективных хелаторов путем введения в их структуру дополнительной реакционноспособной группы, не участвующей в комплексообразовании и обеспечивающей возможность получения конъюгатов с целевыми молекулами.

### 3.1.1. Синтез пиридинсодержащих макроциклических комплексонов

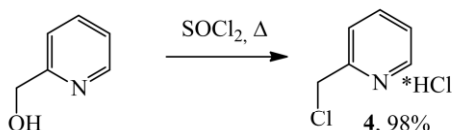
Нами был получен ряд макроциклических хелаторов, содержащих жесткий амидопиридиновый фрагмент в своей структуре, с различными хелатирующими группами. В качестве исходного соединения был получен диметилэфир 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты **1**. Для введения пиколиновых групп в структуру лигандов был синтезирован этиловый эфир 6-(хлорметил)пиколиновой кислоты **3** путем частичного восстановления диметилового эфира 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты **1** боргидридом натрия с последующим замещением гидроксильной группы с помощью тионилхлорида на хлорид (Схема 1).

Схема 1



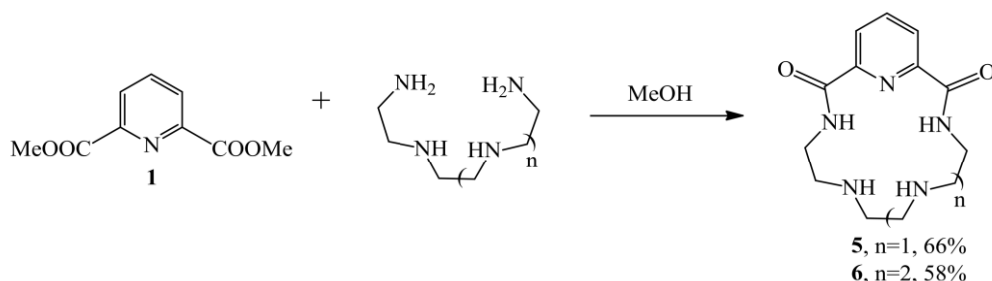
Для введения пиридинных хелатирующих групп был получен 2-(хлорметил)пиридин гидрохлорид **4** по реакции 2-(гидроксиметил)пиридина с тионилхлоридом (Схема 2).

### Схема 2



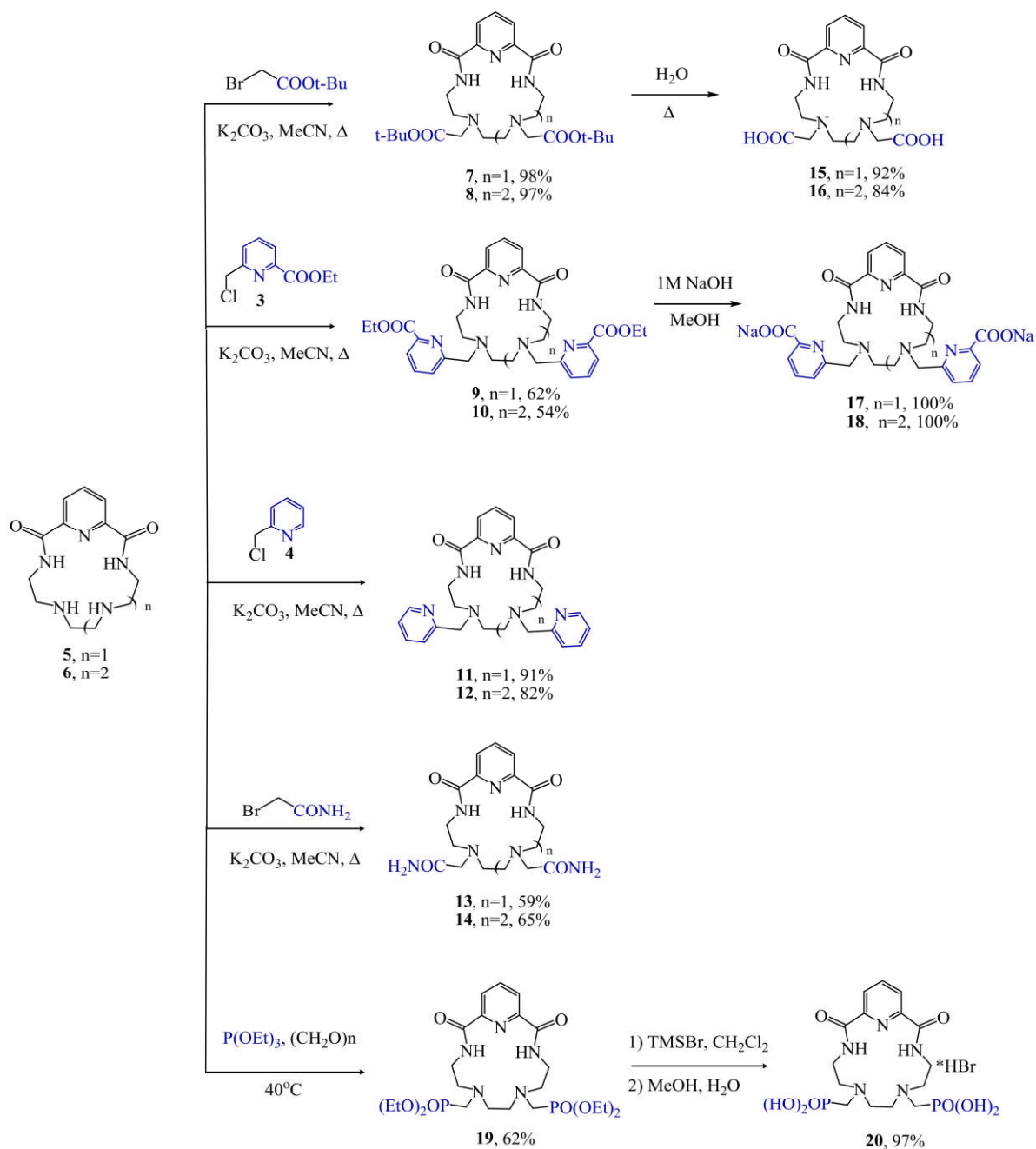
В реакции макроциклизации использовались полиамины различной длины (триэтилентетрамин и тетраэтиленпентамин) и диметилловый эфир 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты **1** (Схема 3). Реакцию макроциклизации проводили при комнатной температуре без использования темплатных агентов и техники высокого разбавления с получением продуктов **5**, **6** с высокими выходами.

### Схема 3



На следующем этапе вводили дополнительные хелатирующие группы в структуру макроцикла. Так, аминогруппы азакраун-соединений **5** и **6** алкилировали *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты, хлоридами **3**, **4** и 2-бромацетамидом при кипячении в ацетонитриле в присутствии основания (Схема 4). В отличие от разработанного ранее метода алкилирования [138] при синтезе замещенных макроциклов **11**, **12** вместо  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в качестве основания использовали  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , что приводило к значительному увеличению выходов продуктов реакции (75→91% и 54→82%). Гидролиз сложноэфирных групп при кипячении в воде соединений **7** и **8** позволил получить целевые макроциклические лиганды **15** и **16**, а гидролиз в щелочных условиях производных **9** и **10** приводил к получению хелаторов **17** и **18** с количественными выходами. По модифицированной реакции Кабачника-Филдса с последующей реакцией МакКенны с использованием бромотриметилсилана [139,140] был получен целевой лиганд **20** с фосфонатными хелатирующими группами (Схема 4).

### Схема 4



### 3.1.2. Синтез полиаминных ациклических комплексов

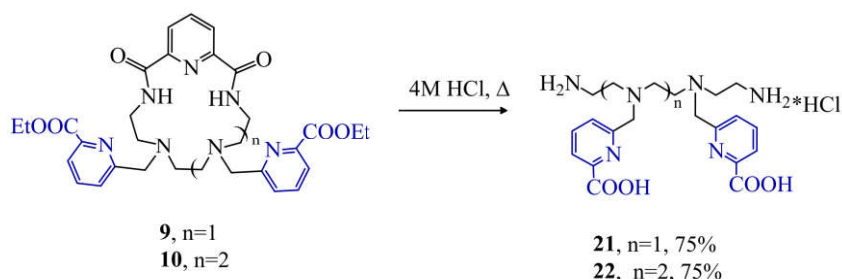
Как было показано в литературном обзоре, методы синтеза ациклических лигандов при введении хелатирующих групп различной природы включают стратегию использования защитных групп, таких как бензил, нозил с последующим снятием защиты и введением дополнительных заместителей. Следует отметить, что селективная защита первичных аминов в присутствии

вторичных аминов является важной проблемой синтетической органической химии. Некоторые ацилирующие реагенты селективно реагируют с первичными аминами, но они дорогие или имеют другие ограничения. Также существует потребность в защитных группах, устойчивых либо в кислых, либо в щелочных условиях.

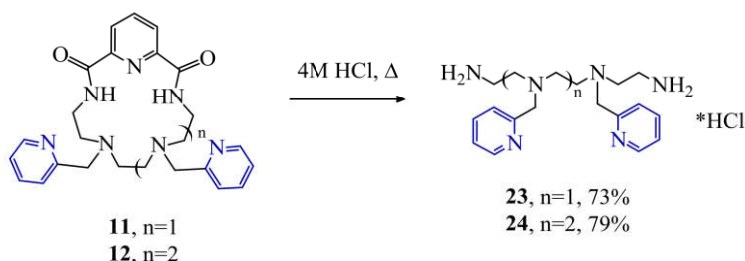
Для синтеза полиаминных ациклических хелаторов первого типа мы разработали метод, включающий селективную защиту первичных аминов в присутствии вторичных. Их синтез включает четыре стадии: защиту терминальных аминогрупп полиаминов путем макроциклизации, введение заместителей во вторичные аминогруппы полученного амидного макроцикла, гидролиз амидных групп с разрушением макроцикла и введение второго типа заместителей в первичные аминогруппы.

Первые две стадии были представлены на схемах 3 и 4. Затем замещенные макроциклы **9-12** кипятили в 4М HCl, что приводило к гидролизу амидных групп и образованию ациклических лигандов **21-24** (Схемы 5 и 6).

**Схема 5**



**Схема 6**



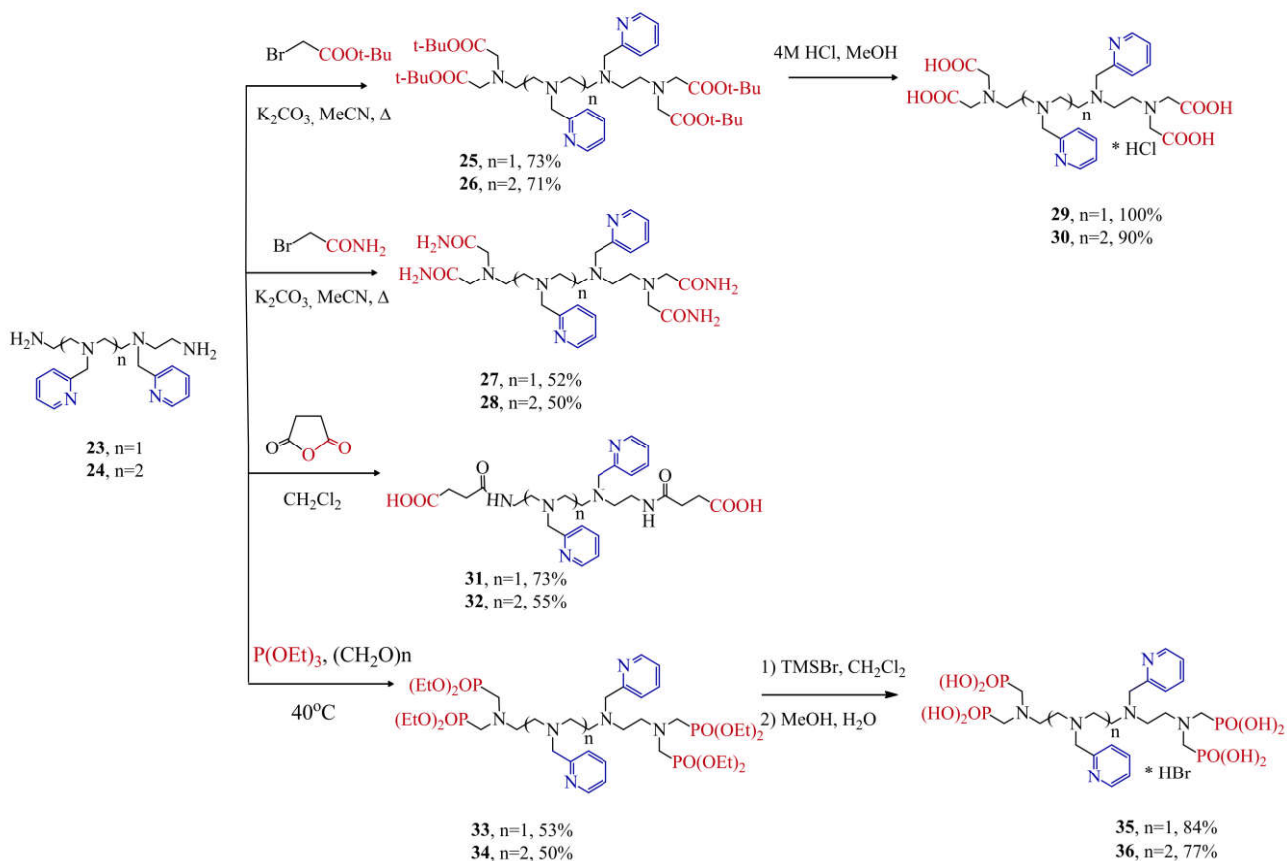
Полученные ациклические соединения содержат незамещенные терминальные амины, что позволяет модифицировать структуру другим типом хелатирующих групп и получить комплексоны с комбинированными хелатирующими группами. Такой метод позволяет избежать необходимости



использования защитных групп, таких как бензил, нозил и дальнейшего их снятия. Можно сказать, что в данном случае роль защитной группы выполняет амидопиридиновый фрагмент, который легко удаляется с помощью кислотного гидролиза с хорошим выходом. Соединения **21-24** были получены в виде гидрохлоридов с выходами 73%-79% и очищены с помощью перекристаллизации из смеси MeOH, MeCN и этилацетата. Из литературы [39] известно получение соединения **23** не в форме гидрохлорида с более высоким выходом (83%) с использованием в качестве исходного соединения этилендиамина. Однако такой метод не подходит для синтеза более длинных замещенных полиаминов. Предложенный нами метод является более общим для получения замещенных полиаминов различных размеров. Следует отметить, что в отличие от гидрохлоридов замещенные амины плохо хранятся в депротонированной форме: через месяц в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдалось появление лишних сигналов, что делает хранение соединений в форме гидрохлоридов более предпочтительным.

Для увеличения селективности хелаторов к различным типам катионов металлов нами было предложено в структуру соединений **23** и **24**, уже содержащих в составе пиридинильные группы, ввести дополнительно карбоксильные, амидные, сукцинаматные и фосфонатные хелатирующие группы (Схема 7). Как известно по теории ЖМКО Пирсона, карбоксильные, амидные и фосфонатные группы относятся к жестким основаниям, подходящим для хелатирования жестких, а также промежуточных катионов. Например, карбоксильные группы хорошо подходят для связывания таких катионов как  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  [141],  $\text{Bi}^{3+}$  [142,143], фосфонатные группы хелатируют  $\text{Zr}^{4+}$  [33], лантаноиды ( $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Lu}^{3+}$ ) [144], а амидные подходят для связывания  $\text{Pb}^{2+}$  [45],  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  [145]. При комбинировании в структуре хелатора как мягких (пиридинильных), так и жестких хелатирующих групп можно получить лиганды с интересными свойствами. Примеры подобных ациклических лигандов в литературе немногочисленны.

### Схема 7



Соединения **25** и **26** получали при алкилировании соединений **23** и **24** с помощью *tert*-бутилового эфира бромуксусной кислоты при кипячении в ацетонитриле в присутствии основания  $K_2CO_3$ . Аналогично синтезировали лиганды **27** и **28** с использованием в качестве алкилирующего агента 2-бромацетамида. Гидролиз *tert*-бутиловых эфиров соединений **25** и **26** в 4М HCl при комнатной температуре приводил к получению целевых лигандов **29** и **30** количественными выходами. При этом при гидролизе *tert*-бутиловых эфиров с помощью кипячения в  $H_2O$ , как было показано ранее для макроциклических производных **7** и **8**, не удавалось выделить чистые продукты. Также не удалось выделить продукты при проведении гидролиза при комнатной температуре в  $CF_3COOH$ .

Ацилирование соединений **23** и **24** янтарным ангидридом приводило к получению хелаторов **31** и **32** с двумя сукцинаматными группами. Введение фосфонатных групп проводили по модифицированной реакции Кабачника-Филдса

с использованием триэтилфосфита и параформальдегида. При гидролизе полученных этиловых эфиров **33** и **34** при кипячении в 4М HCl не удалось выделить чистые продукты. Однако по реакции МакКенны с использованием бромотриметилсилана целевые фосфонатные хелаторы **35** и **36** были получены с высокими выходами.

Таким образом, с помощью нового удобного и эффективного метода синтеза был получен ряд полиаминных лигандов, различающихся длиной цепи и типом хелатирующих групп. Амидопиридиновый фрагмент, используемый в качестве защитной группы, стабилен в основной среде, в которой вторичные аминогруппы макроцикла были модифицированы. Разработанный метод позволяет синтезировать хелаторы, содержащие в своей структуре несколько донорных групп различной природы, с высокими суммарными выходами. Еще одним преимуществом данного метода является возможность получения из одних и тех же азакраун-соединений одновременно ациклических и макроциклических лигандов. В результате был получен ряд ациклических полиаминных лигандов, сочетающих как жесткие, так и мягкие донорные атомы пиридинных, карбоксильных, сукцинаматных, амидных и фосфонатных хелатирующих групп.

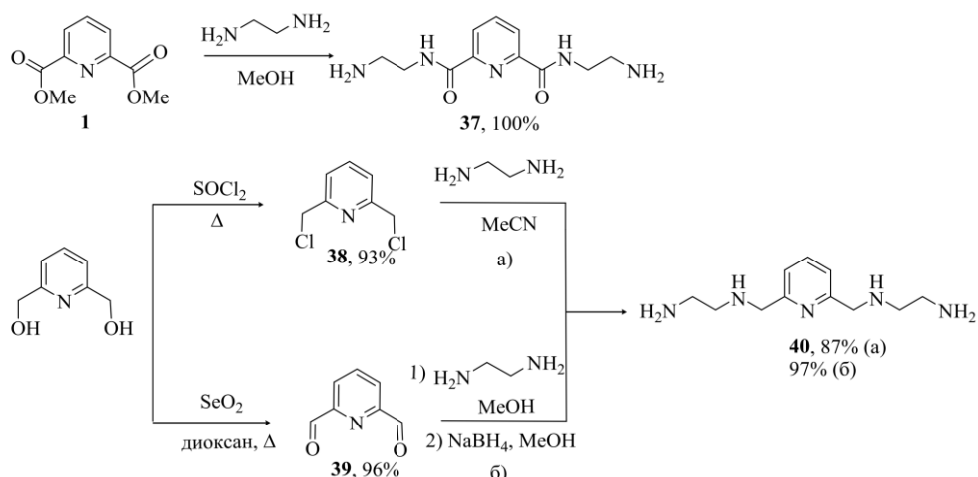
Мы полагаем, что разработанный метод можно применить для получения полиаминов со стабильными в кислой среде заместителями, такими как гидроксипиридины (1-гидрокси-2(1H)-пиридиновая (1,2-НОРО), 3-гидрокси-2(1H)-пиридиновая (3,2-НОРО) и 3-гидрокси-4(1H)-пиридиновая (3,4-НОРО) группы), производные 8-гидроксихинолина, 2-гидроксибензильная группа. Известно, что ациклические и макроциклические хелаторы, обладающие этими группами, широко применяются для связывания трех- и четырехвалентных катионов металлов, в том числе радионуклидов. Полученные комплексоны сочетают в себе хелатирующие заместители различной природы и изучение их комплексообразования с катионами медицинских металлов позволит выявить взаимосвязь структура-свойство, а наиболее устойчивые комплексы могут быть использованы для дальнейших разработок компонентов радиофармпрепаратов.

### 3.1.3. Синтез пиридинсодержащих ациклических комплексонов

С целью увеличения структурной жесткости ациклических лигандов нами было предложено ввести в состав полиаминной цепочки пиридиновый цикл. Полученные пиридинсодержащие ациклические комплексоны сочетают в себе как жесткий, так и гибкие фрагменты, что способствует быстрому комплексообразованию и лучшей подстройке лиганда под координационные характеристики катиона металла.

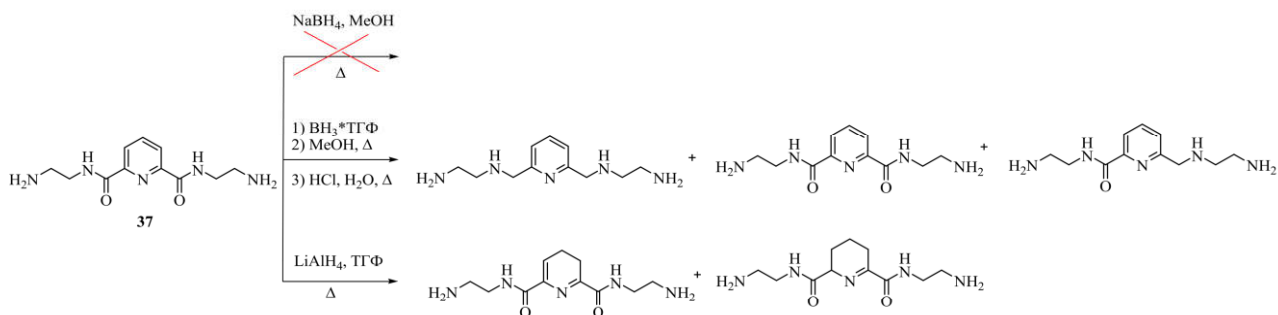
Пиридинсодержащие полиамины получали с использованием этилендиамина и различных производных пиридина – диэфира **1**, дихлорида **38** и диальдегида **39**. Так, соединение **37** получали по реакции между ранее полученным диэфиром **1** и этилендиамином. Этилендиамин брали в 40-кратном избытке для подавления протекания реакций олигомеризации и макроциклизации. Для получения соединения **40** по методу а) этилендиамин алкилировали 2,6-(дихлорметил)-пиридином **38**, полученным из соответствующего диола при кипячении в тионилхлориде. Альтернативным методом б) синтеза амина **40** является реакция восстановительного аминирования. Для этого 2,6-бис(гидроксиметил)пиридин окисляли диоксидом селена с получением диальдегида **39**, который при взаимодействии с этилендиамином давал основание Шиффа. На последней стадии имин восстанавливали боргидридом натрия (Схема 8). Преимуществом этого способа является отсутствие необходимости использования 40-кратного избытка высококипящего этилендиамина, который трудно отгоняется на роторном испарителе, а также более быстрое протекание реакции. Однако недостатком метода можно назвать трудность отделения продукта от неорганических примесей.

### Схема 8



Еще одним методом получения **40** было предложено восстановление карбонильных групп в соединении **37**. Для этого нами были проанализированы несколько вариантов. Так, при восстановлении соединения **37** боргидридом натрия в метаноле восстановления не происходит, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается исходное вещество. При восстановлении амина **37** алюмогидридом лития в ТГФ восстановление протекает по ароматическому кольцу – в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются дигидропиридин и тетрагидропиридин. При проведении реакции при использовании в качестве восстанавливающего агента комплекса борана с ТГФ в 10-кратном избытке в реакционной смеси наблюдалось образование целевого продукта, полупродукта и исходного соединения **37**. Однако выделить чистый продукт не удалось (Схема 9).

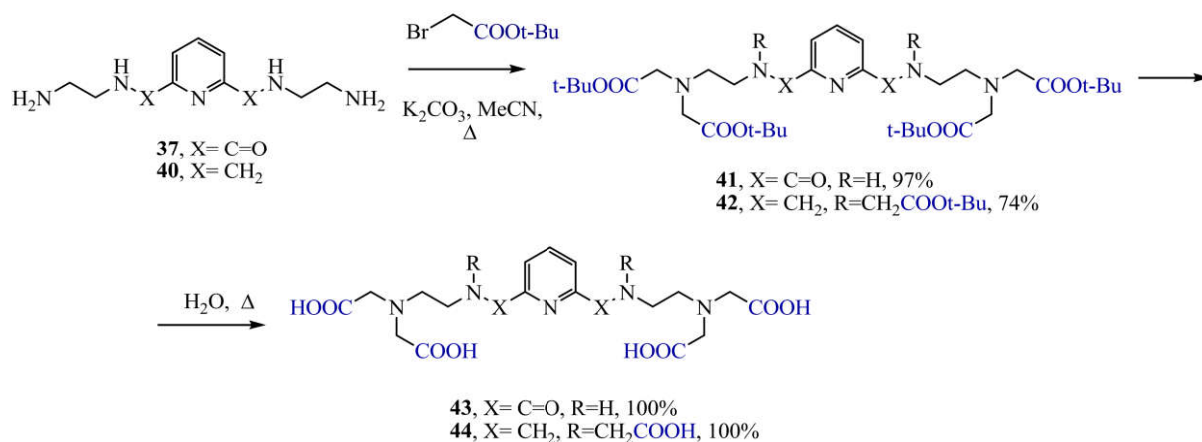
### Схема 9



Далее в структуру полученных полиаминов **37** и **40** вводили дополнительные хелатирующие заместители. Так, соединения **37** и **40** алкилировали *tert*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты при кипячении в

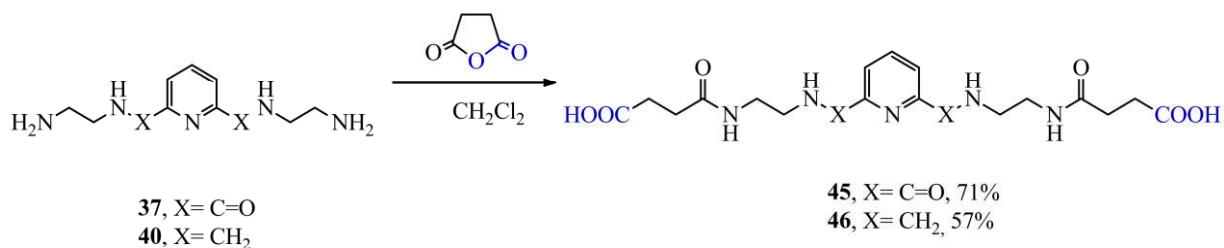
ацетонитриле в присутствии основания, и *tert*-бутильные группы гидролизовали при кипячении в воде с получением целевых хелаторов **43** и **44** (Схема 10).

**Схема 10**



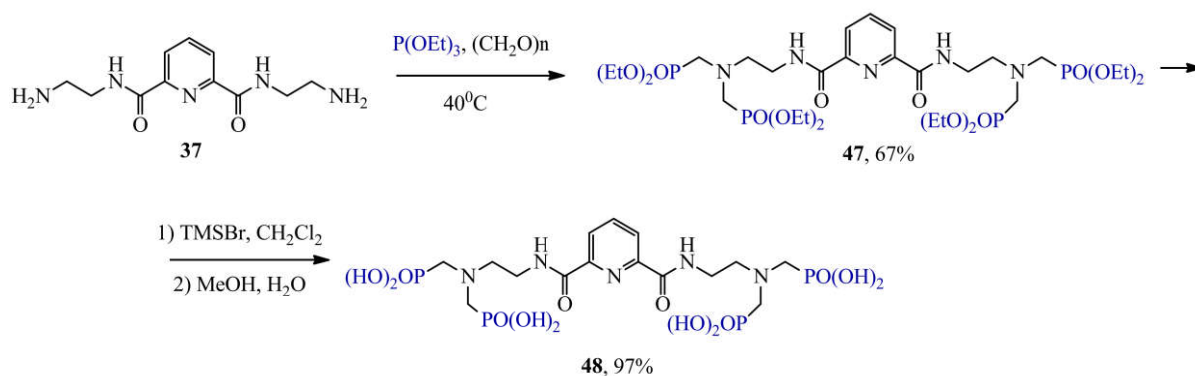
Кроме того, в структуру соединений **37** и **40** были введены по реакции ацилирования янтарным ангидридом при комнатной температуре сукцинаматные группы (Схема 11).

**Схема 11**



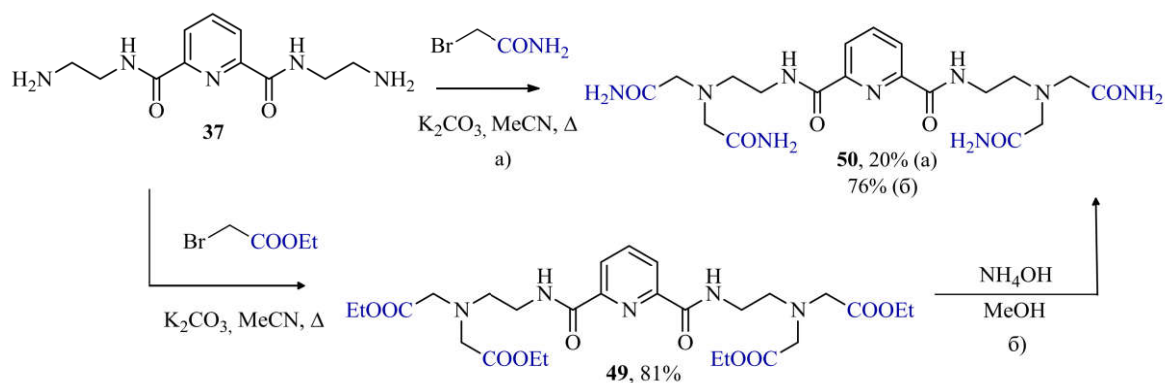
А по модифицированной реакции Кабачника-Филдса с использованием триэтилфосфита и параформальдегида с последующей реакцией МакКенны в **37** были введены фосфонатные группы с получением тетрафосфонатного лиганда **48** (Схема 12).

**Схема 12**



Амидные хелатирующие группы вводили двумя методами – по реакции N-алкилирования с помощью 2-бромацетамида и по реакции амидирования с помощью  $\text{NH}_4\text{OH}$  в метаноле. При проведении реакции алкилирования варьировались растворители, такие как MeCN, ДМФА, а также время реакции. Однако во всех случаях оказалось, что очистка продукта, полученного по реакции алкилирования, весьма затруднительна, что приводит к низким выходам продукта, в отличие от метода, использующего замещение этильной сложноэфирной группы на амидную группу (Схема 13). Получение этилового эфира **49** также протекает с высоким выходом и несложной очисткой. При этом при использовании *трет*-бутилового эфира **41** реакция амидирования не протекает, вероятно, из-за более донорных свойств *трет*-бутильной группы и стерических препятствий. При выделении продукта амидирования в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре наблюдался аммонийный комплекс, поэтому продукт выделяли в форме гидрохлорида.

Схема 13



Для получения тетраацетатного пиридинсодержащего ациклического лиганда, не содержащего амидные группы, было предложено два синтетических подхода. Первый метод заключался в восстановлении амидных групп соединения **49** с использованием комплекса  $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$  (Схема 14). Однако выделить продукт не удалось из-за протекания нежелательного гидролиза сложноэфирных этильных групп при кипячении в кислоте для разрушения полупродукта восстановления. В случае отсутствия стадии кипячения в кислоте в реакционной смеси образуются многочисленные примеси, поэтому выделить целевой продукт не удалось. Альтернативным методом синтеза данного лиганда было предложено



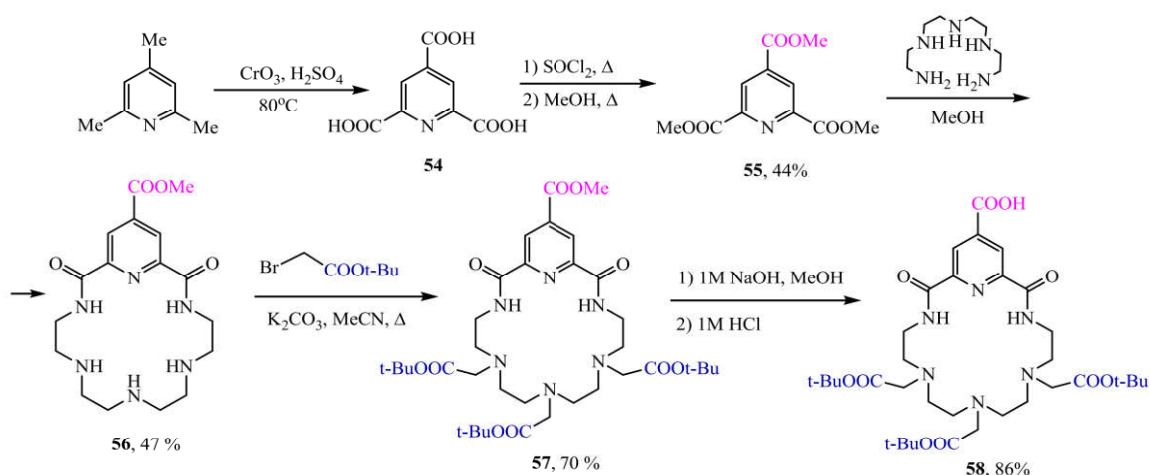


### 3.1.4. Синтез бифункциональных комплексонов

Для применения в составе радиофармпрепаратов необходимо наличие в структуре хелатора функциональной группы, не принимающей участия в комплексообразовании, для связывания с векторной биомолекулой. В связи с этим нами были получены два бифункциональных лиганда, содержащих функциональную карбоксильную группу в 4-положении пиридина.

Синтез макроциклического бифункционального производного **58** начинали с коллидина, который окисляли оксидом хрома (VI) в серной кислоте. Далее полученную 2,4,6-пиридинтрикарбоновую кислоту **54** переводили в триметилловый эфир 2,4,6-пиридинтрикарбоновой кислоты **55** аналогично синтезу диэфира **1** через стадию образования хлорангидрида путем последовательного кипячения кислоты в тионилхлориде и метаноле. Затем проводили реакцию макроциклизации с образованием 18-членного макроцикла **56**. В данном случае из-за наличия трех сложноэфирных групп возможно протекание побочных реакций макроциклизации и олигомеризации с участием сложноэфирной группы в пара-положении пиридина. Однако выход продукта достаточно высокий из-за большей вероятности протекания реакции в орто-положении благодаря близости электроноакцепторного азота.

Схема 15

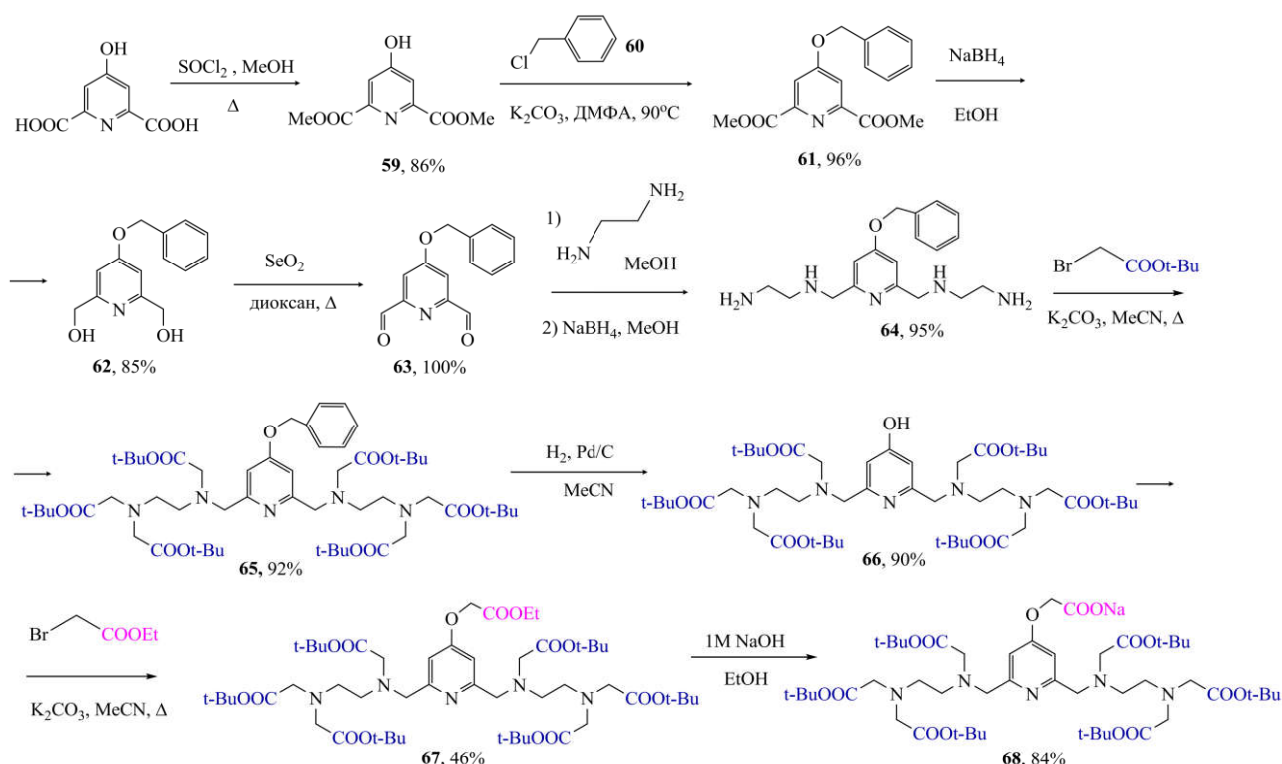


Хелатирующие группы вводили путем алкилирования аминогрупп макроцикла *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты. На последней стадии проводили селективный гидролиз метильной сложноэфирной группы в

метаноле в присутствии расчетного количества гидроксида натрия с получением целевого бифункционального комплексона **58** (Схема 15).

Для получения ациклического бифункционального хелатора **68** в качестве исходного соединения использовалась хелидамовая кислота, которую путем последовательного кипячения в тионилхлориде и метаноле переводили в диэфир **59**. Далее проводили реакцию О-алкилирования бензилхлоридом **60** с целью защиты гидроксигруппы с последующим восстановлением сложноэфирных групп и их окислением до диальдегида **63** (Схема 16).

Схема 16



Затем через получение основания Шиффа синтезировали соединение **64**, которое далее алкилировали *tert*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты. Бензильную защиту с производного **65** снимали с помощью водорода с использованием в качестве катализатора Pd/C, и полученное соединение **66** алкилировали этиловым эфиром бромуксусной кислоты. На последней стадии аналогично получению **58** был проведен селективный гидролиз этильной сложноэфирной группы с получением целевого продукта **68**

Таким образом, были получены два бифункциональных хелатора макроциклического и ациклического строения, содержащих функциональную группу, обеспечивающую возможность связывания хелатора с биомолекулой для создания таргетных радиофармпрепаратов.

### **3.2. Исследование комплексообразующих свойств лигандов**

*При подготовке данного раздела диссертации были использованы собственные публикации автора [132,133,135].*

На следующем этапе работы были изучены комплексообразующие свойства лигандов для оценки возможности их применения как компонентов радиофармпрепаратов. Строение лиганда и тип хелатирующих групп влияют на устойчивость, стехиометрию комплекса и селективность к различным катионам металлов, так как необходимо соответствие природы и количества хелатирующих групп комплексона координационным требованиям конкретного изучаемого металла. Для исследования комплексообразующих свойств лигандов применялись такие методы как ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, потенциметрическое титрование, РСА, квантово-химические расчеты методом теории функционала электронной плотности (DFT-расчеты), ВЭЖХ, исследования *in vitro* и *in vivo*.

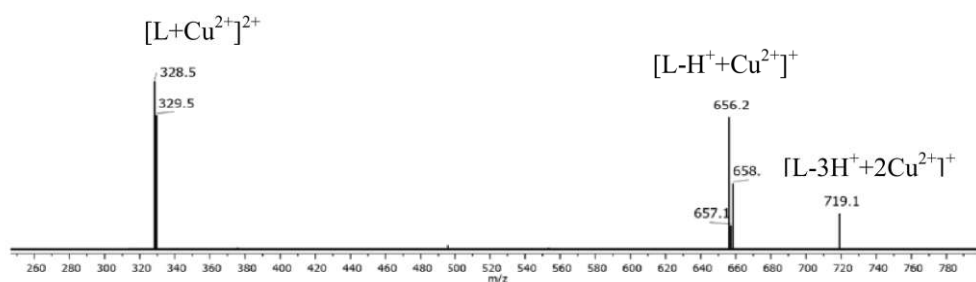
Синтезированные лиганды можно разделить на группы в зависимости от типа дополнительных хелатирующих заместителей при алифатических атомах азота: пиколинатные, ацетатные и ацетамидные. В настоящей главе полученные результаты исследований по комплексообразованию также объединены по аналогичным группам лигандов, т.е. изучено комплексообразование пиколинатных, ацетатных и ацетамидных лигандов. В каждой из этих групп проводилось сравнение между макроциклическими и ациклическими лигандами.

#### **3.2.1. Исследование комплексообразующих свойств пиколинатных лигандов**

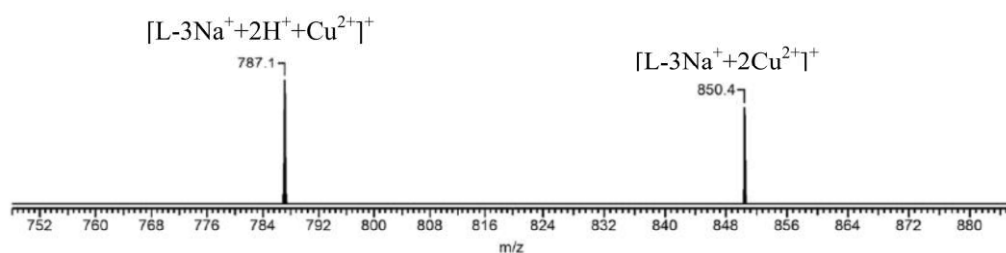
Сравнение комплексообразующих свойств макроциклических и ациклических лигандов в зависимости от их размера и строения лиганда

представляет интерес для выявления закономерностей комплексообразования [14]. Среди хелатирующих заместителей интересно изучение свойств пиколинатных групп, которые сочетают в себе как «жесткие» кислородные донорные атомы, так и более «мягкие» пиридиновые атомы азота. Комплексообразование макроциклических и ациклических лигандов с пиколинатными хелатирующими группами с катионами медицинского назначения  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Bi}^{3+}$  было изучено с использованием ряда методов физико-химического анализа. Многие радиоизотопы меди обладают ядерными свойствами (период полураспада, тип и энергия излучения), подходящими для использования в радиофармацевтических препаратах для диагностических или терапевтических целей, в частности, радиоизотоп  $^{64}\text{Cu}$  ( $T_{1/2} = 12,7$  ч,  $E_{\beta^+ \text{max}} = 653$  кэВ (19%),  $E_{\beta^- \text{max}} = 579$  кэВ (39%), EC (61%),  $r(\text{Cu}^{2+}) = 0.57\text{-}0.73$  Å, КЧ = 4-6) является наиболее привлекательным среди изотопов меди. Удобный период полураспада и сочетание различных типов эмиссии позволяют проводить не только диагностику методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), но и лечение и даже тераностику [133]. Радиоизотоп  $^{213}\text{Bi}$  ( $T_{1/2} = 45,6$  мин,  $E_{\alpha} = 5549$  кэВ (2%),  $E_{\beta^- \text{max}} = 1427$  кэВ (65%), 987 кэВ (30%),  $r(\text{Bi}^{3+}) = 0.96\text{-}1.17$  Å, КЧ = 5-8) является перспективным альфа-излучателем с коротким периодом полураспада для таргетных терапевтических препаратов [146]. Он особенно привлекателен из-за своих благоприятных радиационных характеристик и доступности методов получения этого изотопа. Альфа-частицы обладают высокой линейной передачей энергии, что вызывает более эффективный разрыв двухцепочечной ДНК раковых клеток по сравнению с бета-частицами. Малый радиус действия  $\alpha$ -частицы приводит к низкой токсичности для окружающих здоровых тканей. [132]. Оба катиона металла относятся к «промежуточным» кислотам в соответствии с теорией ЖМКО Пирсона, что позволяет исследовать их связывание донорными группами различного типа, такими как аминогруппы, карбоксильные или комбинирующие в себе атомы азота и кислорода пиколинатные, однако, катионы существенно отличаются по ионным радиусам.

Образование целевых комплексов катионов висмута и меди с лигандами **17**, **18**, **21**, **22** было доказано с помощью ИЭР масс-спектрометрии (см. рисунки П176-П181 в приложении). Во всех случаях как для макроциклических, так и для ациклических лигандов в масс-спектрах наблюдались сигналы, соответствующие комплексам состава 1:1. Кроме того, для ациклического лиганда **22** и макроциклического **18**, помимо комплекса 1:1, наблюдался медный комплекс со стехиометрическим соотношением металл-лиганд 2:1 (Рисунки 2, 3). Это может быть связано с наличием большего количества свободных хелатирующих групп в структурах комплексонов.



**Рисунок 2** – Масс-спектр (ИЭР) комплексов **22**•Cu<sup>2+</sup> и **22**•(Cu<sup>2+</sup>)<sub>2</sub>.



**Рисунок 3** – Масс-спектр (ИЭР) комплексов **18**•Cu<sup>2+</sup> и **18**•(Cu<sup>2+</sup>)<sub>2</sub>.

Для оценки устойчивости комплексов в водных растворах методом потенциометрического титрования были определены константы устойчивости комплексов для макроциклических и ациклических лигандов **17**, **18**, **21**, **22** с Cu<sup>2+</sup> и Bi<sup>3+</sup> (Таблица 1).

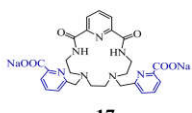
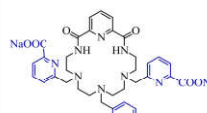
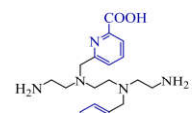
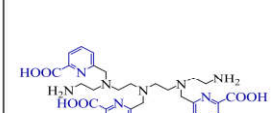
Метод потенциометрического титрования<sup>2</sup> позволяет оценить термодинамическую устойчивость комплексов в водных растворах. В результате титрования лигандов и смеси лигандов с солями металлов в широком диапазоне pH, получают кривые титрования, из которых затем рассчитывают константы

<sup>2</sup> Здесь и далее экспериментальные данные по потенциометрическому титрованию получены на кафедре радиохимии МГУ им. М.В. Ломоносова

протонирования лигандов и константы устойчивости комплексов с учетом констант гидролиза катионов.

В растворе наблюдали образование частиц  $LM^{n+}$ , их протонированных форм и гидроксокомплексов (Таблица 1). Наличие множества сильноосновных центров у лигандов определяет связывание катионов даже протонированными формами лигандов.

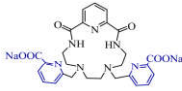
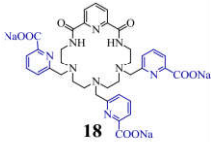

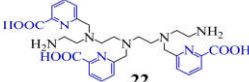
**Таблица 1** – Константы протонирования лигандов **17**, **18**, **21**, **22** и устойчивости их комплексов с катионами  $Cu^{2+}$  и  $Bi^{3+}$  ( $T = 25.0\text{ }^{\circ}C$ ;  $I = 0.10$  моль/л).

| Катион    | Состав комплекса | logK  |   |  |   |
|-----------|------------------|---|---|--|---|
|           |                  | <br>17 | <br>18 | <br>21 | <br>22 |
| $H^+$     | HL               | 5.9   | 9.4   | 9.9  | 10.5  |
|           | $H_2L$           | 10.2  | 14.5  | 19.6   | 20.7  |
|           | $H_3L$           | 12.9  | 18.3  | 23.2   | 27.9  |
|           | $H_4L$           | 15.6  | 21.8  | 26.1   | 32.0  |
|           | $H_5L$           | -   | -   | 28.2   | 35.8  |
|           | $H_6L$           | -   | -   | -  | 38.7  |
| $Cu^{2+}$ | $H_2LCu$         | -   | 22.1  | -  | 35.0  |
|           | $HLCu$           | 13.5  | 19.4  | 24.4   | 27.4  |
|           | <b>LCu</b>       | <b>10.4</b>   | <b>14.8</b>   | <b>17.8</b>  | <b>17.9</b>   |
|           | $LCu(OH)$        | 18.1  | 17.3  | 24.2   | 20.7  |
|           | $LCu(OH)_2$      | 22.1  | -   | 30.6   | -   |
|           | $LCu(OH)_3$      | -   | -   | 33.5   | -   |
| $Bi^{3+}$ | $H_3LBi$         | -   | -   | -  | 52.5  |
|           | $H_2LBi$         | -   | -   | -  | 46.1  |
|           | $HLBi$           | осадок  | 22.4  | осадок   | 37.2  |
|           | <b>LBi</b>       | -   | <b>20.0</b>   | -  | <b>27.7</b>   |
|           | $LBi(OH)$        | -   | 27.6  | -  | -   |

При исследовании комплексообразования методом потенциометрического титрования лигандов **17** и **21** с катионом  $Bi^{3+}$  наблюдалось образование нерастворимых гидроксокомплексов на начальном этапе титрования, в связи с чем эти системы были охарактеризованы только методом жидкостной экстракции (Таблица 2). Метод основан на извлечении свободного катиона из системы с помощью экстрагента (раствор Д2ЭГФК), при этом комплекс и свободный лиганд остаются в исходном водном растворе. Хорошая сходимость результатов двух

методов для остальных лигандов позволяет не сомневаться в полученных значениях.

**Таблица 2** – Константы устойчивости комплексов **17**, **18**, **21**, **22** с  $\text{Bi}^{3+}$  состава 1:1.

| Катион           | Состав комплекса | logK  |   |   |   |
|------------------|------------------|---|---|---|---|
|                  |                  |  |  |  |  |
| $\text{Bi}^{3+}$ | LBi              | <b>13.6</b>   | <b>19.6</b>   | <b>25.6</b>   | <b>28.4</b>   |

Наиболее высокие значения первой константы протонирования наблюдаются для ациклических лигандов, в которых отсутствуют амидные группы (Таблица 1). При этом наибольшее количество ступеней протонирования наблюдается для ациклических лигандов, а протонирование по первой и второй ступеням, по всей видимости, происходит по терминальным аминам, так как их значения наиболее высокие и приблизительно равны.

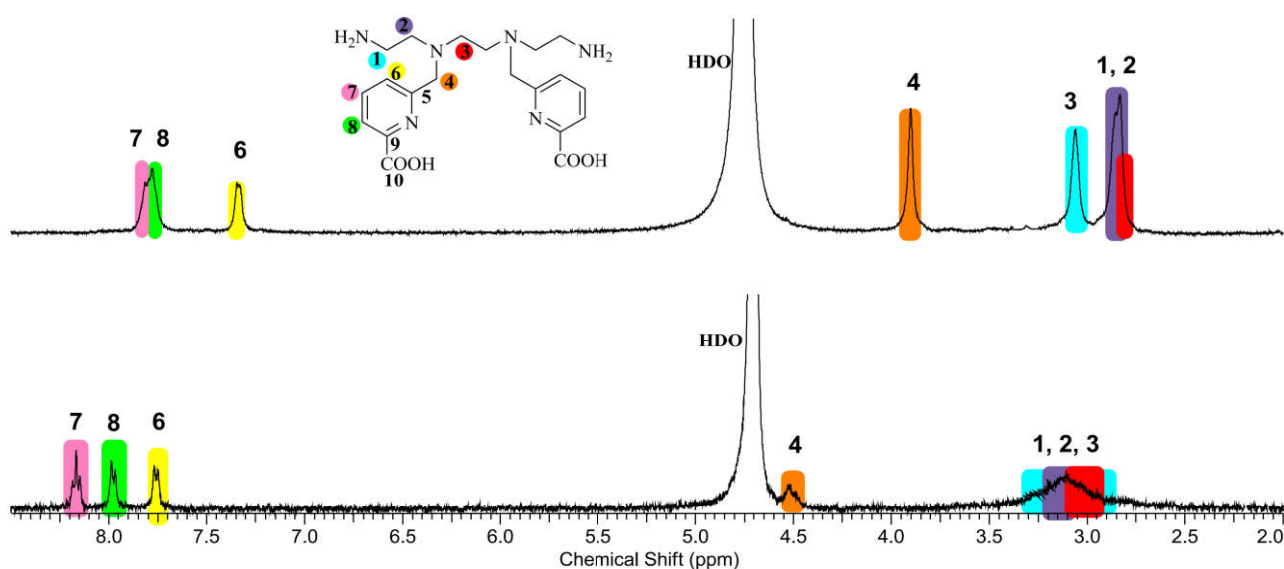
Ациклические лиганды **21**, **22**, не содержащие бисамидных фрагментов, образуют комплексы как с катионами  $\text{Cu}^{2+}$ , так и с  $\text{Bi}^{3+}$  с более высокими константами устойчивости по сравнению с макроциклическими лигандами **17**, **18**, при этом самый термодинамически устойчивый комплекс наблюдается для ациклического лиганда **22** с  $\text{Bi}^{3+}$  ( $\log K=28.4$ ).

Так как биядерные формы комплекса **18** с  $\text{Cu}^{2+}$  были зафиксированы методами масс-спектрометрии, было проведено спектрофотометрическое титрование **18** при pH 3,5 и избытке  $\text{Cu}^{2+}$ , которое доказывает существование комплексов как со стехиометрическим соотношением  $\text{Cu}^{2+}:\mathbf{18}=1:1$ , так и  $\text{Cu}^{2+}:\mathbf{18}=2:1$ . Обработка полученных данных с помощью программы SpecFit32 с учетом значения константы устойчивости для комплекса 1:1 из результатов потенциометрического титрования, подтвердила образование комплекса состава  $\mathbf{18}\cdot(\text{Cu}^{2+})_2$ . Для подтверждения формирования комплексов обеих стехиометрий 1:1 и 2:1, зафиксированных в масс-спектре, было проведено спектрофотометрическое титрование раствора, содержащего  $\text{Cu}^{2+}$ , при pH 2.5 водным раствором лиганда **22**.

Полученные результаты однозначно показывают, что постепенное добавление лиганда к избытку катиона приводит к последовательному образованию комплексов с соотношением  $\text{Cu}^{2+}:\mathbf{22}=2:1$  и  $\text{Cu}^{2+}:\mathbf{22}=1:1$ .<sup>3</sup>

Для определения структуры комплекса в растворе используется метод ЯМР-спектроскопии. Хотя твердотельные структуры комплексов, полученные методом рентгеновской кристаллографии, полезны, они могут быть не репрезентативными для определения структуры в растворе. С помощью  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии в тяжелой воде было изучено образование комплексов с катионом висмута. Из-за парамагнитных свойств меди ЯМР-исследования с  $\text{Cu}^{2+}$  не проводились.

В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР висмутового комплекса происходят значительные изменения по сравнению со спектром исходного лиганда **21**. В присутствии катиона  $\text{Bi}^{3+}$  в растворе лиганда **21** сигналы ароматических протонов  $\text{H}_{6-8}$  и метиленовых протонов  $\text{H}_4$  смещаются в слабое поле, что свидетельствует об участии в связывании катиона металла обеих пиколинатных групп лиганда. Алифатические сигналы  $\text{H}_{1-3}$  уширяются, что говорит о протекании динамических процессов перехода между различными конформациями лиганда. Полученный спектр соответствует образованию в водном растворе комплекса  $\mathbf{21}\cdot\text{Bi}^{3+}$  симметричного строения (Рисунок 4).

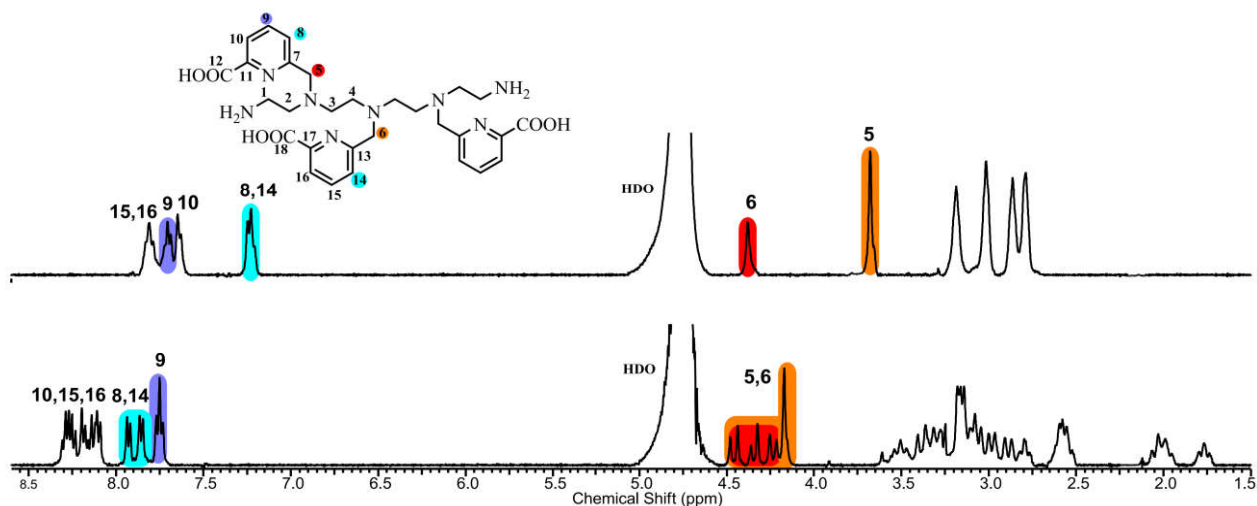


**Рисунок 4** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **21** (pH=5.6) и его комплекса с  $\text{Bi}^{3+}$  (pH=5.4) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

<sup>3</sup> Экспериментальные данные получены на кафедре радиохимии МГУ им. М.В. Ломоносова



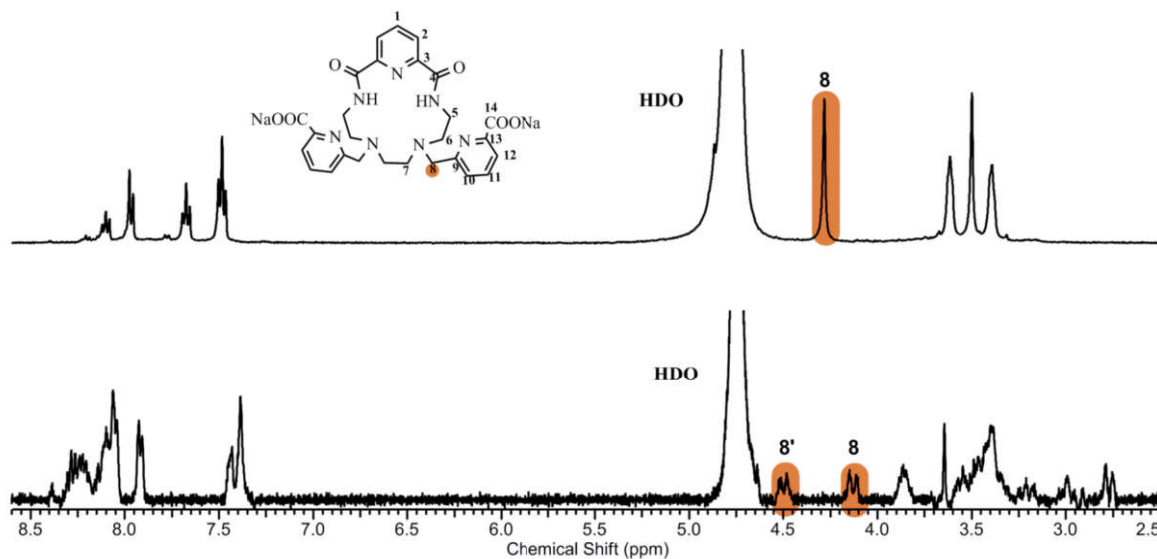
Для лиганда **22** картина немного иная – геминальные протоны алифатической цепочки и метиленовые протоны пиколинатных групп Н<sub>5</sub> и Н<sub>6</sub> становятся магнитно неэквивалентными и проявляются в виде отдельных сигналов – происходит диастереотопное расщепление сигналов протонов. Протоны пиколинатных групп аналогично **21** смещаются в слабое поле, что вызвано поляризационным эффектом при связывании иона металла (Рисунок 5). В ароматической и алифатической части наблюдается увеличение количества сигналов по сравнению со свободным лигандом, при этом сигналы комплекса хорошо разрешены, поэтому можно предположить образование комплекса несимметричного строения с жестко фиксированным катионом металла. Полученные результаты свидетельствуют об участии всех гетероатомов лиганда в координации катиона металла.



**Рисунок 5** – <sup>1</sup>H ЯМР спектр свободного лиганда **22** (pH=5.6) и его комплекса с Bi<sup>3+</sup> (pH=5.5) в D<sub>2</sub>O.

В ЯМР-спектре комплекса **17**•Bi<sup>3+</sup> (Рисунок 6) наблюдаются сдвиги в сильное поле сигналов ароматических протонов пиколинатных групп. Это может быть связано с их экранированием диамидопиридиновым фрагментом макроцикла. В связи с этим можно предположить, что катион висмута расположен над полостью макроцикла. В алифатической области происходит диастереотопное расщепление сигналов протонов метиленовых групп Н<sub>8</sub> – вместо синглета

наблюдаются два дублета, что говорит о формировании жесткой структуры при связывании катиона.



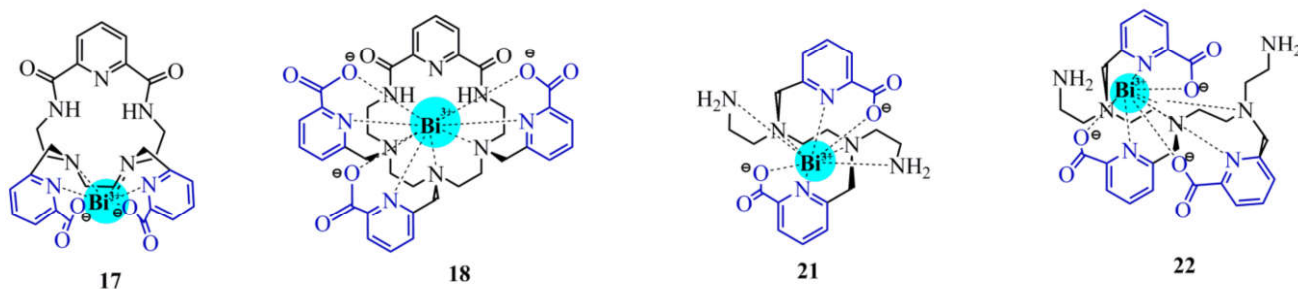
**Рисунок 6** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **17** (pH=5.6) и его комплекса с  $\text{Bi}^{3+}$  (pH=5.5) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

В ЯМР-спектре комплекса  $\mathbf{18}\cdot\text{Bi}^{3+}$  (Рисунок 7) отсутствуют сдвиги в сильные поля ароматических протонов. Вероятно, благодаря большему размеру макроцикла катион висмута находится в полости, что объясняет отсутствие экранирования пиколинатных групп. Алифатические протоны расщепляются и смещаются в слабое поле по сравнению с исходным лигандом, что свидетельствует об участии в координации всех гетероатомов макроцикла. Уширение сигналов характеризует протекание динамических процессов в растворе.



**Рисунок 7** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **18** (pH=5.6) и его комплекса с  $\text{Bi}^{3+}$  (pH=5.1) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

Таким образом, на основе данных физико-химических исследований можно предположить следующие структуры комплексов (Рисунок 8):

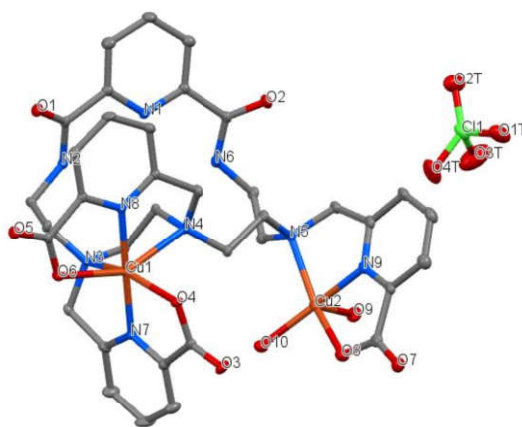


**Рисунок 8** – Предполагаемые структуры висмутовых комплексов.

В ациклических лигандах, как следует из данных ЯМР-исследований, наблюдается участие всех хелатирующих групп и алифатических атомов азота в образовании комплексов. В случае макроциклических фрагментов в лиганде **18** атом азота пиридинового фрагмента макроцикла недоступен для связывания с катионом висмута. Такие особенности объясняют эффект образования более прочных комплексов в случае ациклических лигандов, а также увеличение константы комплексообразования при увеличении числа хелатирующих групп в лиганде.

Метод рентгеноструктурного анализа (РСА) позволяет изучить структуру комплекса в кристалле. Был получен монокристалл комплекса **18**•(Cu<sup>2+</sup>)<sub>2</sub> (Рисунок 9). Из-за природы и размера катиона Cu<sup>2+</sup> по сравнению с Bi<sup>3+</sup> (0,73 Å и 1,03 Å [147], соответственно) более вероятным представляется образование полиядерных комплексов с рассматриваемыми лигандами с Cu<sup>2+</sup>. По данным РСА, в структуре комплекса **18**•(Cu<sup>2+</sup>)<sub>2</sub> присутствуют две молекулы воды, координированные с одним из атомов металла, и перхлорат в качестве противоиона. Оба катиона в комплексе характеризуются внешней координацией. Один катион меди связывается с лигандом с помощью соседних пиколинатных групп и двух аминогрупп макроцикла, формируя шесть связей, две из которых ионные. Координационный полиэдр одного из катионов меди Cu(1)<sup>2+</sup> представляет собой искаженный октаэдр, все шесть позиций которого заняты гетероатомами лиганда: атомами N третичных аминогрупп (N3···Cu1 2,249 и N4···Cu1 2,363 Å), атомами N пиридиновых колец (N7···Cu1 1,933 и N8···Cu1 1,962 Å) и атомами O

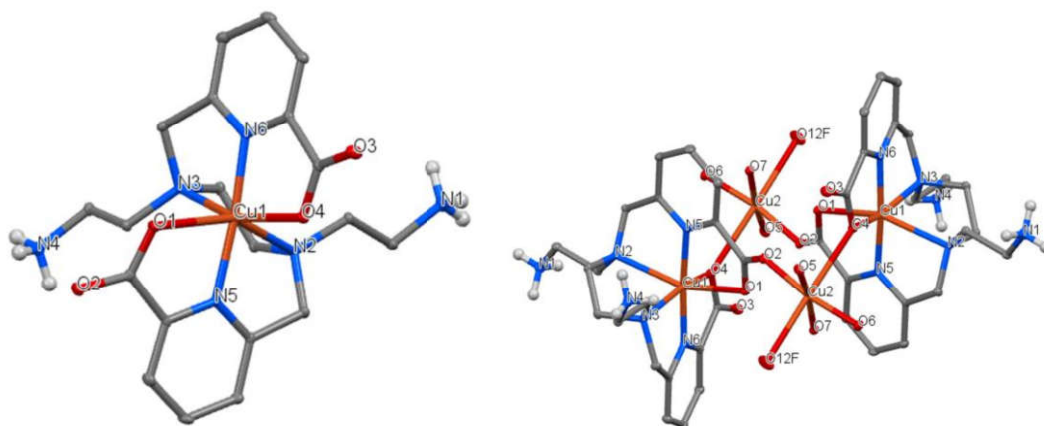
карбоксильных групп ( $O4 \cdots Cu1$  2,096 и  $O6 \cdots Cu1$  2,201 Å). При этом с атомами азота пиридина связи самые короткие, а с аминогруппами самые длинные. Второй катион меди координируется с оставшейся пиколиновой группой и соединенной с ней аминогруппой. Координационный полиэдр катиона ( $Cu^{2+}$ )<sub>2</sub> принимает искаженное квадратно-пирамидальное окружение и координируется с одной третичной аминогруппой макроцикла ( $N5 \cdots Cu2$  2,126 Å) и атомами N и O пиколиновой группы ( $N9 \cdots Cu2$  1,903 и  $O8 \cdots Cu2$  2,005, Å соответственно), координационную сферу завершают две молекулы воды ( $O10 \cdots Cu2$  1,932 и  $O9 \cdots Cu2$  2,199 Å).



**Рисунок 9** – Кристаллическая структура комплекса  $18 \cdot (Cu^{2+})_2$ .

Был получен монокристалл ациклического лиганда **21** с катионом  $Cu^{2+}$  (Рисунок 10). В этой структуре наиболее основные концевые аминогруппы не участвуют в координации катиона из-за их протонирования. В результате образуется комплекс состава 1:1, а кристалл  $(21)_2 \cdot (Cu^{2+})_4$  представляет собой агрегат, лежащий на кристаллографическом центре инверсии. Два кристаллографически независимых металлических центра различны. Катион  $Cu^{2+}(1)$  имеет то же окружение, что и в структуре  $18 \cdot (Cu^{2+})_2$ , и координируется атомами N третичных аминогрупп ( $N3 \cdots Cu1$  2,183 и  $N2 \cdots Cu1$  2,358 Å), атомами O карбоксильных групп ( $O4 \cdots Cu1$  2,073 и  $O1 \cdots Cu1$  2,342 Å) и атомами N пиридиновых колец ( $N6 \cdots Cu1$  1,908 и  $N5 \cdots Cu1$  1,963 Å), принимая, таким образом, форму искаженного октаэдра. Второй катион  $Cu(2)^{2+}$  координируется атомом кислорода карбоксильной группы ( $Cu2 \cdots O2$  1,934 Å), тремя молекулами воды ( $Cu2 \cdots O$  1,950-1,972 Å), атомами O карбоксильной группы второй молекулы

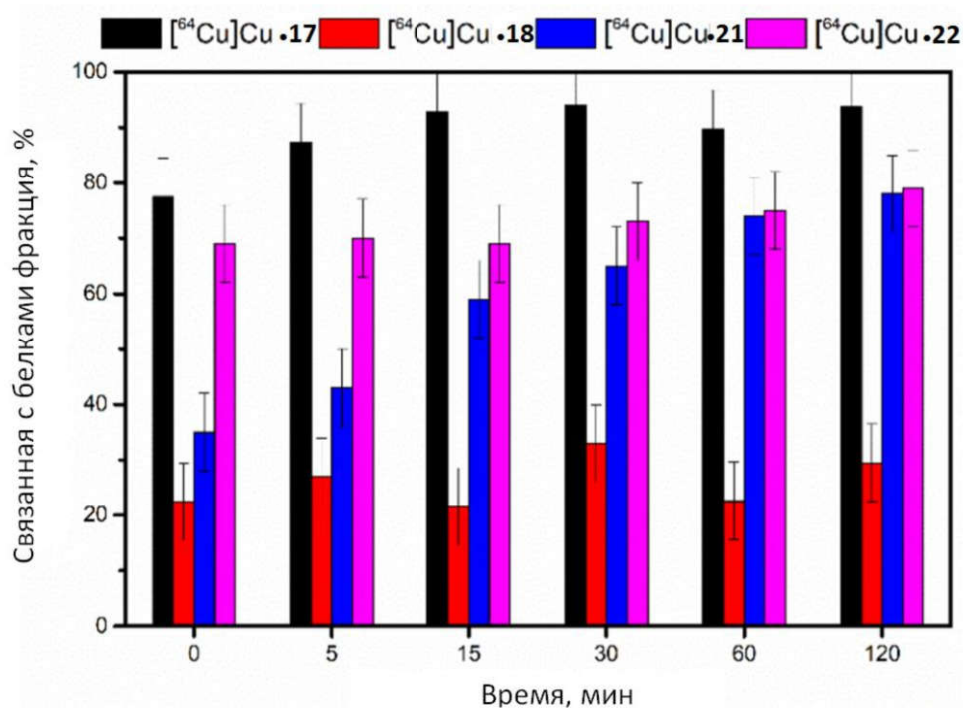
и перхлорат-аниона ( $\text{Cu}2 \cdots \text{O}4$  2,562 и  $\text{Cu}2 \cdots \text{O}12\text{F}$  2,550, Å соответственно) в вершинах предельно вытянутого в тетрагональном направлении октаэдра (диапазон углов 78,35 - 104,09°).



**Рисунок 10** – Кристаллическая структура комплекса  $21 \cdot (\text{Cu}^{2+})$  (слева) и агрегата  $(21)_2 \cdot (\text{Cu}^{2+})_4$  (справа).

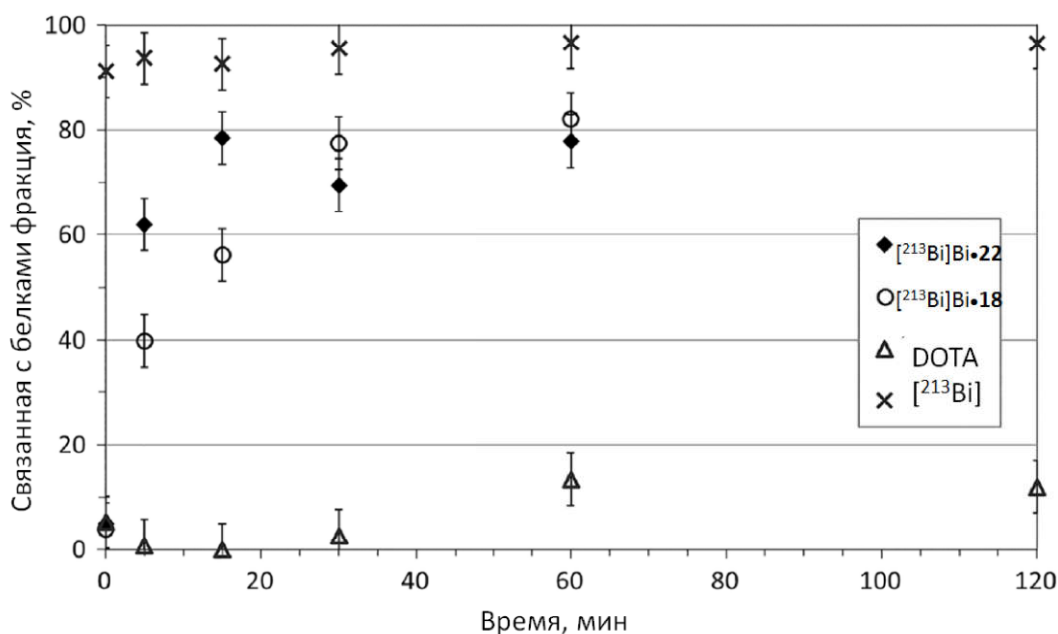
Для оценки устойчивости комплексов лигандов **17**, **18**, **21**, **22** с катионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{V}^{3+}$  в биологических средах проводились исследования *in vitro* в избытке белков фетальной бычьей сыворотки (ФБС).<sup>4</sup> На рисунке 11 показано перехелатирование радионуклида  $^{64}\text{Cu}$  из комплексов белками сыворотки. За 2 часа комплексы лигандов **17**, **21** и **22** потеряли более 70% радионуклида, в то время как из комплекса **18**• $^{64}\text{Cu}$  диссоциировало только 30% катиона меди. Таким образом, несмотря на расположение катиона вне полости макроцикла в комплексе с **18**, его жесткое окружение обеспечивает достаточно сильное экранирование от окружающих конкурентов и препятствует перехелатированию радионуклида. Макроциклический лиганд **17** образует наименее термодинамически устойчивый комплекс с  $\text{Cu}^{2+}$ , и поэтому комплекс легко диссоциирует в сыворотке. Комплексы ациклических лигандов **21** и **22** с  $\text{Cu}^{2+}$ , несмотря на высокие термодинамические константы устойчивости, оказались кинетически лабильны и диссоциировали через 2 часа более чем на 70%. Поэтому в данном случае комплекс с **18** представляется наиболее подходящим в качестве компонента радиофармпрепарата с радиоизотопами меди.

<sup>4</sup> Экспериментальные данные получены на кафедре радиохимии МГУ им. М.В. Ломоносова



**Рисунок 11** – Сравнение устойчивости комплексов ациклических и макроциклических лигандов **17**, **18**, **21**, **22** с  $\text{Cu}^{2+}$  в избытке сывороточных белков.

При оценке устойчивости *in vitro* комплексов **18** и **22** с  $\text{Bi}^{3+}$  также показано перехелатирование катиона металла сывороточными белками. Оба комплекса  $\text{18} \cdot [^{213}\text{Bi}]\text{Bi}$  и  $\text{22} \cdot [^{213}\text{Bi}]\text{Bi}$  легко диссоциируют в 100-кратном избытке ФБС, и примерно 80%  $\text{Bi}^{3+}$  уже через полчаса хелатируется белками (Рисунок 12).



**Рисунок 12** – Сравнение устойчивости комплексов лигандов **18**, **22** с  $\text{Bi}^{3+}$  в избытке сывороточных белков.

Таким образом, несмотря на высокие термодинамические константы устойчивости, комплексы ациклических полиаминных хелаторов с пиколинатными хелатирующими группами оказались неустойчивы в условиях, приближенных к биологическим, что коррелирует с известной тенденцией линейных хелаторов к перехелатированию в биологической среде. В случае макроциклического хелатора **18** образование комплексов с металлами небольшого размера такими как  $\text{Cu}^{2+}$  представляется более благоприятным нежели с катионами большого размера. Примечательно, что даже наличие внешней координации в медном комплексе **18** обеспечивает достаточно прочное связывание катиона металла.

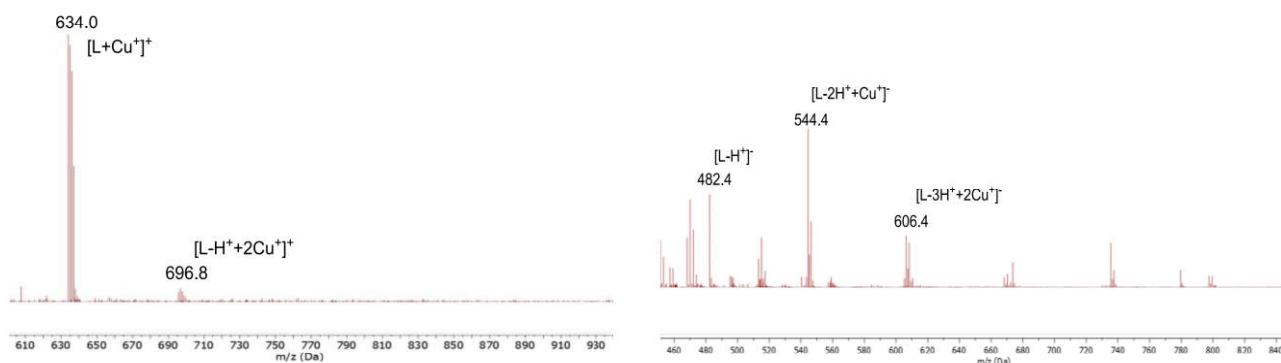
### 3.2.2. Исследование комплексообразующих свойств ацетатных лигандов

Чтобы оценить влияние структурной жесткости на комплексообразование ациклических лигандов нами были исследованы комплексообразующие свойства ациклических хелаторов, в состав которых был введен дополнительный пиридиновый фрагмент.

Ациклические лиганды **43** и **44**, содержащие карбоксильные координирующие группы, были исследованы с катионами  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$  и  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ . Короткоживущий радионуклид  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 68$  мин,  $E_{\beta+\text{max}} = 1899$  кэВ (89%), EC (11%),  $r(\text{Ga}^{3+}) = 0.47\text{-}0.62$  Å, КЧ = 4-6) представляет собой изотоп, излучающий позитроны для возможности диагностической визуализации с помощью ПЭТ.  $\beta^-$ -излучатель  $^{90}\text{Y}$  ( $T_{1/2} = 64,06$  ч,  $E_{\beta+\text{max}} = 2280$  кэВ) с более длительным периодом полураспада и более высокой энергией излучения позволяет лечить крупные опухоли и обеспечивать терапевтический эффект на соседние злокачественные новообразования на расстоянии до ~550 диаметров клеток. Изотоп  $^{86}\text{Y}$  ( $T_{1/2} = 14,7$  ч,  $E_{\beta+\text{max}} = 1409$  кэВ (14%), 1220 кэВ (12%), 1545 кэВ (6%), EC (66%),  $r(\text{Y}^{3+}) = 0.9\text{-}1.075$  Å, КЧ = 6-9) излучает  $\beta^+$  частицы для ПЭТ и хорошо подходит для визуализации и дозиметрии перед терапией [94,147].

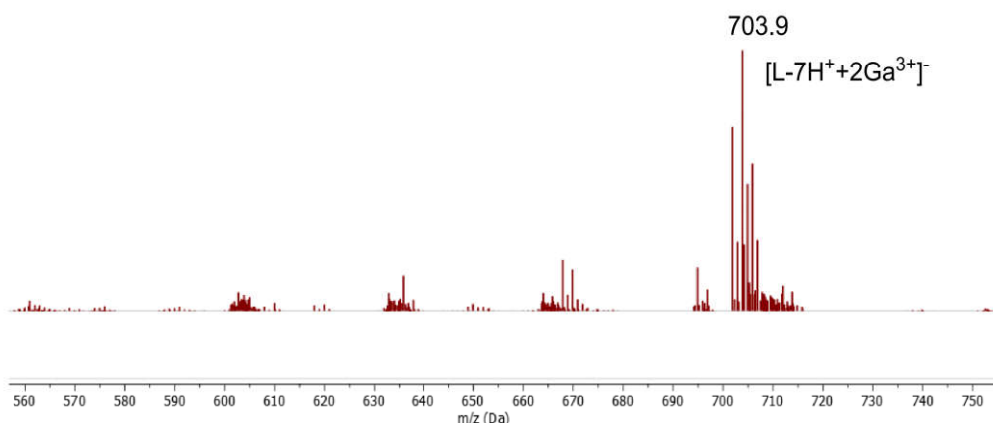
Методом МАЛДИ масс-спектрометрии проанализирован состав образующихся комплексов. Показано, что оба лиганда **43** и **44** образуют

комплексы с рассматриваемыми катионами металлов  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$  и  $\text{Y}^{3+}$ . При этом для **43** с  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$  и  $\text{Y}^{3+}$  и **44** с  $\text{Bi}^{3+}$  и  $\text{Y}^{3+}$  зафиксированы только мооядерные комплексы (см. Рисунки П182-П186 в приложении). В случае медных комплексов для обоих лигандов **43** и **44** помимо мооядерных комплексов образуются также биядерные (Рисунок 13).



**Рисунок 13** – Масс-спектр (МАЛДИ) комплексов  $\mathbf{43} \cdot \text{Cu}^+$ ,  $\mathbf{43} \cdot (\text{Cu}^+)_2$  (справа) и  $\mathbf{44} \cdot \text{Cu}^+$ ,  $\mathbf{44} \cdot (\text{Cu}^+)_2$  (слева).

Кроме того, для **44** при добавлении катиона галлия к раствору лиганда в масс-спектре был обнаружен только комплекс состава металл-лиганд 2:1 (Рисунок 14), что можно объяснить малым координационным числом катиона галлия (КЧ=6) и большим количеством донорных групп лиганда.

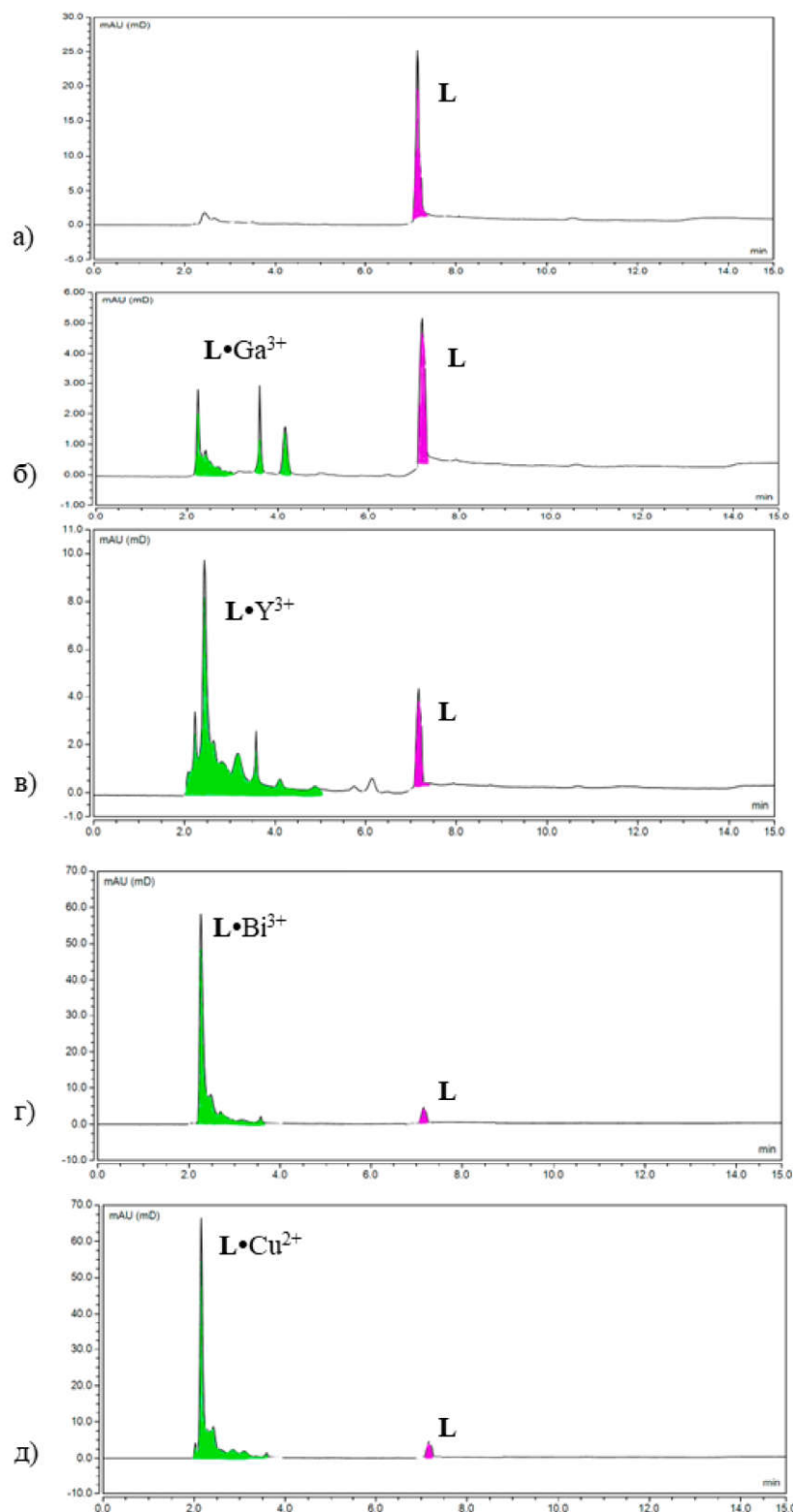


**Рисунок 14** – Масс-спектр (МАЛДИ) комплекса  $\mathbf{44} \cdot (\text{Ga}^{3+})_2$ .

С помощью ВЭЖХ подтверждено образование комплексов **44** с ионами  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  (Рисунок 15). Анализ данных ВЭЖХ комплекса **44** с  $\text{Ga}^{3+}$  показал наличие в растворе трех форм комплекса. В случае комплекса с  $\text{Y}^{3+}$  наблюдается пик основного комплекса, а также образование дополнительных комплексов. При

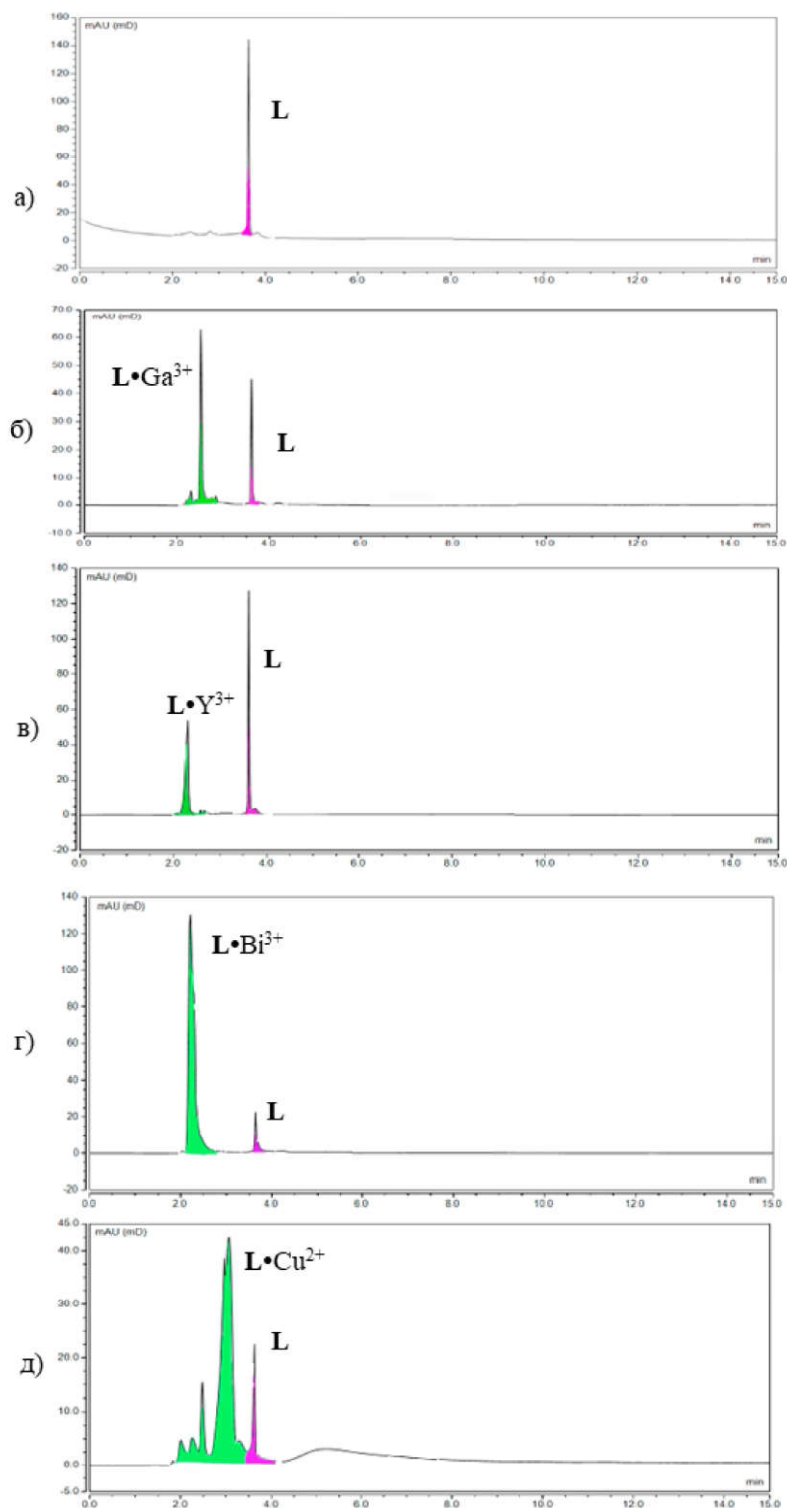


добавлении  $\text{Bi}^{3+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  к раствору лиганда наблюдается только один пик, соответствующий единственному комплексу в растворе.



**Рисунок 15** – Хроматограммы ВЭЖХ свободного лиганда **44** ( $t_r=7.152$  мин) (а) и его комплексов с  $\text{Ga}^{3+}$  ( $t_r=2.240, 3.612, 4.213$  мин) (б),  $\text{Y}^{3+}$  ( $t_r=2.440$  мин) (в),  $\text{Bi}^{3+}$  ( $t_r=2.155$  мин) (г),  $\text{Cu}^{2+}$  ( $t_r=2.260$  мин) (д).

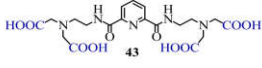
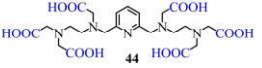
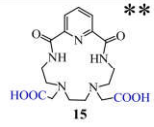
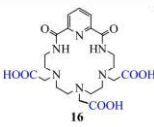
Результаты ВЭЖХ для растворов лиганда **43** подтверждают образование единственного комплекса **43** с  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$  и  $\text{Y}^{3+}$  (Рисунок 16). В случае с  $\text{Cu}^{2+}$  наблюдается образование нескольких комплексов, вероятно, различного состава.



**Рисунок 16** – Хроматограммы ВЭЖХ свободного лиганда **43** ( $t_r=3.630$  мин) (а) и его комплексов с  $\text{Ga}^{3+}$  ( $t_r=2.513, 3.610$  мин) (б),  $\text{Y}^{3+}$  ( $t_r=2.310$  мин) (в),  $\text{Bi}^{3+}$  ( $t_r=2.208$  мин) (г),  $\text{Cu}^{2+}$  ( $t_r=2.482, 3.067$  мин) (д).

Методом потенциометрического титрования были оценены константы устойчивости комплексов ациклических хелаторов **43** и **44** в сравнении с их макроциклическими аналогами **15** и **16** с катионами  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  и  $\text{Bi}^{3+}$  (Таблица 3).

**Таблица 3** – Константы протонирования лигандов **15**, **16**, **43**, **44** и устойчивости их комплексов с катионами  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  и  $\text{Ga}^{3+}$  ( $T = 25.0\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $I = 0.10$  моль/л).

| Катион           | Состав комплекса          | logK  |  |  |  |
|------------------|---------------------------|---|--|--|--|
|                  |                           |  |  |  ** |  ** |
| $\text{H}^+$     | HL                        | 9.2   | 10.2   | 9.2  | 9.9  |
|                  | $\text{H}_2\text{L}$      | 17.1  | 19.5   | 12.8   | 16.7   |
|                  | $\text{H}_3\text{L}$      | 20.1  | 25.4   | 15.1   | 19.5   |
|                  | $\text{H}_4\text{L}$      | 22.4  | 30.0   | -  | 22.4   |
|                  | $\text{H}_5\text{L}$      | -   | 33.2   | -  | -  |
|                  | $\text{H}_6\text{L}$      | -   | 35.1   | -  | -  |
| $\text{Cu}^{2+}$ | $\text{H}_2\text{LCu}$    | -   | 30.9   | -  | -  |
|                  | $\text{HLCu}$             | 20.5  | 28.4   | -  | -  |
|                  | <b>LCu</b>                | <b>15.0</b>   | -  | <b>11.2</b>  | <b>15.8</b>  |
|                  | $\text{LCu}_2$            | -   | <b>28.2</b>  | -  | -  |
|                  | $\text{LCu}(\text{OH})$   | 19.8  | -  | 20.0   | 23.6   |
|                  | $\text{LCu}(\text{OH})_2$ | 23.2  | -  | 26.7   | 31.1   |
|                  | $\text{LCu}_2(\text{OH})$ | -   | -  | -  | -  |
| $\text{Bi}^{3+}$ | $\text{H}_4\text{LBi}$    | -   | 64.1   | -  | -  |
|                  | $\text{H}_3\text{LBi}$    | -   | 59.2   | -  | -  |
|                  | $\text{H}_2\text{LBi}$    | -   | 50.3   | -  | -  |
|                  | $\text{HLBi}$             | 35.4  | 39.3   | -  | -  |
|                  | <b>LBi</b>                | <b>28.8</b>   | <b>29.1</b>  | <b>16.4</b>  | <b>21.3</b>  |
|                  | $\text{LBi}(\text{OH})$   | 33.6  | -  | 26.4   | -  |
| $\text{Y}^{3+}$  | $\text{H}_3\text{LY}$     | -   | 31.2   | -  | -  |
|                  | $\text{H}_2\text{LY}$     | 20.6  | 28.2   | -  | -  |
|                  | $\text{HLY}$              | 16.1  | 23.4   | -  | -  |
|                  | <b>LY</b>                 | <b>8.9</b>  | <b>15.1</b>  | <b>5.5</b>   | <b>6.9</b>   |
|                  | $\text{LY}(\text{OH})$    | 16.6  | -  | -  | 0.45   |
|                  | $\text{LY}(\text{OH})_2$  | 21.7  | -  | -  | 21.0   |
|                  | $\text{LY}(\text{OH})_3$  | -   | -  | -  | 25.0   |
| $\text{Ga}^{3+}$ | $\text{H}_3\text{LGa}$    | -   | 45.2   | -  | -  |
|                  | $\text{HLGa}$             | 23.4  | -  | -  | -  |
|                  | <b>LGa</b>                | <b>19.5</b>   | <b>27.4</b>  | -  | -  |
|                  | $\text{LGa}_2$            | -   | <b>51.7</b>  | -*   | -*   |
|                  | $\text{LGa}(\text{OH})$   | 26.5  | -  | -  | -  |
|                  | $\text{LGa}(\text{OH})_2$ | 33.3  | -  | -  | -  |
|                  | $\text{LGa}(\text{OH})_3$ | 38.9  | -  | -  | -  |

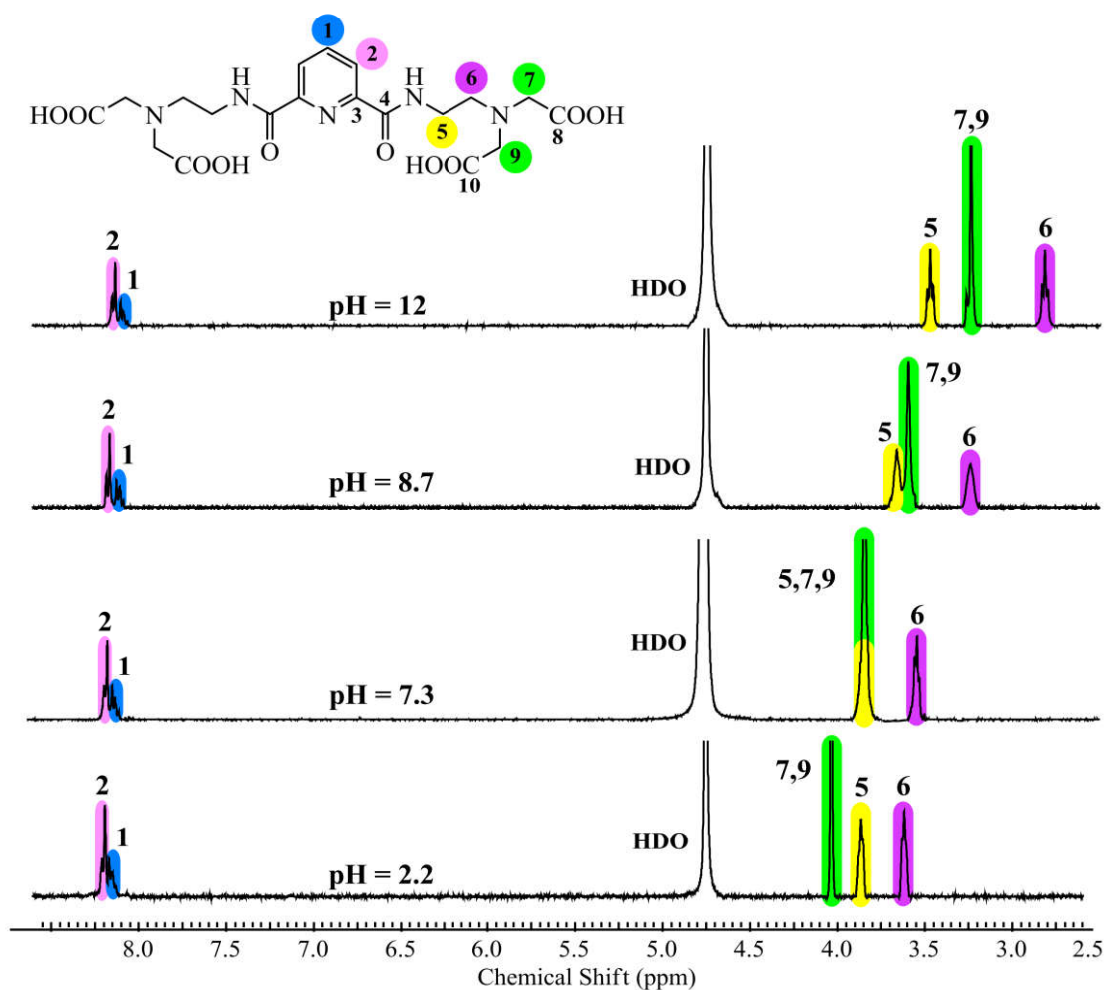
\*не исследовалось

\*\* [138,148]

Исследуемые лиганды имеют несколько центров протонирования различной природы, включая алифатические и ароматические атомы азота и карбоксилатные группы. Известно, что алифатические амины обычно характеризуются высокой основностью, а амидные группы способны протонироваться только в очень кислой среде. Можно предположить, что первая и вторая стадии протонирования лигандов **15**, **16** и **43** происходят по двум аминогруппам, а следующие две стадии связаны с протонированием карбоксилатных групп.

Для **44** определены 6 констант протонирования. Первая и вторая константы протонирования **44** выше, чем у **43**, скорее всего, из-за более высокого отрицательного заряда исходного депротонированного **44**. Третья и четвертая константы ступенчатого протонирования для **44** также соответствуют протонированию алифатических атомов азота, а пятая и шестая константы должны соответствовать протонированию карбоксилатных групп в молекуле.

Для более детального изучения протонирования лигандов **43** и **44** были проанализированы их спектры ЯМР  $^1\text{H}$  при различных значениях pH. Изменения химических сдвигов протонов  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$  и метиленовых протонов ацетатных групп  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_9$  в спектрах ЯМР лиганда **43** происходят на первой и второй стадиях протонирования при  $\text{pH} = 7,3 - 12$  (Рисунок 17). Наблюдаемые изменения связаны с протонированием аминогрупп лиганда **43**. Снижение pH от 7,3 до 2,2 не вызывает существенных изменений химических сдвигов протонов  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ , но приводит к смещению в слабое поле сигналов метиленовых протонов  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_9$  ацетатных заместителей. Таким образом, можно заключить, что карбоксилатные группы протонируются на третьей и четвертой стадиях протонирования. Стоит отметить, что во всем изученном диапазоне значений pH не наблюдается изменения химического сдвига пиридильных протонов  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ . Это указывает на низкую основность пиридинового атома азота, что, вероятно, обусловлено акцепторным действием амидных групп.

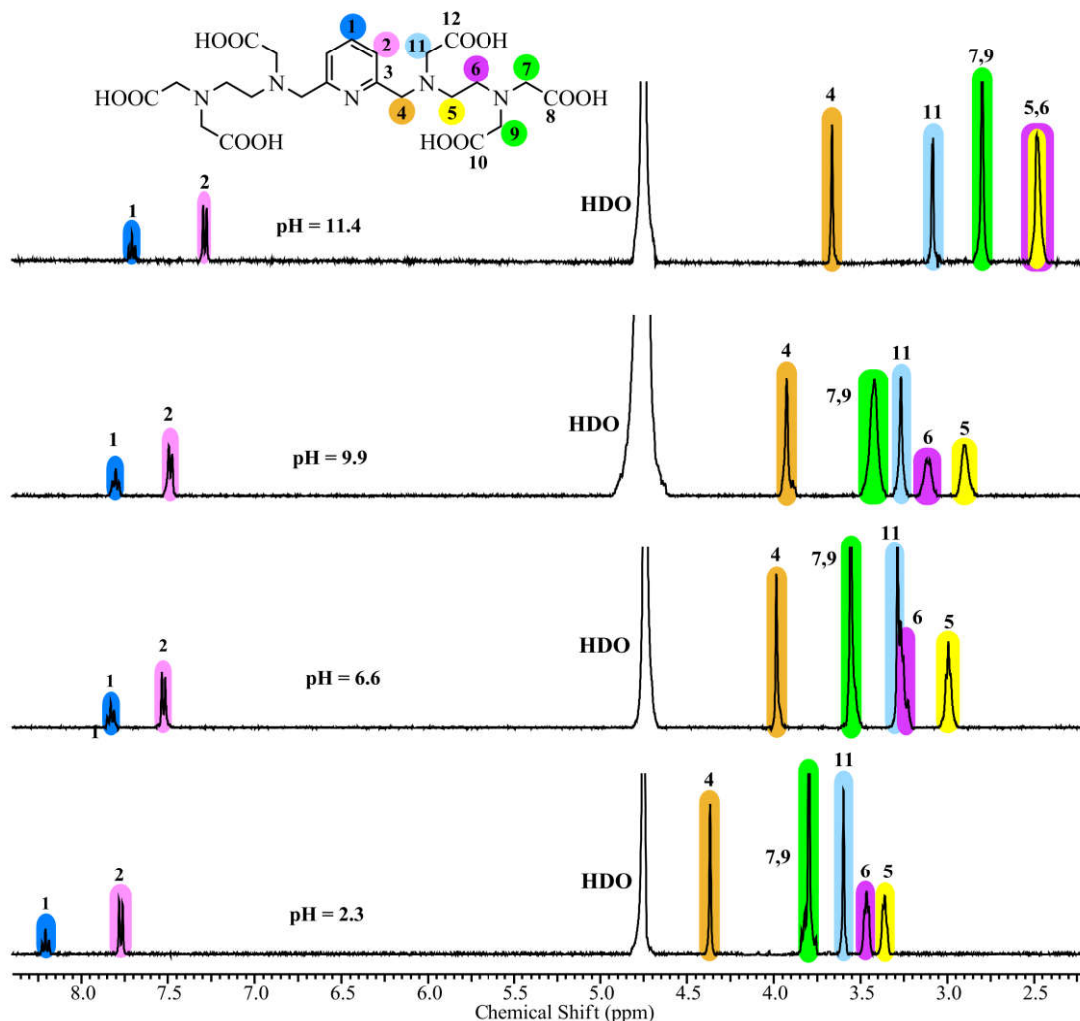


**Рисунок 17** – Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  лиганда **43** при различных значениях pH в  $\text{D}_2\text{O}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  лиганда **44** наблюдаются сдвиги в слабое поле сигналов всех протонов при уменьшении pH от 11,4 до 2,3 (Рисунок 18). При pH = 6,6 – 11,4 наибольшие изменения наблюдаются для ближайших к аминогруппам метиленовых протонов вследствие их протонирования. На последней стадии протонирования видны сдвиги в слабое поле сигналов пиридиновых протонов  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ , а также ближайших к пиридину метиленовых протонов  $\text{H}_4$ , что может свидетельствовать о присоединении протона к пиридиновому атому азота. Этот факт указывает на доступность N-атома пиридина лиганда **44** для координации с катионами металлов в отличие от **43**.

Согласно данным Таблицы 3 константы устойчивости комплексов демонстрируют, что наиболее термодинамически устойчивые комплексы образуются с катионом  $\text{Vi}^{3+}$ , при этом константы устойчивости для ациклических

лигандов на несколько порядков выше, чем для макроциклических, аналогично ранее обсуждаемым константам пиколинатных лигандов.

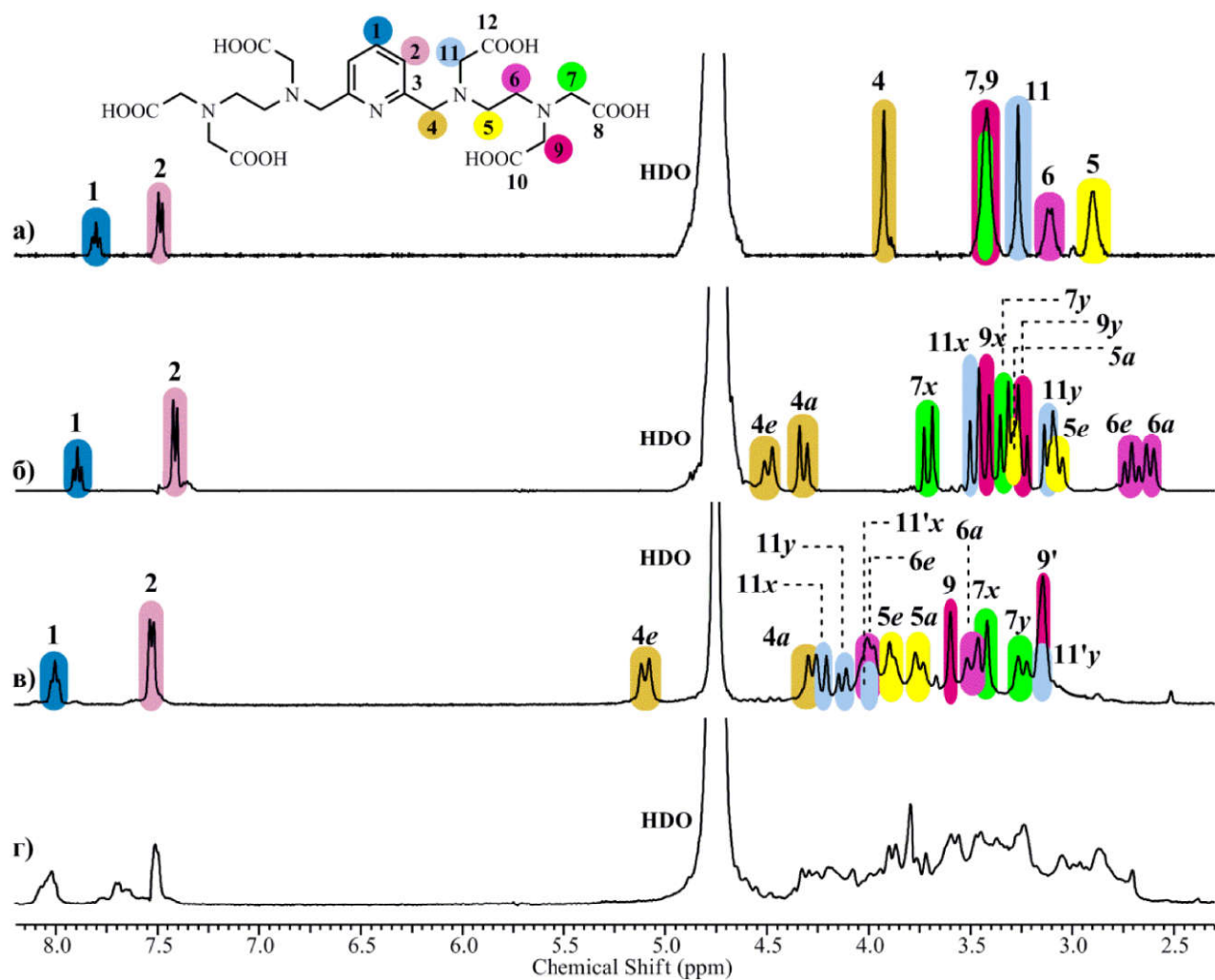


**Рисунок 18** – Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  лиганда **44** при различных значениях pH в  $\text{D}_2\text{O}$ .

В случае катионов металлов меньшего размера  $\text{Ga}^{3+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  для гексаацетатного лиганда **44** также обнаружены биядерные комплексы, что согласуется с данными масс-спектрометрии (Рисунки 13 и 14). В остальных случаях были зафиксированы только мооядерные комплексы. Наиболее устойчивые комплексы образует ациклический лиганд **44** ( $\log K (\text{LBi}) = 29.1$ ), не содержащий в структуре бисамидного фрагмента.

ЯМР-спектроскопия наряду с расчетами с помощью DFT позволяет изучить поведение системы в растворе. Добавление иона  $\text{Y}^{3+}$  к раствору лиганда **44** в  $\text{D}_2\text{O}$  вызывает диастереотопное расщепление сигналов метиленовых протонов. В результате шесть сигналов протонов в алифатической области свободного лиганда

дают двенадцать неэквивалентных сигналов протонов, которые соответствуют  $C_2$ -симметрии комплекса в растворе (Рисунок 19б). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  комплекса  $44 \cdot \text{Y}^{3+}$  хорошо разрешен, что указывает на присутствие в растворе единственного комплекса с жесткой структурой. Прочные координационные связи между ионом  $\text{Y}^{3+}$  и донорными гетероатомами лиганда предотвращают динамические процессы перехода между различными конформациями лиганда и уменьшают число его степеней свободы. В связи с этим аксиальные и экваториальные протоны метиленовых групп становятся магнитно неэквивалентными, а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается удвоение его сигналов. В целом можно предположить, что в комплексообразовании с ионом  $\text{Y}^{3+}$  участвуют все хелатирующие группы лиганда, а катион располагается над плоскостью пиридинового кольца.



**Рисунок 19** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **44** (pH=9.9) (а) и его комплексов с  $\text{Y}^{3+}$  (pH=7.2) (б),  $\text{Bi}^{3+}$  (pH=7.1) (в),  $\text{Ga}^{3+}$  (pH=6.3) (г) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

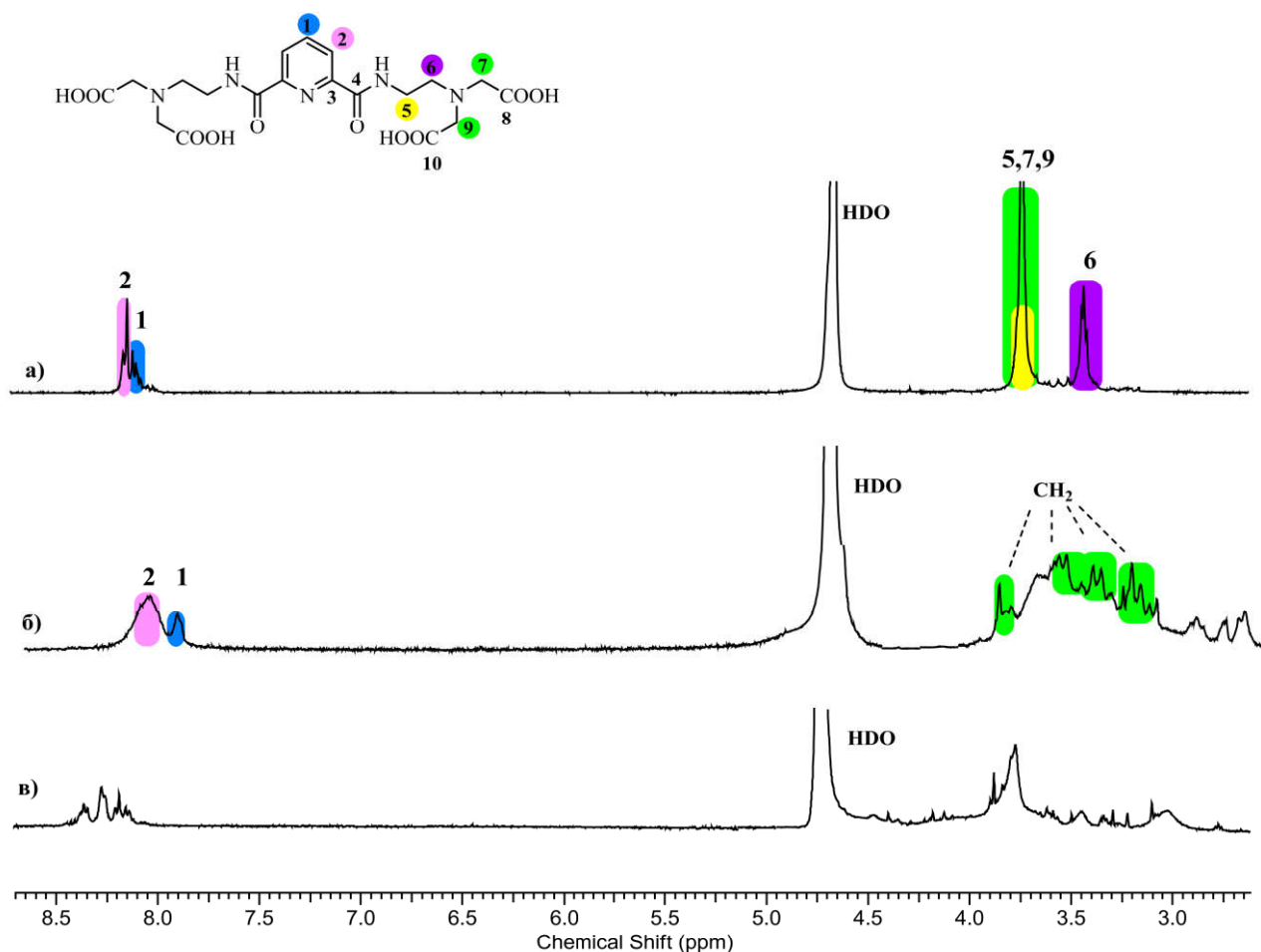
Анализ спектра комплекса **44** с  $\text{Bi}^{3+}$  показал сочетание сдвигов сигналов в слабое и сильное поле по сравнению со спектром исходного лиганда, что вызвано поляризационным эффектом иона металла и экранирующим эффектом карбонильных групп. При этом протон  $\text{H}_1$  пиридинового кольца и протоны  $\text{H}_{4c}$  и  $\text{H}_{4a}$  полиаминной цепи, находящиеся в непосредственной близости от атома азота пиридинового кольца, претерпевают значительные сдвиги в область более высоких частот (Рисунок 19в). Так как ион  $\text{Bi}^{3+}$  относится к промежуточным кислотам, он может связываться с пиридином как промежуточным основанием согласно теории ЖМКО. Сигналы протонов  $\text{H}_7$  и  $\text{H}_{11}$  четырех метиленовых групп подвергаются расщеплению с образованием дублетных сигналов вместо синглетного. Синглетные сигналы метиленовых протонов оставшихся двух  $\text{CH}_2$ -групп не расщепляются, а проявляются в виде двух синглетов  $\text{H}_9$  и  $\text{H}_9'$  из-за разного магнитного окружения. Можно предположить, что образование комплекса достигается за счет координации четырех из шести карбоксильных групп и азота пиридина. Две концевые карбоксильные группы ( $10$  и  $10'$ ) не участвуют в связывании с ионом металла, вероятно, из-за стерических затруднений. Кроме того, для ароматических протонов не наблюдалось экранирующего влияния, что указывает на то, что взаимодействие **44** с ионом  $\text{Bi}^{3+}$  происходит в плоскости пиридинового кольца.

Ионный радиус  $\text{Ga}^{3+}$  ( $0.47\text{-}0.62 \text{ \AA}$ , КЧ=4-6) значительно меньше ионных радиусов  $\text{Bi}^{3+}$  ( $0.96\text{-}1.17 \text{ \AA}$ , КЧ=5-8) и  $\text{Y}^{3+}$  ( $0.9\text{-}1.075 \text{ \AA}$ , КЧ=6-9) [147], поэтому можно ожидать образования комплексов различного состава. Действительно, добавление хлорида галлия к раствору **44** приводило к сложному спектру (Рисунок 19г), что связано с присутствием в растворе нескольких частиц, что подтверждают данные ВЭЖХ и масс-спектрометрии.

Для лиганда **43** при добавлении катиона  $\text{Y}^{3+}$  происходит расщепление сигналов всех протонов лиганда (Рисунок 20б). К сожалению, сильное перекрытие сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  не позволяет полностью расшифровать спектр. Для получения дополнительной информации о структуре комплекса было проведено интегрирование отдельных протонных резонансов. Установлено, что каждый

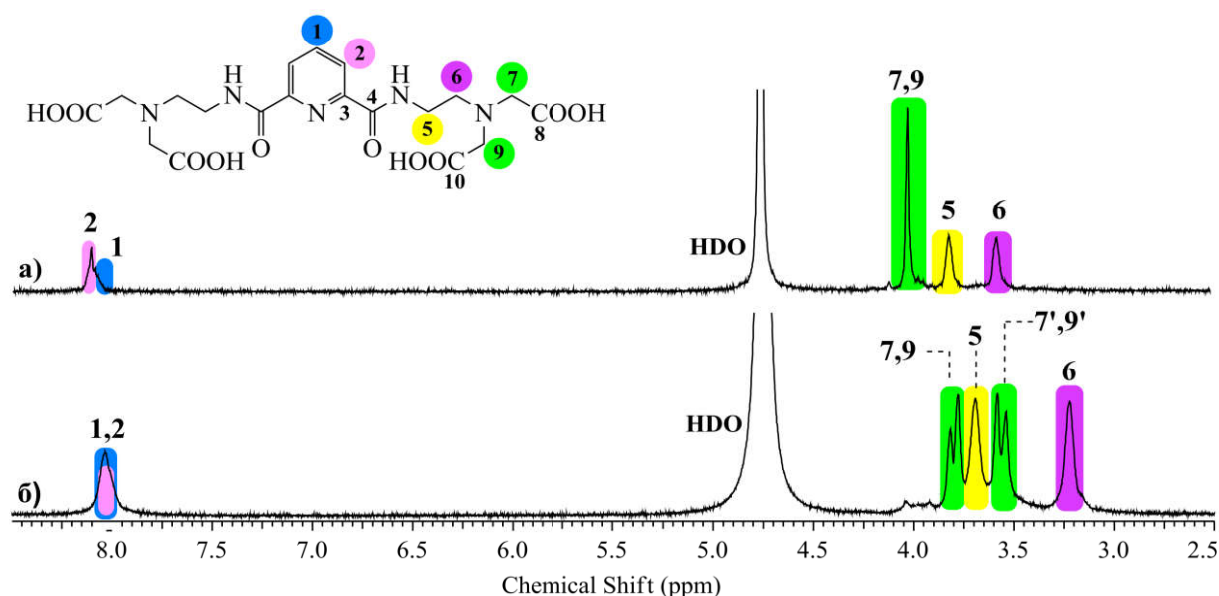


протон имеет свое магнитное окружение, соответствующее образованию в растворе единственного комплекса с симметрией  $C_1$ . Можно отметить, что в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  хорошо видны сигналы протонов  $\text{CH}_2$ -групп  $\text{H}_7, \text{H}_9$ . Они представляют собой набор дублетов с разными химическими сдвигами, что указывает на их магнитную неэквивалентность. В связи с этим можно сделать вывод, что все хелатирующие группы координируются с ионом  $\text{Y}^{3+}$  в комплексе. В то же время сигналы протонов  $\text{H}_1, \text{H}_2$  в ароматической области не испытывают сдвигов в слабое поле. В случае комплекса **43** с  $\text{Bi}^{3+}$  сигналы алифатической области сильно уширены, тогда как ароматическая область содержит несколько мультиплетных сигналов (Рисунок 20в), что может говорить об образовании комплексов различной конформации.



**Рисунок 20** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **43** (pH=7.1) и его комплекса с  $\text{Y}^{3+}$  (pH=7.2), (б)  $\text{Bi}^{3+}$  (в) (pH=7.5) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

Исследование комплексообразования **43** с ионом  $\text{Ga}^{3+}$  при pH около 7 методом ЯМР-спектроскопии не дало результатов. К сожалению, при добавлении в раствор хлорида галлия не происходило изменения химических сдвигов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  **43**. Мы предположили, что в данных условиях катионы металлов медленно связываются с хелатором, что также сопровождается гидролизом катионов галлия. Как сообщается в литературе [149], во избежание гидролиза катионов галлия исследование взаимодействия металл-хелатор проводят при кислых значениях pH. Поэтому был получен спектр ЯМР  $^1\text{H}$  свободного лиганда **43** и его комплекса с  $\text{Ga}^{3+}$  при pH около 2 (Рисунок 21). Действительно, сигналы протонов комплекса хорошо разрешены и отличаются от спектра свободного лиганда **43**. Сигналы протонов  $\text{H}_5$  и  $\text{H}_6$  полиаминной цепи смещаются область более низких частот, синглетные сигналы протонов хелатирующих  $\text{CH}_2$ -групп  $\text{H}_7$  и  $\text{H}_9$  расщепляются на два дублетных сигнала, а ароматические протоны практически не изменяются, что указывает на образование симметричного комплекса, в котором четыре хелатирующие группы участвуют в связывании  $\text{Ga}^{3+}$ .

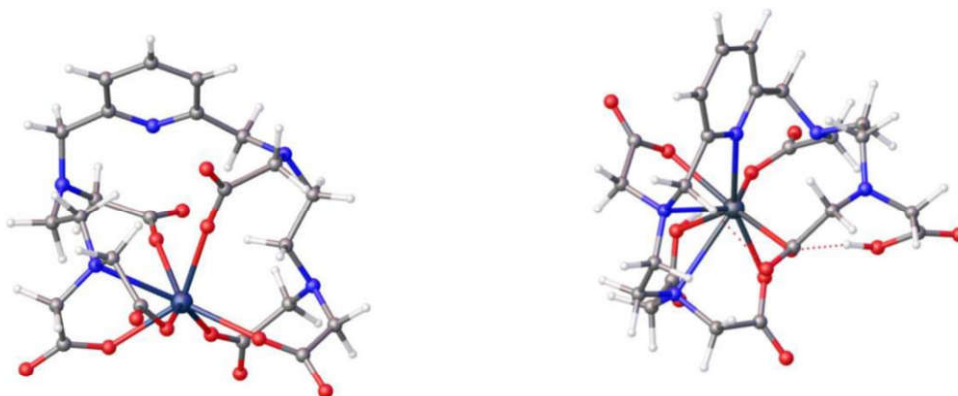


**Рисунок 21** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **43** (pH=1.8) и его комплекса с  $\text{Ga}^{3+}$  (pH=2.2) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

Еще один из методов - DFT - был использован для изучения структуры и свойств комплексов<sup>5</sup>. В нашем случае этот метод позволяет сравнить

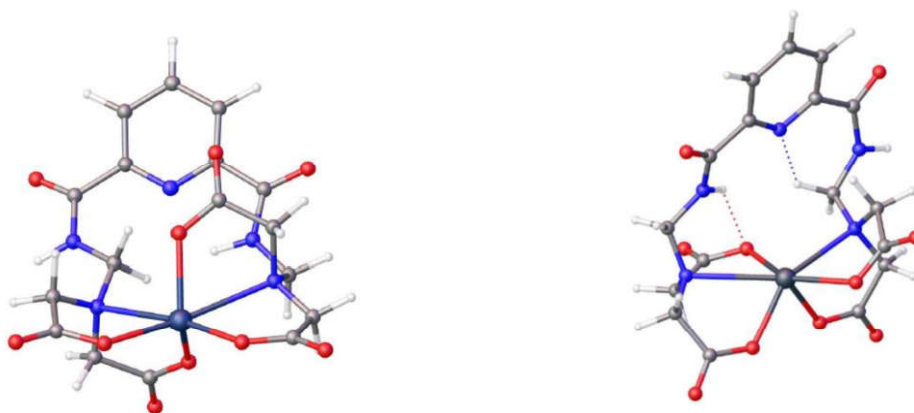
<sup>5</sup> Расчеты выполнены сотрудником МГУ к.х.н. Митрофановым А.А.

теоретические и экспериментальные данные, полученные с помощью ЯМР-спектроскопии. Квантово-химические расчеты DFT показали существенное различие в строении комплексов с катионами висмута и иттрия: в комплексе  $44 \cdot \text{Bi}^{3+}$  имеется связь между атомом висмута и пиридиновым атомом азота, которая отсутствует в комплексе  $44 \cdot \text{Y}^{3+}$  (Рисунок 22). Также в комплексе  $44 \cdot \text{Bi}^{3+}$  имеется свободная ацетатная группа, тогда как в  $44 \cdot \text{Y}^{3+}$  все ацетатные группы координируются с катионом металла.



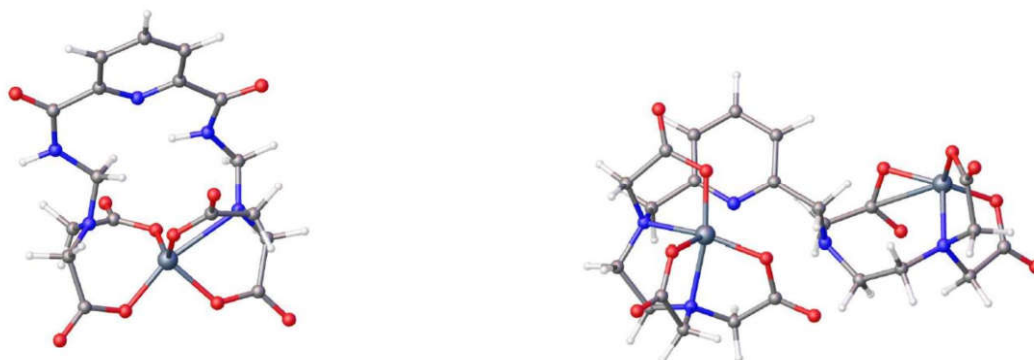
**Рисунок 22** – Оптимизированные методом DFT структуры  $44 \cdot \text{Y}^{3+}$  (слева) и  $44 \cdot \text{Bi}^{3+}$  (справа).

При расчете методом DFT комплексов  $43 \cdot \text{Y}^{3+}$  и  $43 \cdot \text{Bi}^{3+}$  показано, что в обоих случаях амидопиридиновый фрагмент не принимает участия в комплексообразовании (Рисунок 23). Координация катионов металлов осуществляется за счет всех четырех ацетатных хелатирующих групп и двух алифатических аминогрупп.



**Рисунок 23** – Оптимизированные методом DFT структуры  $43 \cdot \text{Y}^{3+}$  (слева) и  $43 \cdot \text{Bi}^{3+}$  (справа).

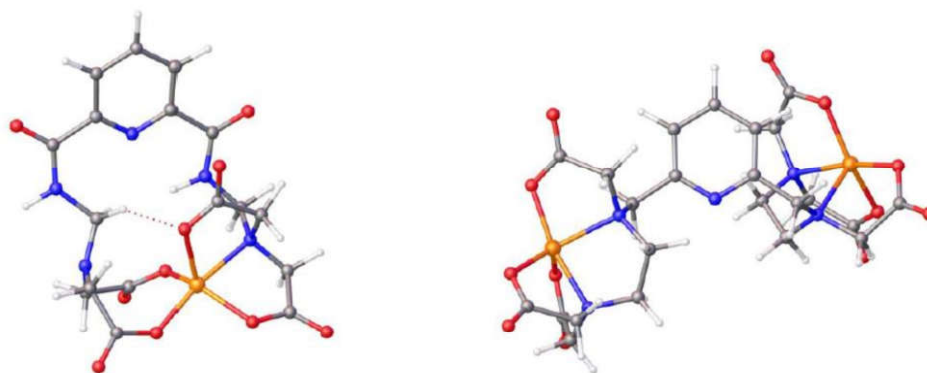
В случае катиона  $\text{Ga}^{3+}$  показано образование комплексов со стехиометрическим соотношением металл-лиганд 2:1 для **44** и 1:1 для **43**. При этом катион  $\text{Ga}^{3+}$  в обоих случаях находится в пентагональном окружении, а участие в комплексообразовании принимают атомы азота алифатической цепочки и ацетатные группы (Рисунок 24).



**Рисунок 24** – Оптимизированные методом DFT структуры  $\mathbf{43}\cdot\text{Ga}^{3+}$  (слева) и  $\mathbf{44}\cdot(\text{Ga}^{3+})_2$  (справа).

Таким образом, квантово-химические расчеты геометрии лигандных комплексов подтверждают данные ЯМР и позволяют выявить структурные особенности исследуемых комплексов.

Анализ комплексов с  $\text{Cu}^{2+}$  методом ЯМР не проводился ввиду парамагнитной природы иона меди, поэтому с помощью квантово-химических расчетов DFT предложена структура комплексов **43** и **44** с  $\text{Cu}^{2+}$  (Рисунок 25). В структуре комплекса  $\mathbf{43}\cdot\text{Cu}^{2+}$ , рассчитанной методом DFT, все четыре ацетатных группы и один из третичных аминов участвуют в координации с катионом металла, образуя искаженное квадратно-пирамидальное окружение. В структуре комплекса  $\mathbf{44}\cdot(\text{Cu}^{2+})_2$  каждое лигандное «плечо» связывает катион за счет трех ацетатных групп и двух аминогрупп.



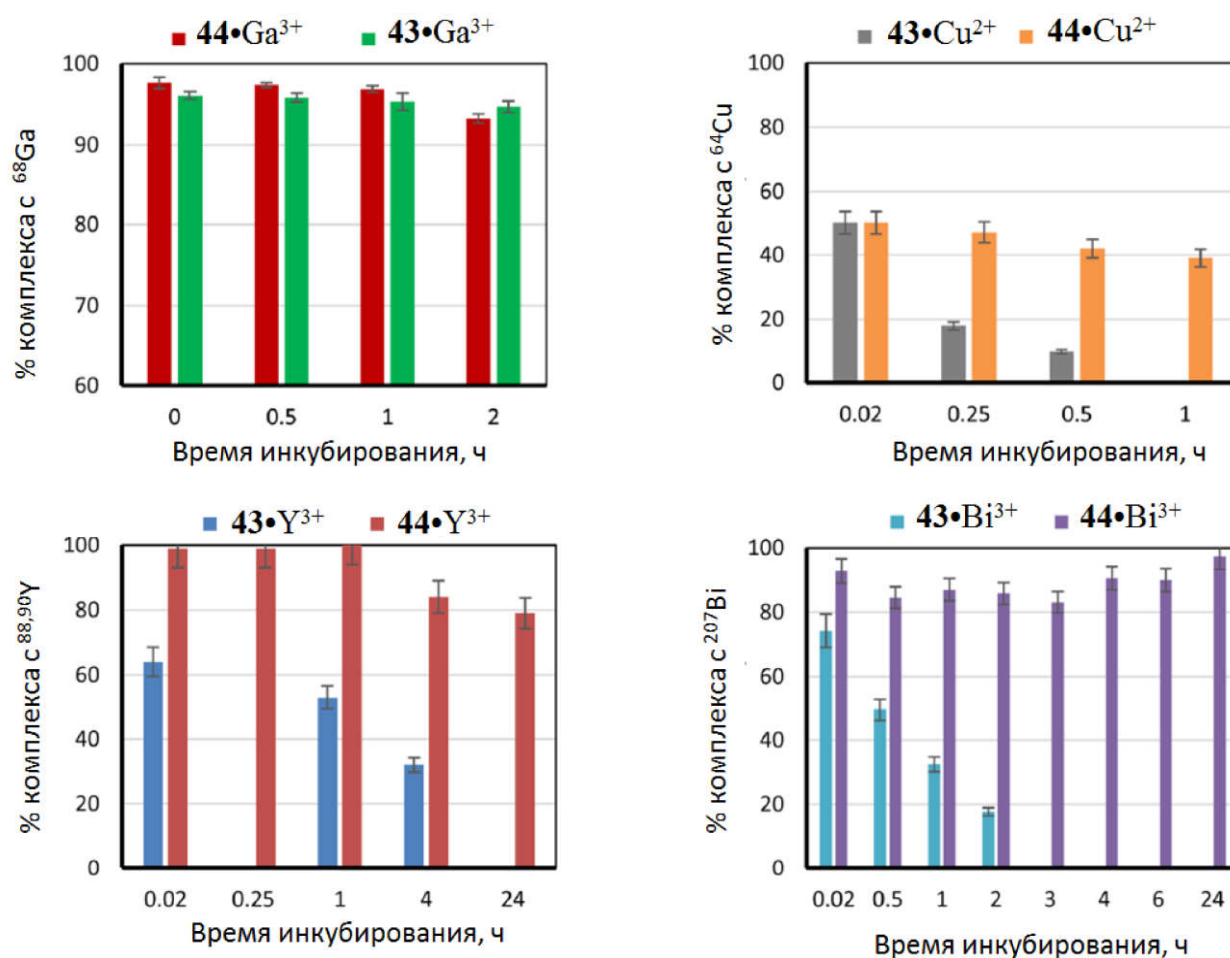
**Рисунок 25** – Оптимизированные методом DFT структуры **43•Cu<sup>2+</sup>** (слева) и **44•(Cu<sup>2+</sup>)<sub>2</sub>** (справа).

При изучении устойчивости комплексов в присутствии сывороточных белков<sup>6</sup> (Рисунок 26) показано, что для хелатора **43** только комплекс с <sup>68</sup>Ga остается стабильным в течение двух часов, тогда как комплексы с <sup>88,90</sup>Y и <sup>207</sup>Bi быстро диссоциируют. Такое поведение комплексов можно объяснить особенностями их строения: недостаточное количество координационных центров в структуре хелатора **43** по сравнению с **44** не позволяет полностью заполнить координационное окружение иона металла, что приводит к его быстрому высвобождению в присутствии конкурирующих хелатирующих агентов. Это наблюдается даже для меньшего по размеру иона Ga<sup>3+</sup> с более низким координационным числом. В случае комплексов обоих хелаторов с ионом меди наблюдалось быстрое высвобождение катиона в первые минуты инкубации в сыворотке за счет перехелатирования. Содержание интактного комплекса **43**•[<sup>64</sup>Cu]Cu снижалось до 10% за 0,5 ч инкубации, а содержание комплекса **44**•[<sup>64</sup>Cu]Cu снижалось до 39% за 1 ч инкубации.

В случае хелатора **44** большая гибкость полиаминной цепи и большее количество хелатирующих групп позволяют лучше адаптироваться к требованиям координации ионов металлов, таких как Y<sup>3+</sup>, что приводит к большей устойчивости комплексов. Комплекс **44** с Y<sup>3+</sup> показал хорошую стабильность: 79% комплекса **44**•[<sup>88,90</sup>Y]Y остается в избытке сывороточных белков после суток инкубации. Ион Ga<sup>3+</sup> слишком мал для хелатора **44**, поэтому существует

<sup>6</sup> Экспериментальные данные получены на кафедре радиохимии МГУ им. М.В. Ломоносова и в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

тенденция к образованию с ним полиядерных комплексов, что подтверждено рядом методов. А в случае комплекса с висмутом 98,8%  $44 \cdot [^{207}\text{Bi}]\text{Bi}$  показано, что он сохраняется даже после 8 дней инкубации. Хотя в комплексе  $44 \cdot \text{Bi}^{3+}$  в хелатировании участвуют только четыре из шести карбоксильных групп, этот комплекс демонстрирует высокую стабильность. По-видимому, важную роль в прочном связывании катиона висмута лигандом **44** играют пиридин и близкие к нему ацетатные заместители.



**Рисунок 26** – Сравнение устойчивости комплексов лигандов **43**, **44** в избытке сывороточных белков.

В результате исследований было показано, что наличие жесткого фрагмента в структуре ациклических лигандов обеспечивает большую устойчивость образуемых комплексов по сравнению с полиаминными хелаторами **21**, **22**. Однако необходимо сочетание как конформационной подвижности лиганда, так и структурной жесткости для быстрого образования устойчивых комплексов.

Бисамидопиридиновый фрагмент в структуре **43** не участвует в процессе комплексообразования, что снижает устойчивость образующихся комплексов. Лиганд **44**, обладающий большим количеством атомов азота, участвующих в координации с катионом металла, характеризуется в целом более устойчивыми комплексами по сравнению с **43** и макроциклическими аналогами **15**, **16**. Можно сказать, что он сочетает в себе как преимущества макроциклов за счет предорганизованной структуры благодаря наличию фрагмента пиридина, так и ациклических лигандов за счет конформационной подвижности. Учитывая, что радиоактивное мечение синтезированных хелаторов при комнатной температуре занимает несколько минут, такие комплексы перспективны для дальнейших биологических исследований на лабораторных животных для оценки этих соединений для использования в радиофармацевтических препаратах.

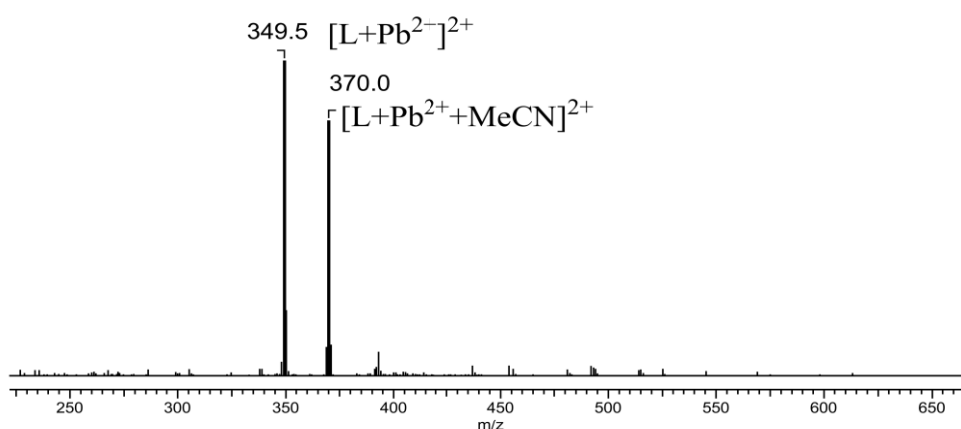
### **3.2.3. Исследование комплексообразующих свойств ацетамидных лигандов**

Было проведено сравнение между макроциклическими и ациклическими хелаторами **13**, **14** и **50**, содержащими ацетамидные хелатирующие группы. Комплексообразование лигандов **13**, **14** и **50** изучали с такими катионами металлов, как  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ , поскольку известно, что ацетамидные группы имеют сродство к хелатированию данных катионов металлов. Все лиганды содержат бисамидопиридиновый фрагмент, но отличаются количеством хелатирующих групп, кроме того, макроциклы различаются размером полости.

Выбранные катионы металлов имеют радиоактивные изотопы, демонстрирующие практическое применение. Радиоактивный изотоп  $^{212}\text{Pb}$  ( $T_{1/2} = 10.6$  ч), который может быть получен из генератора  $^{228}\text{Th}$  ( $T_{1/2} = 1,9$  года), распадается с испусканием  $\beta$ - частиц с образованием  $\alpha$ -излучающего дочернего радионуклида  $^{212}\text{Bi}$ , поэтому он крайне перспективен для применения в терапевтических целях [45]. Парамагнитные комплексы  $\text{Ni}^{2+}$  представляют интерес для применения в диагностических целях в качестве контрастных агентов в магнитно-резонансной томографии (МРТ) [145,150]. Подходящие для

использования в МРТ лиганды должны иметь донорные группы, содержащие обменивающиеся с водой протоны, такие как амиды, спирты, пиридины, имидазол или пиразолы [151]. Радиоизотопы цинка имеют потенциал для использования в ядерной медицине [152]. Так,  $^{63}\text{Zn}$  ( $T_{1/2} = 38,5$  мин) с позитронным излучением может применяться в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), а  $^{62}\text{Zn}$  ( $T_{1/2} = 9,26$  ч) - для генерации *in vivo* короткоживущего  $^{62}\text{Cu}$  ( $T_{1/2} = 9,7$  мин) [141].

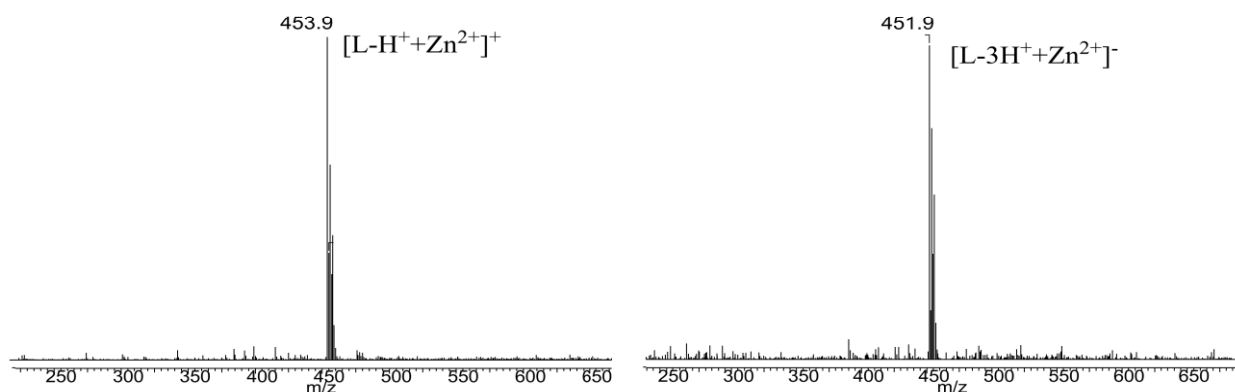
Методом масс-спектрометрии ИЭР были зафиксированы мооядерные комплексы макроциклического лиганда **14** с  $\text{Pb}^{2+}$  (Рисунок 27),  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$  (см. рисунки П189-П191 в приложении).



**Рисунок 27** – Масс-спектр (ИЭР) комплекса **14**• $\text{Pb}^{2+}$ .

Однако для растворов макроциклического лиганда меньшего размера **13** при добавлении катиона  $\text{Pb}^{2+}$  в масс-спектре был зафиксирован только исходный лиганд. Тем не менее при добавлении катионов  $\text{Zn}^{2+}$  (Рисунок 28),  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  были обнаружены комплексы со стехиометрическим соотношением 1:1 (см. рисунки П187-П188 приложения). Это можно объяснить тем, что лиганд не образует достаточно устойчивые комплексы с катионом свинца из-за его большего размера по сравнению с катионами никеля, меди и цинка.



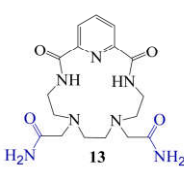
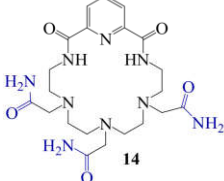
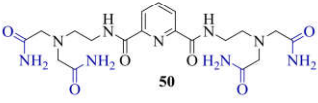


**Рисунок 28** – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $13 \cdot \text{Zn}^{2+}$ , зарегистрированный в положительной и отрицательной области.

В случае же ациклического лиганда **50** методом масс-спектрометрии не удалось зафиксировать комплекс с катионом  $\text{Pb}^{2+}$ , видимо, вследствие его низкой устойчивости в условиях масс-спектрального анализа. Кроме того методом ВЭЖХ обнаружено образование комплексов лиганда **14** с цинком и никелем (см. рисунки П192-П194 в приложении).

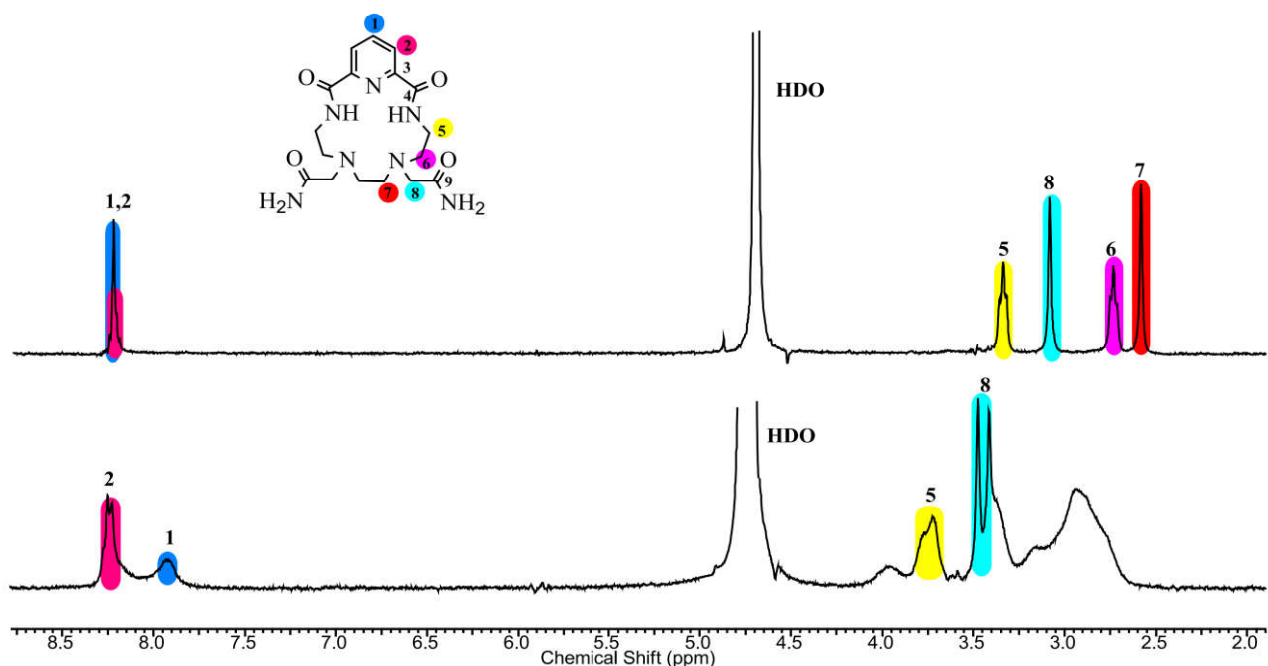
С помощью потенциометрического титрования были определены константы протонирования лигандов **13**, **14** и **50** и устойчивости их комплексов с катионом  $\text{Pb}^{2+}$  (Таблица 4).

**Таблица 4** – Константы протонирования лигандов **13**, **14** и **50** и константы устойчивости их комплексов с  $\text{Pb}^{2+}$  ( $T = 25.0 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $I = 0.10 \text{ моль/л}$ ).

| Катион           | Состав комплекса          | logK  |  |   |
|------------------|---------------------------|---|--|---|
|                  |                           |  |  |  |
| $\text{H}^+$     | HL                        | 5.1   | 7.0  | 9.7   |
|                  | $\text{H}_2\text{L}$      | -   | 9.8  | 15.2  |
|                  | $\text{H}_3\text{L}$      | -   | -  | 18.1  |
|                  | $\text{H}_4\text{L}$      | -   | -  | 20.4  |
| $\text{Pb}^{2+}$ | $\text{H}_2\text{LPb}$    | -   | -  | -   |
|                  | $\text{HLPb}$             | -   | -  | 14.8  |
|                  | <b>LPb</b>                | -   | <b>9.8</b>   | <b>7.9</b>  |
|                  | $\text{LPb}(\text{OH})$   | -   | 2.1  | -1.0  |
|                  | $\text{LPb}(\text{OH})_2$ | -   | -7.8   | -10.8   |

Для лиганда **13** определена одна константа протонирования, а для **14** определены две константы протонирования, вероятно, соответствующие протонированию аминогрупп макроциклического кольца. Ациклический хелатор **50** характеризуется четырьмя константами протонирования. Самые термодинамически устойчивые комплексы с катионом свинца образует макроциклический лиганд **14** ( $\log K = 9.8$ ). При этом для макроцикла меньшего размера **13** методом потенциометрического титрования не было зафиксировано комплексов какого-либо состава. Вероятно, из-за небольшой полости макроцикла и недостаточного количества координирующих групп комплексообразование с катионом свинца протекает сложно, что подтверждают данные масс-спектрометрии, где не было установлено образование комплексов. Для ациклического лиганда **50**, имеющего наибольшее количество хелатирующих групп, по сравнению с лигандами **13** и **14**, константа, однако, меньше, чем для макроциклического **14**.

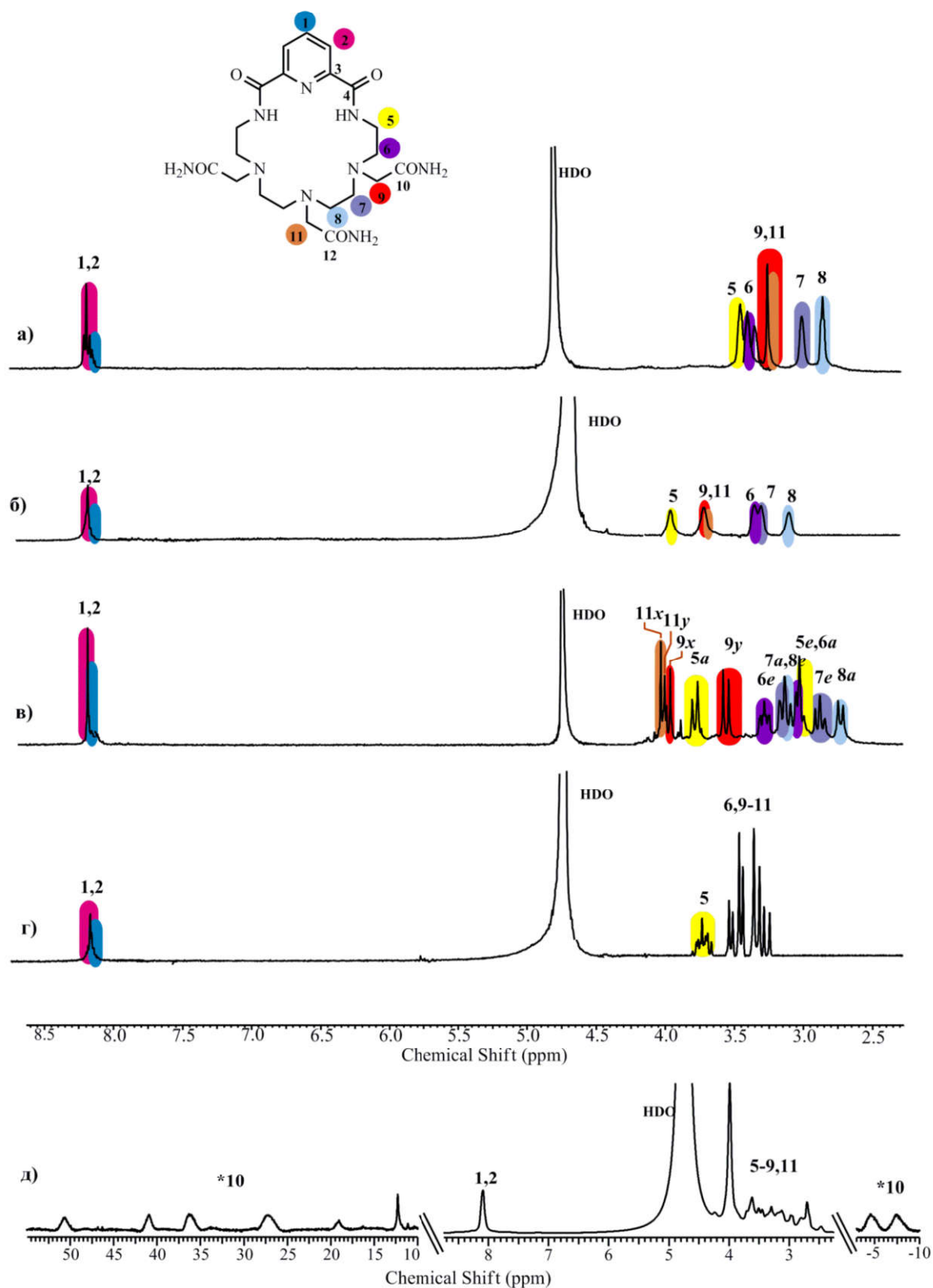
С помощью  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии проводилось изучение структуры комплексов в водном растворе. В случае маленького макроциклического лиганда **13** при добавлении катиона свинца к раствору лиганда в спектре наблюдаются сигналы свободного лиганда, что свидетельствует о том, что комплекс в данных условиях не образуется, что подтверждают данные масс-спектрометрии и потенциометрического титрования. Однако при добавлении катиона цинка к раствору лиганда (Рисунок 29) можно видеть значительное изменение вида сигналов спектра исходного лиганда, свидетельствующее об образовании комплекса. Все сигналы алифатической области спектра в комплексе сдвинуты в слабое поле из-за поляризационного воздействия катиона металла. Спектр комплекса уширен, что говорит о недостаточно жесткой фиксации катиона донорными группами лиганда и протекании динамических процессов перехода между различными конформациями комплекса в растворе.



**Рисунок 29** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **13** (pH=7.7) и его комплекса с  $\text{Zn}^{2+}$  (pH=7.4) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

При изучении структуры свинцового комплекса лиганда **14** можно наблюдать хорошо разрешенный спектр единственного конформера комплекса с жесткой структурой (Рисунок 30в). В спектре комплекса происходит расщепление всех алифатических сигналов протонов лиганда. При этом для сигналов  $\text{H}_9$  и  $\text{H}_{11}$  наблюдаются сильные сдвиги в слабые поля по сравнению с протонированной формой лиганда (Рисунок 30б), что говорит об участии в координации катиона свинца всех хелатирующих групп и аминогрупп макроцикла. Полученный спектр характерен для комплекса с  $C_2$ -симметрией. Ароматические сигналы не претерпевают сдвигов в слабое поле, что говорит о том, что атом азота пиридина участия в комплексообразовании не принимает.

Для комплекса лиганда **14** с катионом  $\text{Zn}^{2+}$  получен хорошо разрешенный  $^1\text{H}$  ЯМР спектр (Рисунок 30г) в сильноокислой среде, в котором сохраняется то же количество сигналов протонов, что и для свободного лиганда. Данная картина характерна для образования в растворе одного конформера комплекса  $\mathbf{14}\cdot\text{Zn}^{2+}$  симметричного строения с относительно жесткой структурой.

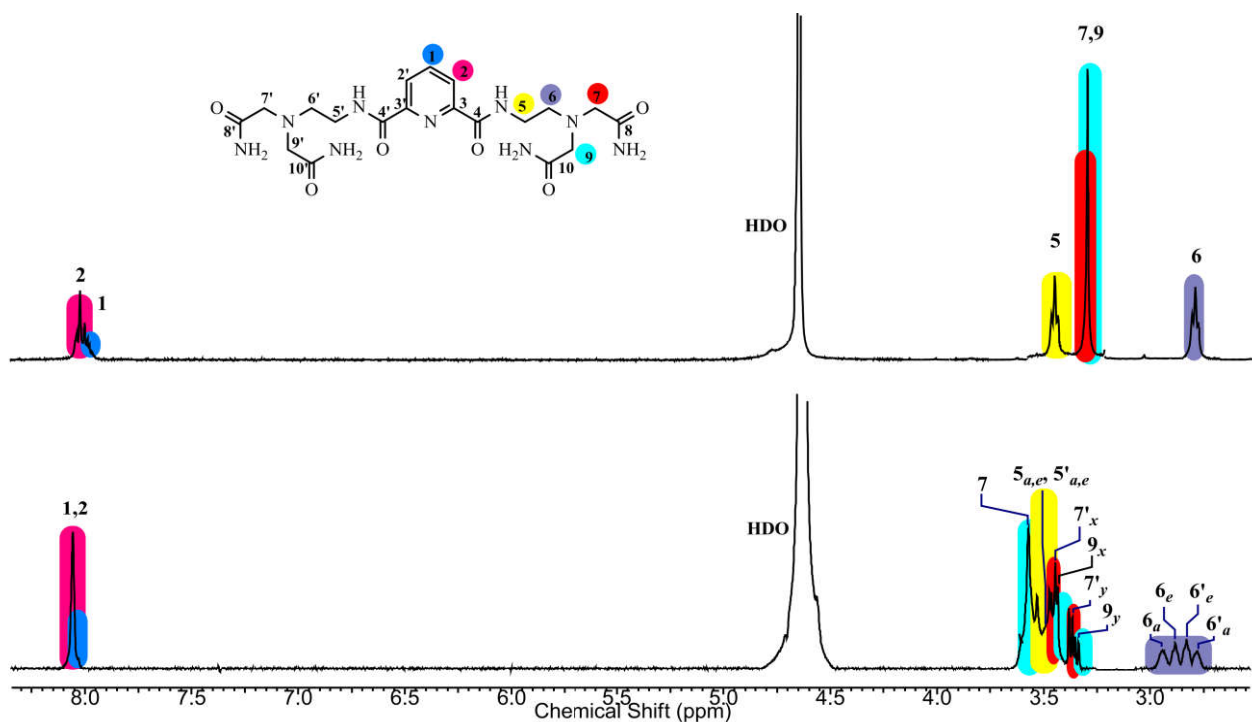


**Рисунок 30** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **14** ( $\text{pH}=5.5$ ) (а), его протонированной формы ( $\text{pH}=2.4$ ) (б) и его комплексов с  $\text{Pb}^{2+}$  ( $\text{pH}=5.5$ ) (в),  $\text{Zn}^{2+}$  ( $\text{pH}=2.4$ ) (г) и  $\text{Ni}^{2+}$  ( $\text{pH}=6.9$ ) (д) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

Образовавшиеся координационные связи катиона  $Zn^{2+}$  с донорными гетероатомами азакраун-соединения **14** фиксируют лиганд в пространстве в определенной форме, и тем самым препятствуют динамическим процессам перехода между различными конформациями макроцикла и уменьшают его число степеней свободы. Относительно спектра свободного лиганда **14** сигналы макроциклической части  $H_{5-8}$  и ацетамидных групп  $H_{9,11}$  смещены в слабое поле, что объясняется акцепторным эффектом катиона металла. При этом сигнал протонов пиридина  $H_{1,2}$  не смещается. Исходя из этого, можно сделать вывод, что в растворе в координации катиона  $Zn^{2+}$  участвуют аминокгруппы макроцикла и три ацетамидных заместителя, бисамидопиридиновый фрагмент непосредственного участия в комплексообразовании не принимает.

Для комплекса лиганда **14** с катионом  $Ni^{2+}$  был получен плохо разрешенный  $^1H$  ЯМР спектр с широким диапазоном химических сдвигов протонов от -10 м.д. до 55 м.д. (Рисунок 30д). Это объясняется парамагнитной природой полученного комплекса, в котором взаимодействия между протоном и металлом вызывают парамагнитные сдвиги сигналов ЯМР и сокращение времен ядерной релаксации, что приводит к контактно-смещенному и релаксационному уширению сигналов в  $^1H$  ЯМР спектре [153–155].

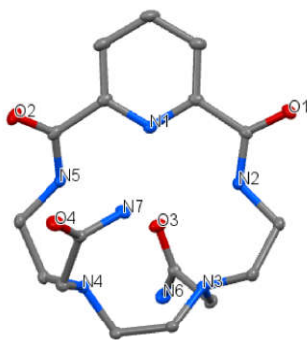
В случае комплекса ациклического лиганда **50** с  $Pb^{2+}$  в спектре ЯМР наблюдается сдвиг всех сигналов в слабое поле по сравнению со спектром свободного лиганда, свидетельствующий о взаимодействии комплексона с катионом свинца. Алифатические метиленовые протоны  $H_6$  расщепляются на четыре сигнала в комплексе, что говорит об их магнитной неэквивалентности. Сигналы протонов хелатирующих групп  $H_{7,9}$  в комплексе расщепляются на дублеты. В целом можно говорить об образовании комплекса с достаточно жесткой структурой с симметрией  $C_1$  (Рисунок 31).



**Рисунок 31** –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр свободного лиганда **50** (pH=7.5) и его комплекса с  $\text{Pb}^{2+}$  (pH=7.1) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

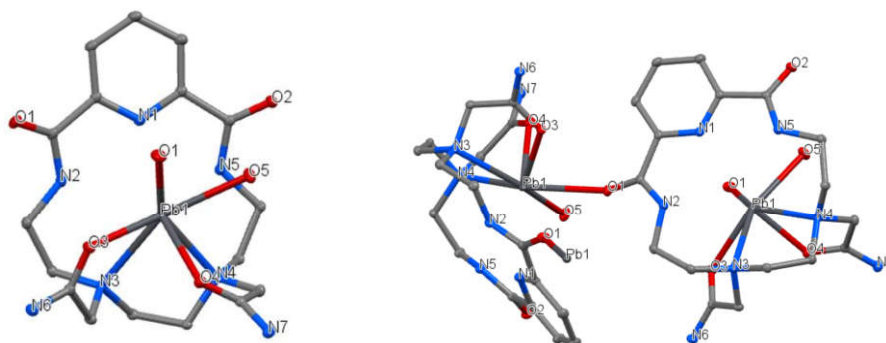
При добавлении катиона цинка к раствору лиганда **50** в спектре наблюдаются только сигналы свободного лиганда, образования комплекса не происходит. Вероятно, ограниченная подвижность ациклического лиганда **50** вследствие наличия бисамидопиридинового фрагмента препятствует достаточно эффективному хелатированию катиона металла малого размера, по сравнению с большим катионом ( $r(\text{Zn}^{2+}) = 0.74\text{-}1.04 \text{ \AA}$ , КЧ=4-8;  $r(\text{Pb}^{2+}) = 0.98\text{-}1.45 \text{ \AA}$ , КЧ=4-11) [147].

Методом РСА были изучены монокристаллы лиганда **13** и его комплексов с катионами  $\text{Pb}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ , а также комплексов **14** с  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ . Результаты исследований свободного лиганда **13** показали формирование открытой предорганизованной к комплексообразованию макроциклической полости ( $\text{N1} \cdots \text{N3} 4,243$  и  $\text{N1} \cdots \text{N4} 4,931 \text{ \AA}$ ), при этом хелатирующие группы располагаются по разные стороны от плоскости макроцикла, что должно благоприятно влиять на скорость связывания катиона металла (Рисунок 32).



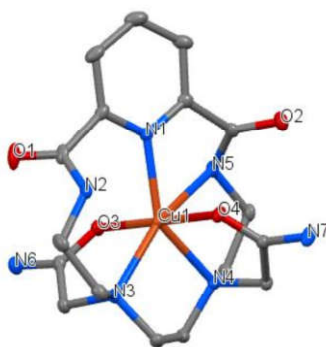
**Рисунок 32** – Кристаллическая структура лиганда **13**.

Однако, несмотря на то, что методами потенциометрического титрования, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии образование комплексов лиганда **13** не было установлено, методом РСА удалось зафиксировать его свинцовый комплекс. Координация катиона  $Pb^{2+}$  в комплексе  $13 \cdot Pb^{2+}$  происходит вне макроциклической полости за счет двух аминогрупп краун-соединения ( $N3 \cdots Pb1$  2,735 и  $N4 \cdots Pb1$  2,674 Å) и карбонильных кислородов обеих ацетамидных заместителей ( $O3 \cdots Pb1$  2,527 и  $O4 \cdots Pb1$  2,338 Å). Координационную сферу катиона завершают молекула воды ( $O5 \cdots Pb1$  2,626 Å) и карбонильный кислород амидной группы другой молекулы лиганда **13** ( $O1 \cdots Pb1$  2,684 Å). В результате образуется искаженно-октаэдрический комплекс внешней координации (Рисунок 33). Вероятно, большой размер катиона не позволяет ему расположиться внутри полости краун-соединения для образования устойчивого инклюзивного комплекса. Внешнее связывание катиона  $Pb^{2+}$  за счет только четырех донорных гетероатомов лиганда **13** оказывается недостаточным для детектирования комплекса  $13 \cdot Pb^{2+}$  в водном растворе и газовой фазе.



**Рисунок 33** – Кристаллическая структура комплекса  $13 \cdot Pb^{2+}$  и кристаллическая упаковка.

В отличие от свинцового комплекса **13** в случае меньшего по размеру катиона  $\text{Cu}^{2+}$  образуется инклюзивный комплекс (Рисунок 34), а в связывании катиона меди принимают участие две аминогруппы макроцикла ( $\text{N3} \cdots \text{Cu1}$  2,230 и  $\text{N4} \cdots \text{Cu1}$  2,150 Å), две ацетамидные группы ( $\text{O3} \cdots \text{Cu1}$  1,935 и  $\text{O4} \cdots \text{Cu1}$  1,944 Å) и, вероятно, атом азота амидопиридинового фрагмента ( $\text{N7} \cdots \text{Cu1}$  2,693 Å). Завершает координацию пиридиновый атом азота ( $\text{N1} \cdots \text{Cu1}$  2,086 Å) (Рисунок 34). При этом хелатирующие группы расположены по обе стороны макроциклической полости, как и в случае свободного макроцикла, таким образом полностью инкапсулируя катион  $\text{Cu}^{2+}$ . В данном случае благодаря малому размеру  $\text{Cu}^{2+}$  (0.73 Å) в отличие от  $\text{Pb}^{2+}$  (1.19 Å) возможно образование комплекса в полости макроцикла при участии атома азота пиридина, что должно приводить к большей устойчивости образуемых комплексов. Можно предположить, в случае катиона  $\text{Zn}^{2+}$  с радиусом иона (0.74 Å), схожим с  $\text{Cu}^{2+}$ , образование инклюзивного комплекса. Поэтому полость макроцикла **13** подходит для связывания малых катионов металлов, что согласуется с данными масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.

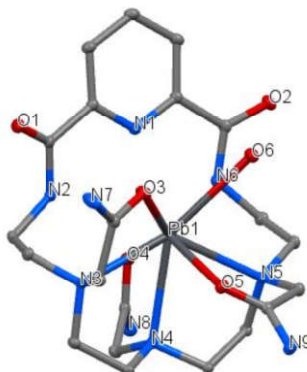


**Рисунок 34** – Кристаллическая структура комплекса  $\mathbf{13} \cdot \text{Cu}^{2+}$ .

В случае комплекса  $\mathbf{14} \cdot \text{Pb}^{2+}$  аналогично комплексу  $\mathbf{13} \cdot \text{Pb}^{2+}$  образуется комплекс с внешней координацией. Катион  $\text{Pb}^{2+}$  связывают три аминогруппы макроцикла ( $\text{N} \cdots \text{Pb}$  2,723-2,734 Å), три атома О амидных хелатирующих групп ( $\text{O} \cdots \text{Pb}$  2,376 - 2,913 Å), расположенные по разные стороны от плоскости макроцикла, а завершает координацию атом О молекулы воды ( $\text{O6} \cdots \text{Pb1}$  2,802 Å) (Рисунок 35). Результаты РСА хорошо согласуются с данными ЯМР спектроскопии комплекса  $\mathbf{14} \cdot \text{Pb}^{2+}$ . Данный лиганд по сравнению с **13** больше

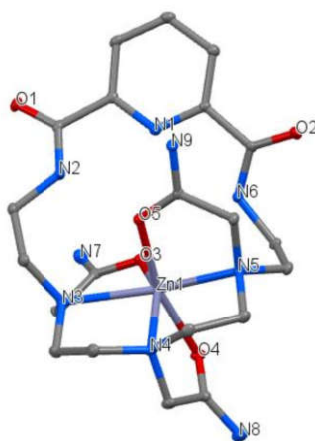


удовлетворяет координационным требованиям  $Pb^{2+}$ , что увеличивает устойчивость комплекса. Кроме того, большой размер полости обеспечивает более легкий подход катиона свинца к донорным атомам.



**Рисунок 35** – Кристаллическая структура комплекса  $14 \cdot Pb^{2+}$ .

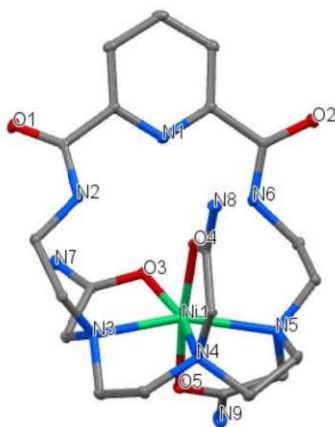
Структура комплекса  $14 \cdot Zn^{2+}$  (Рисунок 36) представляет собой искаженный октаэдр, в котором все шесть вершин заняты гетероатомами лиганда: тремя атомами азота третичных аминогрупп ( $N \cdots Zn$  2,105 - 2,265 Å) и тремя атомами кислорода ацетамидных хелатирующих групп ( $O \cdots Zn$  2,018 – 2,155 Å). При этом в отличие от катиона свинца катион цинка находится в полости макроцикла, что благоприятствует комплексообразованию. При этом атом азота пиридина участия в координации катиона  $Zn^{2+}$  не принимает.



**Рисунок 36** – Кристаллическая структура комплекса  $14 \cdot Zn^{2+}$ .

Схожая картина наблюдается для комплекса  $14 \cdot Ni^{2+}$ . Координационный полиэдр  $14 \cdot Ni^{2+}$  также представляет собой искаженный октаэдр, в котором связывание катиона металла происходит в макроциклической полости (Рисунок

37). Координация  $\text{Ni}^{2+}$  происходит за счет аминогрупп макроцикла ( $\text{N}\cdots\text{Zn}$  2,100 - 2,197 Å) и атомов кислорода ацетамидных хелатирующих групп ( $\text{O}\cdots\text{Zn}$  2,019 – 2,097 Å).



**Рисунок 37** – Кристаллическая структура комплекса **14**• $\text{Ni}^{2+}$ .

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы. Для разработки хелаторов как компонентов радиофармпрепаратов важны две характеристики комплексов лигандов с металлами: термодинамическая устойчивость и кинетическая инертность. Все синтезированные в этой работе лиганды **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **21**, **22**, **43**, **44**, **50** сочетают в своем составе гибкие полиаминные цепочки и жесткие пиридиновые или пиколиновые фрагменты. Такое сочетание придает некоторую жесткость лигандам, обеспечивая быстрое протекание комплексообразования при комнатной температуре, а наличие гибкого фрагмента обеспечивает адаптацию лиганда к координационным характеристикам катиона металла. Для получения комплексов с высокой термодинамической устойчивостью необходимо соответствие структуры хелатора характеристикам металла – координационным числам и координационному полиэдру. Установлено, что хелаторы содержащие амидные, не участвующие в координации с катионом металла фрагменты в своем составе, имеют меньше координационных центров и, как следствие, более низкие значения констант комплексообразования. Например, в Таблице 3 сравнение лигандов **43** и **44** показывает, что для всех исследованных металлов более высокие константы комплексообразования наблюдаются с восстановленным лигандом **44**. Также данные в Таблице 2 демонстрируют, что полиаминный лиганд **21**, содержащий две пиколилатные группы, образует менее

устойчивые комплексы с катионами  $\text{Vl}^{3+}$  по сравнению с аналогичным хелатором **22**, который содержит три пиколинатные группы.

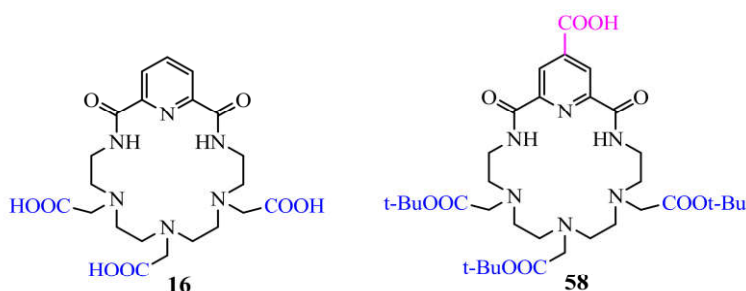
Макроциклический эффект, как принято считать, вносит существенный вклад в стабилизацию комплекса. Однако, по нашим данным, это проявляется в случае, когда макроциклическая организация лиганда соответствует координационным характеристикам катиона металла. Так, в наших исследованиях согласно данным в Таблице 2, макроциклические хелаторы **17** и **18** демонстрируют значительно более низкие значения констант устойчивости комплексов с катионами  $\text{Vl}^{3+}$  по сравнению с ациклическими лигандами **21** и **22**, содержащими аналогичное количество пиколинатных хелатирующих групп. В то же время, макроциклический ацетамидный лиганд **14** демонстрирует константу связывания с катионами  $\text{Pb}^{2+}$  выше, чем ациклический лиганд **50**, у которого на одну ацетамидную группу больше.

При анализе устойчивости комплексов в биологической среде, т.е. анализе кинетической инертности можно отметить, что не всегда высокая термодинамическая стабильность комплексов обеспечивает их кинетическую инертность. Если сравнить данные Таблицы 1 и данные по устойчивости комплексов с  $\text{Cu}^{2+}$  в среде альбумина на диаграмме на рисунке 11, то становится ясно, что несмотря на не самую высокую константу комплексообразования, лиганд **18** демонстрирует лучшую кинетическую инертность, видимо, в результате лучшей инкапсуляции катиона, и меньшей возможности его атаки со стороны конкурирующих биологических лигандов. В то же время катионы  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Vl}^{3+}$  и  $\text{Ga}^{3+}$  образуют наиболее прочные комплексы с ациклическим лигандом **44** (Таблица 3), эти же комплексы демонстрируют высокую кинетическую инертность в биологической среде (Рисунок 26).

### 3.3. Бифункциональные хелаторы как компоненты радиофармпрепаратов<sup>7</sup>

При подготовке данного раздела диссертации были использованы собственные публикации автора [142,143].

Известно, что при создании радиофармпрепаратов исследования комплексообразующих свойств проводят на небифункциональных производных лигандов, так как введение функциональной группы в структуру лиганда – синтетически сложная задача. Затем отбираются наиболее подходящие кандидаты, показавшие наилучшие результаты термодинамической и кинетической устойчивости. Среди рассматриваемых факторов при отборе лигандов также стоит выделить радиационную устойчивость, нецитотоксичность, быстрое комплексообразование, высокий процент радиоактивного мечения, отсутствие диссоциации комплекса и возможность выведения комплекса из организма. Ранее в нашей лаборатории было показано [148], что трикарбоксилатный лиганд **16** образует как термодинамически (Таблица 3), так и кинетически устойчивый комплекс с радионуклидом висмута. При этом лиганд соответствует всем остальным необходимым требованиям, перечисленным ранее. В связи с чем было синтезировано его бифункциональное производное **58**, содержащее функциональную карбоксильную группу в 4-положении пиридина, для создания конъюгатов для применения в составе радиофармпрепаратов (Рисунок 38).



**Рисунок 38** – Лиганд **16** и его бифункциональное производное **58**.

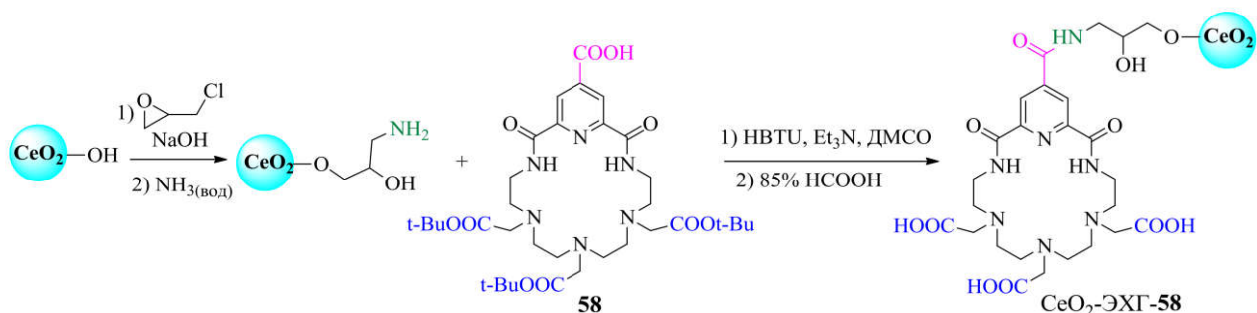
Меченые наночастицы могут использоваться для радионуклидной диагностики и терапии. Малый размер наночастиц позволяет им проходить через клеточные мембраны и доставлять радиофармпрепарат ближе к ядру опухолевой клетки, уменьшая тем самым влияние ионизирующего излучения на здоровые

<sup>7</sup> Экспериментальные данные получены на кафедре радиохимии МГУ им. М.В. Ломоносова

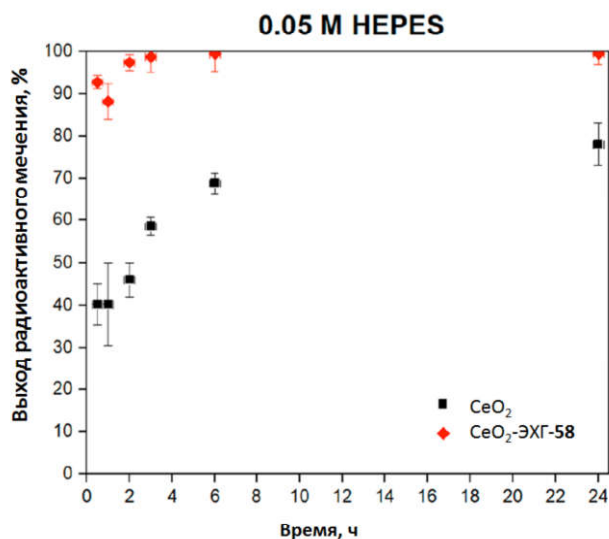
органы и ткани [156]. Наночастицы диоксида церия способны проявлять как анти, так и прооксидантные свойства в зависимости от разницы уровней pH в различных субклеточных областях, а также благодаря pH-чувствительности наноразмерный CeO<sub>2</sub> проявляет векторные свойства и способен адресно доставлять РФП к пораженной ткани. Так, раковые клетки продуцируют активные формы кислорода сильнее, чем здоровые клетки. Прооксиданты вызывают дополнительный окислительный стресс в раковых клетках и приводят к их апоптозу. Поэтому наночастицы CeO<sub>2</sub> более цитотоксичны для раковых клеток, в то время как для здоровых клеток наблюдается обратное [157]. Свойства магнитных наночастиц позволяют использовать их в медицине в качестве эффективных средств доставки лекарств, контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии (МРТ) и лечения с помощью магнитной гипертермии. Магнитные наночастицы гексаферрита стронция способны оставаться в магнитотвердом состоянии при комнатной температуре, сохраняя наноразмеры, они химически и термически стабильны [158,159].

Коллегами из МГУ им. Ломоносова была произведена модификация поверхности наночастиц CeO<sub>2</sub> и гексаферрита стронция бифункциональным производным **58**. Полученные наночастицы CeO<sub>2</sub> модифицировали эпихлоргидрином (ЭХГ) для дальнейшего получения гидрофильной поверхности, покрытой аминогруппами. На следующем этапе проводили функционализацию лиганда по незащищенной карбоксильной группе методом пептидного синтеза с последующим удалением *трет*-бутильных защитных групп (Схема 17).

**Схема 17**

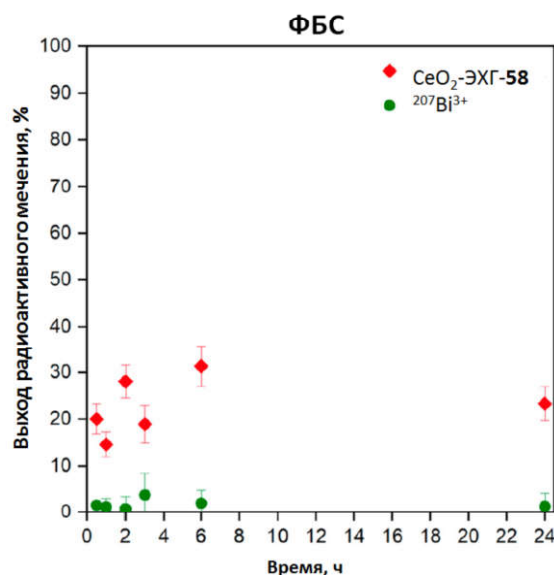


Радионуклид  $[^{207}\text{Bi}]\text{Bi}^{3+}$  быстро связывается с лигандом на поверхности наночастиц в 0,05 М HEPES, а через 30 минут выход мечения превышает 90%. В течение суток комплекс  $\text{CeO}_2\text{-ЭХГ-58}\cdot^{207}\text{Bi}$  не диссоциирует и выход мечения составляет около 99% через 24 часа (Рисунок 39). В то же время поглощение катионов висмута на немодифицированных наночастицах  $\text{CeO}_2$  достигает 75% через 24 ч, т.е. этот процесс имеет медленную кинетику по сравнению с комплексообразованием с лигандом **58**. В буфере HEPES комплекс конъюгата наночастиц  $\text{CeO}_2$  и лиганда **58** с радионуклидом  $^{207}\text{Bi}$  характеризуется высокой кинетической устойчивостью, что позволяет использовать эту систему для экспериментов *in vivo*.



**Рисунок 39** – Кинетическая стабильность комплексов  $\text{CeO}_2\cdot^{207}\text{Bi}$  и  $\text{CeO}_2\text{-ЭХГ-58}\cdot^{207}\text{Bi}$  в буферном растворе 0.05 М HEPES (pH =7.1).

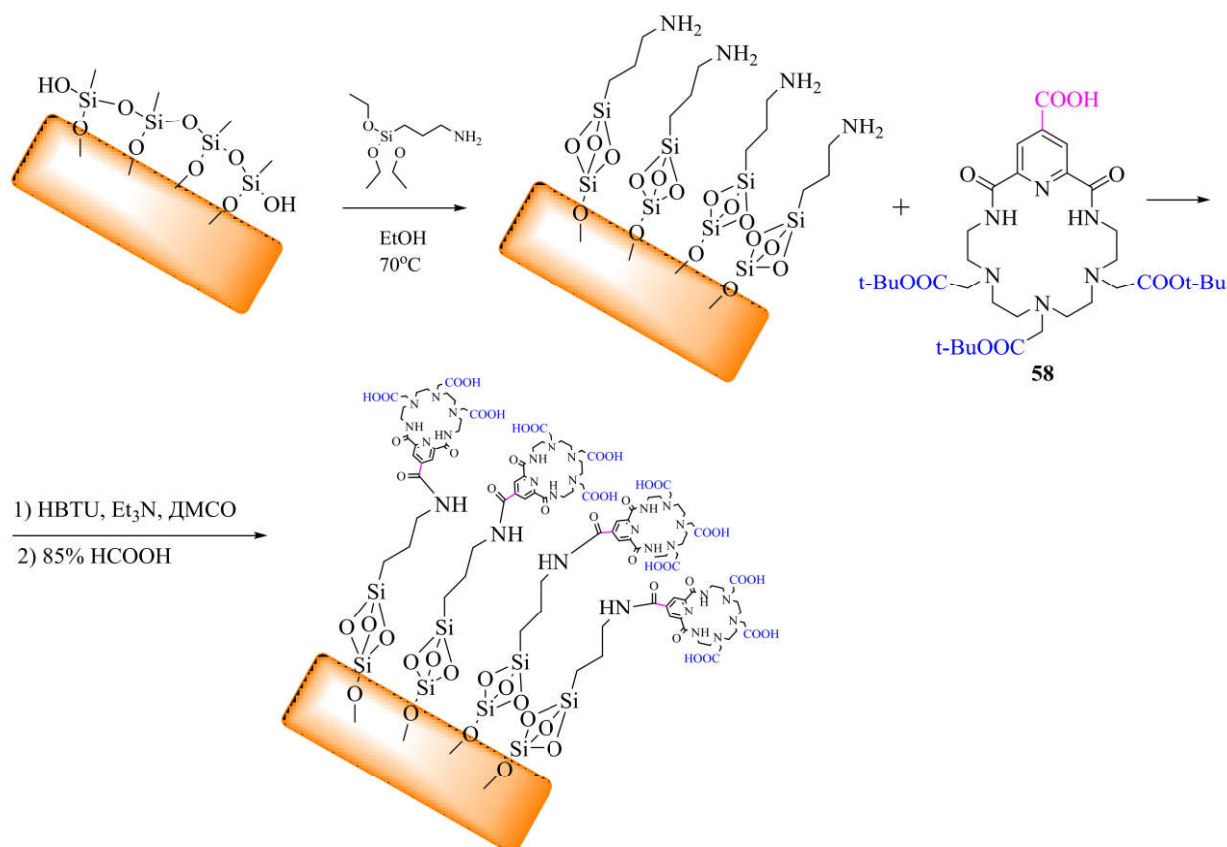
Стабильность *in vitro* комплекса  $\text{CeO}_2\text{-ЭХГ-58}\cdot^{207}\text{Bi}$  анализировали в ФБС для моделирования поведения потенциального радиофармпрепарата при его введении в живой организм и последующей циркуляции в крови. Как показано на рисунке 40, выход радиоактивного мечения не превышает 30% через 24 часа инкубирования комплекса  $\text{CeO}_2\text{-ЭХГ-58}\cdot^{207}\text{Bi}$  в избытке ФБС. Диссоциация комплекса в этих условиях является весьма вероятным процессом из-за большого количества сывороточных белков, способных перехелатировать катионы радионуклидов.



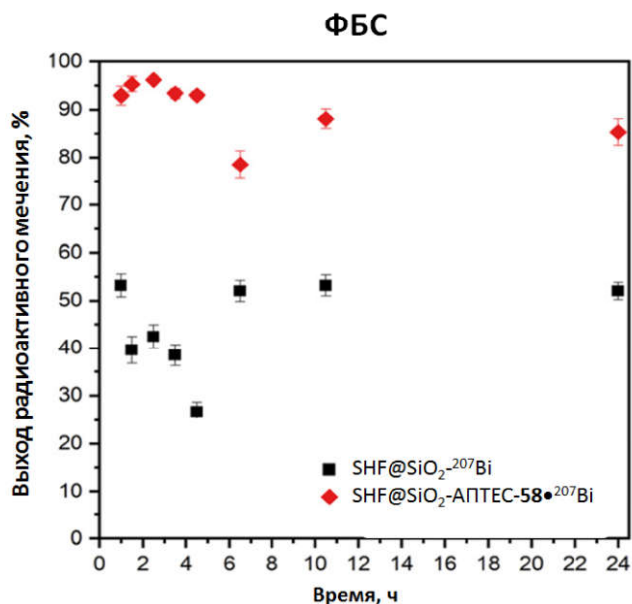
**Рисунок 40** – Кинетическая стабильность  $\text{CeO}_2\text{-ЭХГ-58} \cdot {}^{207}\text{Bi}$  и  ${}^{207}\text{Bi}^{3+}$  в сыворотке (ФБС) в соотношении 1:1.

В другом случае наночастицы гексаферрита стронция, покрытые диоксидом кремния ( $\text{SHF@SiO}_2$ ), модифицировали аminosилановым аппретом (АПТЭС), а затем бифункциональным производным лиганда **58** при взаимодействии карбоксильной группы **58** с аминогруппой на поверхности наночастиц (Схема 18).

**Схема 18**



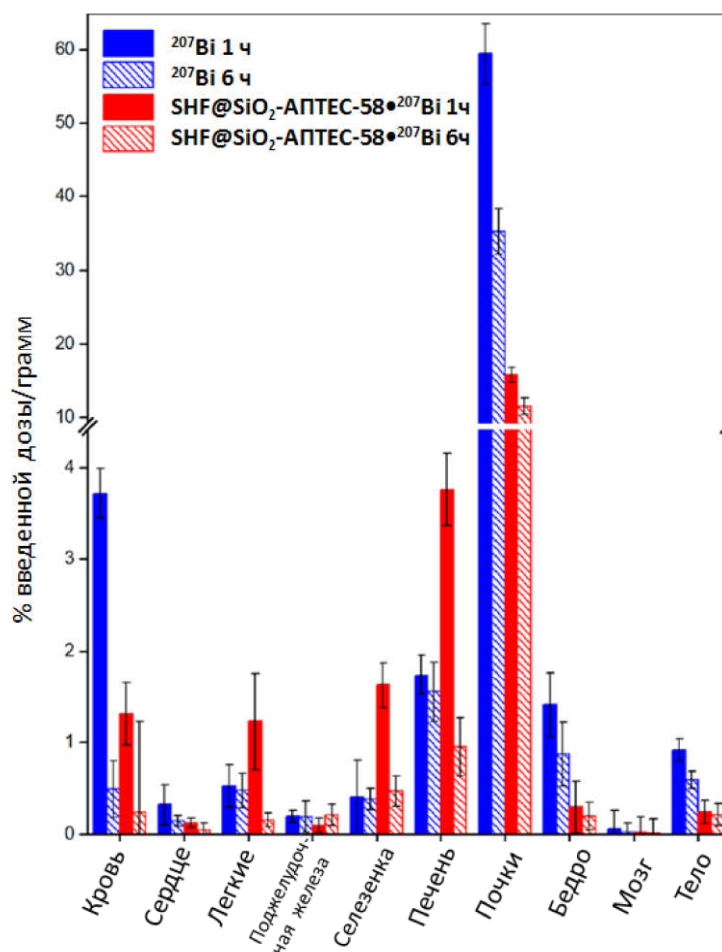
Затем модифицированные наночастицы SHF@SiO<sub>2</sub> были помечены радионуклидом <sup>207</sup>Bi с выходом мечения до 99,8%. Была исследована устойчивость комплексов висмута с конъюгатами в избытке ФБС. Как показано на рисунке 41, [<sup>207</sup>Bi]Bi<sup>3+</sup> остается связанным в комплексе - выход радиоактивного мечения после 24 часов инкубации составляет 85%.



**Рисунок 41** – Кинетическая стабильность SHF@SiO<sub>2</sub>-АПТЕС-58•<sup>207</sup>Bi и <sup>207</sup>Bi<sup>3+</sup> в сыворотке (ФБС) в соотношении 1:1.

Более того, стабильность этого комплекса *in vivo* была доказана анализом профилей биораспределения. Анализ биораспределения радиоактивно меченых функциональных наночастиц SHF@SiO<sub>2</sub> показал, что они в основном накапливались в легких, селезенке и печени уже через 1 ч после инъекции. При этом через 6 часов произошло значительное снижение радиоактивности в этих органах (Рисунок 42). По результатам гамма-спектропии в теле мыши значительных количеств радиоактивности зафиксировано не было. Можно отметить, что SHF@SiO<sub>2</sub>-АПТЕС-58•<sup>207</sup>Bi выводится через почки, но в то же время радиоактивно меченый конъюгат накапливается в легких, селезенке и печени, что характерно для наночастиц.





**Рисунок 42** – Биораспределение соединений, меченных  $^{207}\text{Bi}$ , в различных органах организма лабораторных мышей через 1 и 6 ч после инъекции.

На основании полученных результатов и того факта, что высвобожденные катионы висмута должны иметь профиль биораспределения, аналогичный тому, который демонстрирует холостой раствор  $^{207}\text{Bi}^{3+}$ , был сделан вывод, что конъюгат наночастиц SHF@SiO<sub>2</sub> и лиганда **58** с радионуклидом  $^{207}\text{Bi}^{3+}$  стабилен *in vivo*. Таким образом, биоконъюгаты гексаферрита стронция с бифункциональным производным **58** перспективны для будущих исследований в качестве новой платформы для комбинированных радиофармпрепаратов.

#### 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  были зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 400, Bruker Avance 300 и Varian Inova 400. Химические сдвиги для ядер  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  определены с точностью 0.01 м.д. относительно остаточных сигналов растворителя и пересчитаны к внутреннему стандарту (ТМС). Значения констант спин-спинового взаимодействия определяли с точностью 0.1 Гц. В качестве растворителей использовались  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  и двумерные спектры приведены в приложении (Рисунки П1-П175).

Масс-спектры с ионизацией электрораспылением (ИЭР) были получены с использованием масс-спектрометра Shimadzu LCMS-2020 High Performance Liquid Chromatograph Mass Spectrometer с квадрупольным детектором, температурой линии десольватации/термического блока 250/400°C и напряжением ионизации 4,5 кВ. Оптимальная скорость потока составляла 0,4 мл/мин. Для снятия спектров использовались растворы исследуемых соединений в метаноле, ацетонитриле и воде с концентрацией  $5 \cdot 10^{-5}$  М.

Масс-спектры МАЛДИ были получены с использованием масс-спектрометра MALDI-TOF MS Shimadzu AXIMA Confidence в режиме рефлектрона с  $\alpha$ -цианогидроксикоричной кислотой в качестве матрицы в 10-кратном избытке.

Температуры плавления измеряли в капиллярах на приборе Mel-temp II.

Элементный анализ был проведен на анализаторе Carlo Erba 1108 в лаборатории микроанализа ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН.

ИК-спектры были сняты на Фурье спектрометре «Tensor 37» (Bruker).

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> производства фирмы «Macherey-Nagel» и TLC Aluminium oxide 60 F<sub>254</sub>, neutral производства фирмы «Merck».

Колоночная хроматография осуществлялась с использованием силикагеля Silicagel 60 с размером частиц 40-63 мкм и нейтрального оксида алюминия Brockmann I с размером частиц 50-200 мкм производства фирмы «Acros Organics» с использованием флеш-хроматографа Biotage Isolera Prime.

Аналитическая высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) осуществлялась с использованием хроматографа Dionex Ultimate 3000 UHPLC и аналитической колонки Диасфер-С18, 110 Å, 7 мкм, 4.6 × 250 мм, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Использовался метод с градиентом бинарной подвижной фазы (H<sub>2</sub>O и MeCN с добавлением 0,1% ТФУ для H<sub>2</sub>O).

Монокристаллы соединений **13**, **13•Cu<sup>2+</sup>**, **13•Pb<sup>2+</sup>**, **14•Ni<sup>2+</sup>**, **14•Zn<sup>2+</sup>**, **14•Pb<sup>2+</sup>**, **18•Cu<sup>2+</sup>**, **21•Cu<sup>2+</sup>** были получены из водных растворов при медленном испарении растворителя при комнатной температуре. Рентгенодифракционные исследования монокристаллов проводили на автоматических дифрактометрах Bruker Apex DUO и Bruker SMART APEX II (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор). Интегрирование интенсивностей проводилось с использованием программы SAINT, полуэмпирический учёт поглощения и коррекция систематических ошибок — с использованием программы SADABS по интенсивностям эквивалентных отражений. Структуры расшифрованы методом сопряженного пространства, реализованном в программе SHELXT и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2_{hkl}$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов в программе SHELXL. Для визуализации использовались программы SHELXT и Mercury.

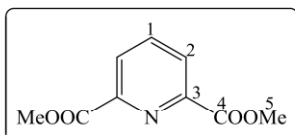
Потенциометрическое титрование проводили с использованием автотитратора 848 Titrino Plus, оснащенного автобюреткой емкостью 5 мл, комбинированным стеклянным электродом Metrohm и титровальным сосудом с водяной рубашкой при температуре 25,0 ± 0,1 °С. Во всех экспериментах пропускали поток азота через титровальный сосуд. Исходные растворы лигандов готовили с использованием деионизированной воды. Потенциометрическое титрование проводили в 16-20 мл раствора, содержащего 0,001 М лиганда, 0,005–0,009 М HClO<sub>4</sub> и 0,1М KNO<sub>3</sub> для определения констант протонирования лиганда сначала в отсутствие ионов металлов, а затем в присутствии ионов металлов. В качестве титранта использовали 9÷11·10<sup>-2</sup> М раствор NaOH. Титрование проводили в интервале рН 2,5÷11, значение э.д.с. электрода измерялось после добавления порций по 0,03 мл стандартного раствора NaOH, равновесие считали

установленным, если изменение потенциала составляло  $\Delta E < 0,2$  мВ/мин. Константы протонирования лиганда были рассчитаны с использованием программы Hyperquad2003. Затем, используя константы протонирования лигандов и известные значения констант гидролиза катионов, определяли константы устойчивости комплексов.

Устойчивость комплексов в сыворотке крови измеряли при смешении растворов комплексов с 9-кратным избытком фетальной бычьей сыворотки (HyClone) и инкубировали при 37°C, затем в фиксированные моменты времени отбирали аликвоты этого раствора и осаждали белковую фракцию избытком этанола/метанола, охлаждали до 2–4°C, центрифугировали и отделяли надосадочную жидкость. Содержание радиоактивности в супернатанте устанавливали с помощью гамма-спектрометрии. Активность супернатанта сравнивали с активностью исходных образцов и рассчитывали фракцию, связанную с белками. Для комплексов в каждом случае супернатант анализировали методами ТСХ и автордиографии: в каждом случае  $R_f$  радиоактивного соединения в супернатанте имел тот же  $R_f$ , что и соответствующий комплекс.

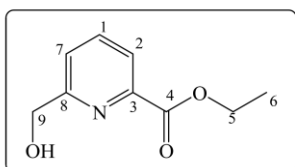
Исходные реагенты 2,6-пиридиндикарбоновая кислота, этилендиамин, триэтилентетрамин, тетраэтиленпентамин, этиловый эфир бромуксусной кислоты, *трет*-бутиловый эфир бромуксусной кислоты, 2-бромацетамид, 2-(гидроксиметил)пиридин, 2,6-пиридиндиметанол, янтарный ангидрид, триэтилфосфит, параформальдегид, бромотриметилсилан, боргидрид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, соляная кислота, серная кислота, коллидин, оксид хрома, оксид селена, аммиак водный, тионилхлорид, хелидамовая кислота, палладий на угле, растворители (ацетонитрил, ацетон, этанол, метанол, хлороформ, хлористый метилен, диэтиловый эфир, толуол, диоксан) являются коммерчески доступными и использовались без дополнительной очистки.

## 2,6-Диметилвый эфир пиридиндикарбоновой кислоты (1)



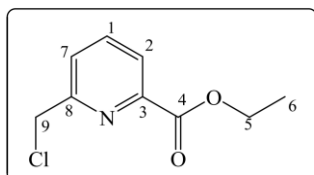
2,6-Пиридиндикарбоновую кислоту (10 г, 59.837 моль) в тионилхлориде (65 мл) кипятили при перемешивании 10 часов. Избыток  $\text{SOCl}_2$  упаривали в вакууме. К остатку добавляли при охлаждении метанол (80 мл) и кипятили 30 мин при перемешивании. После охлаждения реакционной смеси выпавший осадок отфильтровывали. Получено белое кристаллическое вещество массой 10.531 г. Выход 90%.  $T_{\text{пл}} = 120-124$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д. J/Гц): 4.04 (с, 6Н, Н(5)), 8.04 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.8$ ), 8.32 (д, 2Н, Н(2)),  $J=7.8$ ). Лит. [160].

## 2-Гидоксиметил-6-этиловый эфир пиридиндикарбоновой кислоты (2)



К раствору диэфира **1** (2 г, 10.246 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 мл) и этаноле (100 мл) добавили боргидрид натрия (398 мг, 10.246 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч. К реакционной смеси добавили концентрированный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (носитель -  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент - этилацетат/ $\text{EtOH}$ ). Получено белое кристаллическое вещество массой 1.215 г. Выход 65 %.  $T_{\text{пл}} = 157-158$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.44 (т, 3Н, Н(6),  $J=7.1$ ), 4.46 (кв, 2Н, Н(5),  $J=7.1$ ), 4.87 (с, 2Н, Н(9)), 7.50 (д, 1Н, Н(7),  $J=7.6$ ), 7.85 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.7$ ), 8.02 (д, 1Н, Н(2),  $J=7.6$ ). Лит. [161].

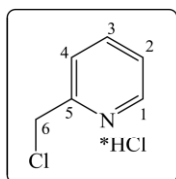
## 2-Хлорметил-6-этиловый эфир пиридиндикарбоновой кислоты (3)



К раствору эфира **2** (1.215 г, 6.705 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавили  $\text{SOCl}_2$  (3 мл), реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 час. Растворитель упаривали в вакууме, остаток заливали раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено желтое масло, кристаллизующееся при комнатной температуре, массой 1.284 г. Выход 96%.  $T_{\text{пл}} = 145-146$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.43 (т, 3Н, Н(6),  $J=7.1$ ), 4.47 (кв, 2Н, Н(5),

$J=7.1$ ), 4.79 (с, 2Н, Н(9)), 7.72 (д, 1Н, Н(7),  $J=7.7$ ), 7.89 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.7$ ), 8.05 (д, 1Н, Н(2),  $J=7.7$ ). Лит. [161].

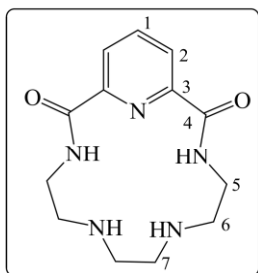
## 2-(Хлорметил)пиридин гидрохлорид (4)



К 2-(гидроксиметил)пиридину (1.77 мл, 18.326 ммоль) на ледяной бане при перемешивании по каплям добавляли  $\text{SOCl}_2$  (65 мл). Реакционную смесь кипятили 3 часа и оставляли на ночь при комнатной температуре. В полученную смесь добавляли толуол,

выпавший осадок отфильтровали. Получено коричневое твердое вещество массой 2.950 г. Выход 98%.  $T_{\text{пл}} = 166-173$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 5.23 (с, 2Н, Н(6)), 7.94 (т, 1Н, Н(2),  $J=5.6$ ), 8.11 (д, 1Н, Н(4),  $J=8.1$ ), 8.49 (т, 1Н, Н(3),  $J=7.5$ ), 8.78 (д, 1Н, Н(1),  $J=4.6$ ). Лит. [162].

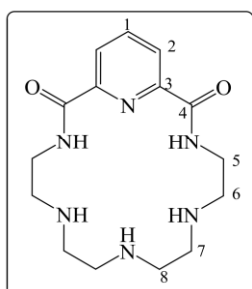
## 3,6,9,12,18-Пентаазабицикло[12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-2,13-дион (5)



Растворяли эфир **1** (1 г, 5.128 ммоль) в метаноле (50 мл) и триэтилентетрамин (764 мкл, 5.128 ммоль) в метаноле (50 мл) и одновременно приливали к метанолу (100 мл). Реакционную смесь выдерживали 8 дней при комнатной температуре при перемешивании. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт

очищали с помощью перекристаллизации из ацетонитрила. Получено белое кристаллическое вещество массой 939 мг. Выход 66%.  $T_{\text{пл}} = 211-213$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.86 (с, 4Н, Н(7)), 2.97 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.4$ ), 3.51 (кв, 4Н, Н(5),  $J=5.4$ ), 8.02 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.6$ ), 8.25 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.6$ ), 9.13 (с.уш., 2Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 38.83 (C-5), 47.43 (C-6), 49.58 (C-7), 123.61 (C-2), 139.10 (C-1), 148.43 (C-3), 162.84 (C-4). Лит. [163].

## 3,6,9,12,15,21-Гексаазабицикло[15.3.1]геникоза-1(21),17,19-триен-2,16-дион (6)



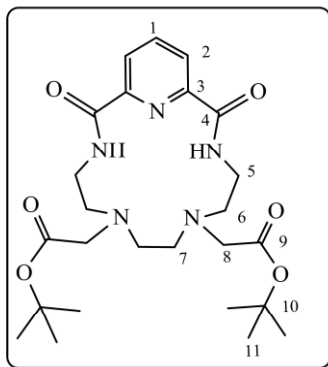
Продукт получали аналогично **5** с использованием эфира **1** (1 г, 5.128 ммоль) и тетраэтиленпентамина (1154 мкл, 5.128 ммоль). Получено белое кристаллическое вещество массой 953 мг. Выход 58%.  $T_{\text{пл}} = 140-142$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400

МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J$  /Гц): 2.79 (м, 4Н, Н(8),  $J=5.1$ ), 2.88 (т, 4Н, Н(7),  $J=5.4$ ), 2.92 (т, 4Н, Н(6)),  $J=5.1$ ), 3.65 (кв, 4Н, Н(5),  $J=5.4$ ), 8.01 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.6$ ), 8.35 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.6$ ), 8.60 (с.уш., 2Н, NHCO). Лит. [163].

*Общая методика алкилирования макроциклов  
с получением соединений 7-14*

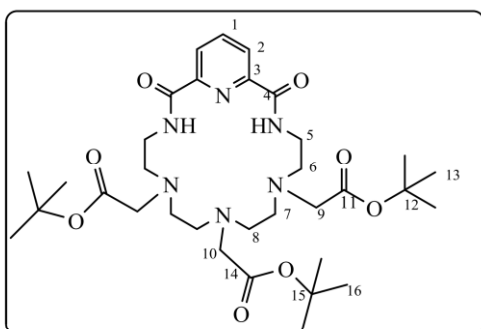
К смеси макроцикла **5** или **6** и  $K_2CO_3$  в ацетонитриле добавляли *трет*-бутиловый эфир бромуксусной кислоты, хлорид **3**, **4** или 2-бромацетамид (2-4 экв) и реакционную смесь кипятили в течение 30-40 часов. Окончание реакции определяли методом ТСХ. Растворитель упаривали в вакууме, продукт экстрагировали  $CHCl_3$  (**7-12**) или ледяным этанолом из сухого остатка (**13**, **14**) и очищали колоночной хроматографией (носитель -  $Al_2O_3$ , элюент - ЭА/MeOH для **9**, **10**; носитель -  $Al_2O_3$ , элюент -  $CHCl_3$ /MeOH для **11**, **12**; носитель -  $SiO_2$ , элюент - ЭА/MeOH для **13**).

**Ди-трет-бутиловый эфир 2,13-диоксо-3,6,9,12,18-пентаазабицикло [12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-N(6),N(9)-диуксусной кислоты (7)**



Соединение **7** получено с использованием **5** (326 мг, 1.176 ммоль), *трет*-бутилового эфира бромуксусной кислоты (360 мкл, 2.47 ммоль) и  $K_2CO_3$  (683 мг, 4.94 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Получено желтое масло (583 мг, 98%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400МГц,  $\delta$ , м.д.): 1.40 (с, 18Н, Н(11)), 2.93 (с, 4Н, Н(7)), 3.03 (с.уш., 4Н, Н(6)), 3.27 (с, 4Н, Н(8)), 3.50 (с.уш., 4Н, Н(5)), 8.00 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.6$ ), 8.23 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.3$ ), 9.07 (с.уш., 2Н, NHCO). Лит. [138].

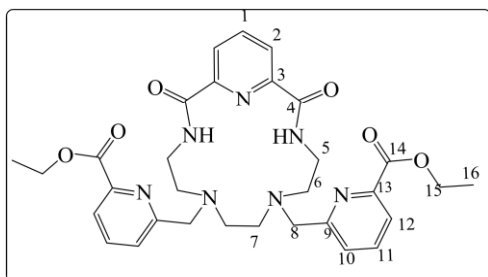
**Три-трет-бутиловый эфир 2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21-гекаазабицикло [15.3.1]геникоса-1(21),17,19-триен-N(6),N(9),N(12)-триуксусной кислоты (8)**



Соединение **8** получено с использованием **6** (200 мг, 0.624 ммоль), *трет*-бутилового эфира бромуксусной кислоты (300 мкл, 2.056 ммоль) и  $K_2CO_3$  (568 мг, 4.112 ммоль) в ацетонитриле (40

мл). Получено желтое масло (402 мг, 97%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400МГц,  $\delta$ , м.д.): 1.38 (с, 9Н, Н(16)), 1.38 (с, 18Н, Н(13)), 2.77-2.81 (м, 12Н, Н(6,7,8)), 3.23(с, 2Н, Н(10)), 3.32 (с, 4Н, Н(9)), 3.51 (с.уш., 4Н, Н(5)), 7.95 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.9$ ), 8.27 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.9$ ), 8.84 (с.уш., 2Н,  $\text{NHCO}$ ). Лит. [138].

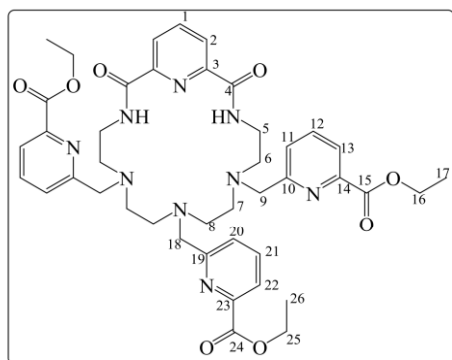
**Диэтил 6,6'-(2,13-диоксо-3,6,9,12,18-пентаазабицикло[12.3.1]октадека-1(18),14,16- триен-6,9-диил)бис(метилен)дипиколинат (9)**



Соединение **9** получено с использованием **5** (250 мг, 0.902 ммоль), **3** (378 мг, 1.893 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (523 мг, 3.786 ммоль) в ацетонитриле (25 мл). Получено желтое масло (337 мг, 62%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400МГц,  $\delta$ , м.д.): 1.35 (т, 6Н,

Н(16),  $J=7.0$ ), 2.65 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.4$ ), 2.75 (с, 4Н, Н(7)), 3.40 (с.уш, 4Н, Н(5)), 3.78 (с, 4Н, Н(8)), 4.35 (кв, 4Н, Н(15),  $J=7.0$ ), 7.39 (т, 2Н, Н(11),  $J=8.0$ ), 7.54 (д, 2Н, Н(10),  $J=8.0$ ), 7.76 (д, 2Н, Н(12),  $J=7.6$ ), 8.05 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.6$ ), 8.23 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.6$ ), 9.12 (с.уш., 2Н,  $\text{NHCO}$ ). Лит. [138].

**Диэтил 6,6',6''-(2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21гексаазабицикло[15.3.1]-геникоса-1(21),17,19- триен-6,9,12-триил)трис(этилен)трипиколинат (10)**

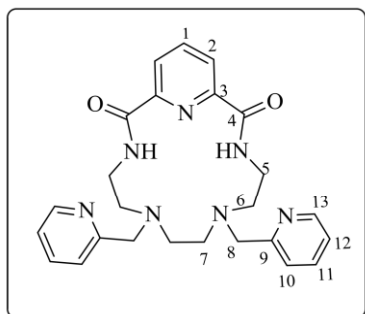


Соединение **10** получено с использованием **6** (200 мг, 0.624 ммоль), **3** (498 мг, 2.497 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (517 мг, 3.745 ммоль) в ацетонитриле (25 мл).

Получено желтое масло (275 мг, 54%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.37 (т, 9Н, Н(17, 26),  $J=7.1$ ), 2.69 (с.уш., 4Н, Н(6)), 2.74 (с.уш., 4Н, Н(7)), 2.86 (с.уш., 4Н, Н(8)), 3.55 (с.уш., 4Н, Н(5)), 3.80 (с, 4Н, Н(9)), 3.84 (с, 2Н, Н(18)), 4.38-4.41 (м, 6Н, Н(16, 25)), 7.39-7.45 (м, 3Н, Н(12,20)), 7.52 (д, 2Н, Н(11),  $J=8.1$ ), 7.57 (т, 1Н, Н(21),  $J=7.8$ ), 7.83 (д, 2Н, Н(13),  $J=7.6$ ), 7.89 (д, 1Н, Н(22),  $J=7.6$ ), 8.06 (т, 1Н, Н(1),  $J=8.1$ ), 8.33 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.8$ ), 8.70 (с.уш., 2Н,  $\text{NHCO}$ ). Лит. [138].

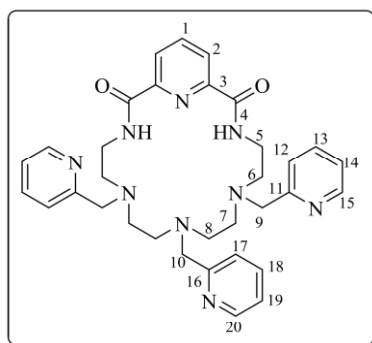


**N(6),N(9)-Ди(2-метилпиридин)-3,6,9,12,18 пентаазабицикло[12.3.1]-октадека-1(17),14(18),15-триен-2,13-дион (11)**



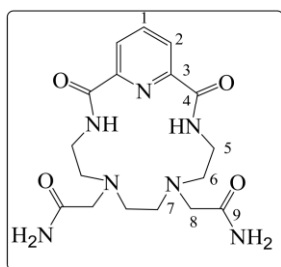
Соединение **11** получено с использованием **5** (200 мг, 0.721 ммоль), **4** (296 мг, 1.803 ммоль) и  $K_2CO_3$  (997 мг, 7.212 ммоль) в ацетонитриле (18 мл). Получено желтое масло (301 мг, 91%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.61 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.5$ ), 2.71 (с, 4Н, Н(7)), 3.45 (кв, 4Н, Н(5),  $J=5.1$ ), 3.71 (с, 4Н, Н(8)), 7.01 (т, 2Н, Н(12),  $J=6.4$ ), 7.32 (т, 2Н, Н(11),  $J=7.9$ ), 7.38 (д, 2Н, Н(10),  $J=7.7$ ), 8.07 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.7$ ), 8.28 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.7$ ), 8.37 (д, 2Н, Н(13),  $J=4.4$ ), 9.52 (с.уш., 2Н, NH). Лит. [138].

**N(6),N(9),N(12) - Три(2-метилпиридин) - 3,6,9,12,15,21-гекаазабицикло [15.3.1]геникоса-1(21),17,19-триен-2,16-дион (12)**



Соединение **12** получено с использованием **6** (250 мг, 0.781 ммоль), **4** (384 мг, 2.342 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1293 мг, 9.369 ммоль) в ацетонитриле (40 мл). Получено желтое масло (380 мг, 82%). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.66 (с.уш., 4Н, Н(6)), 2.75 (с.уш., 4Н, Н(8)), 2.89 (с.уш., 4Н, Н(7)), 3.50 (с.уш., 4Н, Н(5)), 3.73 (с, 2Н, Н(10)), 3.76 (с, 4Н, Н(9)), 7.03 (т, 3Н, Н(14),  $J=6.3$ ), 7.24 (с.уш., 3Н, Н(12)), 7.36–7.39 (м, 3Н, Н(13)), 8.05 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.8$ ), 8.34 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.8$ ), 8.39 (д, 2Н, Н(15),  $J=4.0$ ), 8.96 (с.уш., 2Н, NH). Лит. [138].

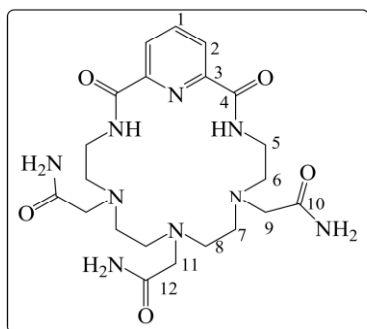
**2-[9-(карбамоилметил)-2,13-диоксо-3,6,9,12,18-пентаазабицикло [12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-6-ил] ацетамид (13)**



Соединение **13** получено с использованием **5** (204 мг, 0.736 ммоль), 2-бромацетамида (207 мг, 1.501 ммоль),  $K_2CO_3$  (406 мг, 2.943 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Продукт получен в виде белого порошка массой 174 мг. Выход 59%.  $T_{пл} = 212-214$  °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.69 (с, 4Н, Н(7)), 2.84 (с.уш., 4Н, Н(6)), 3.18 (с, 4Н, Н(8)), 3.42 (с.уш., 4Н, Н(5)),

8.09 (м, 3H, H(1,2)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 37.03 (C-5), 54.13 (C-6), 55.44 (C-8), 56.68 (C-7), 124.26 (C-2), 140.33 (C-1), 147.52 (C-3), 165.12 (C-4), 177.89 (C-9). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 391.2, найдено 392.3  $[\text{MH}]^+$ , 414.25  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): C, 50.88; H, 6.36; N, 23.40,  $\text{C}_{14}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_{10}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C, 50.99; H, 6.54; N, 24.49.

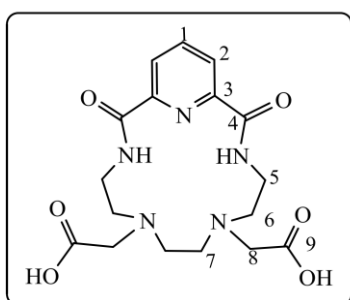
**2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21-гексаазабицикло[15.3.1]геникоса-1(21),17,19-триен-N(6),N(9),N(12)-триацетамид (14)**



Соединение **14** получено с использованием **6** (150 мг, 0.468 ммоль), 2-бромацетамида (194 мг, 1.405 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (388 мг, 2.809 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Продукт очищали с помощью перекристаллизации из смеси метанола, диэтилового эфира и этилацетата и получали белый порошок массой 160 мг. Выход 65%.  $T_{\text{пл}}$

=  $140\text{--}143^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 2.63 (с.уш., 8H, H(7,8)), 2.77 (т, 4H, H(6),  $J=5.0$ ), 3.04 (с, 2H, H(11)), 3.22 (с, 4H, H(9)), 3.52 (т, 4H, H(5),  $J=5.4$ ), 8.16-8.21 (м, 3H, H(1,2)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 37.72 (C-5), 54.25 (C-6, C-7, C-8), 56.50 (C-9, C-11), 124.84 (C-2), 139.90 (C-1), 147.67 (C-3), 165.34 (C-4). ИК-спектр (KBr),  $\text{н/см}^{-1}$ : 3329 (NH), 1653 (амид I), 1538 (амид II). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 491.3, найдено 492.3  $[\text{MH}]^+$ . Найдено (%): C, 47.80; H, 7.07; N, 23.80,  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_5\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C, 47.81; H, 7.07; N, 23.89.

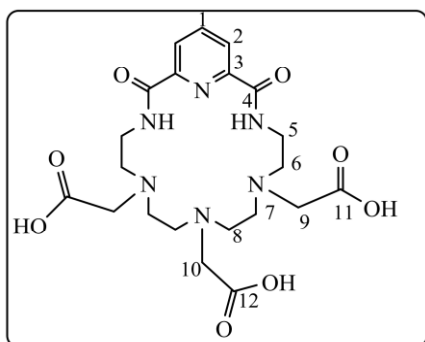
**2,13-диоксо-3,6,9,12,18-пентаазабицикло[12.3.1]октадека-1(17),14(18),15-триен-N(6),N(9)-диуксусная кислота (15)**



К краун-эфиру **7** (253 мг, 0.5 ммоль) добавляли воду (20 мл) и кипятили 11 часов. Растворитель упаривали в вакууме, и продукт очищали перекристаллизацией из метанола. Получено твердое бежевое вещество массой 181 мг (92%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.96 (с, 4H, H(7)), 3.02 (с.уш., 4H, H(6)),

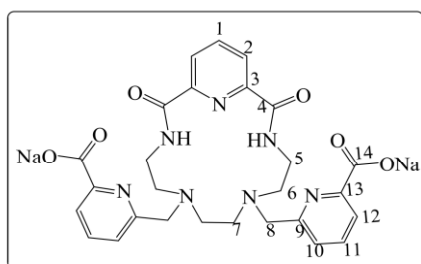
3.42 (м, 8H, H(5,8)), 8.11 (д, 2H, H(2),  $J=7.0$ ), 8.16 (т, 1H, H(1),  $J=6.6$ ), 9.15 (т, 2H, NHCO,  $J=3.5$ ). Лит. [138].

**2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21-гекаазабицикло[15.3.1]геникоса-1(21),17,19-триен-  
N(6),N(9),N(12)-триуксусная кислота (16)**



Продукт получали аналогично **15** с использованием краун-эфира **8** (200 мг, 0.302 ммоль) и воды (20 мл). Получено твердое бежевое вещество массой 125 мг (84%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ , 25°C, 400МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.83 (с.уш., 4H, H(6)), 3.03 (с.уш., 4H, H(7)), 3.25 (с.уш., 4H, H(8)), 3.37 (м, 8H, H(5,9)), 3.65 (с, 2H, H(10)), 8.15 (м, 3H, H(1,2)), 9.66 (с.уш., 2H, NHCO). Лит. [138].

**Натрий 6,6'-(2,13-диоксо-3,6,9,12,18-пентаазабицикло[12.3.1]октадека-  
1(18),14,16- триен-6,9-диил)бис(метилен)дипиколинат (17)**

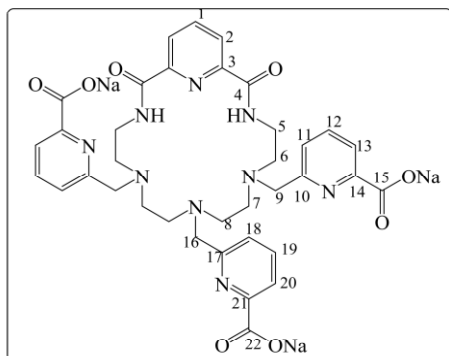


К раствору краун-эфира **9** (118 мг, 0.205 ммоль) в метаноле (6 мл) добавили 1М NaOH (410 мкл, 0.410 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 25 часов. Растворитель упарили в вакууме. Получено бежевое кристаллическое вещество массой 121 мг. Выход 100%.  $T_{\text{пл}} = 261-264$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 2.58 (с.уш., 4H, H(6)), 2.72 (с, 4H, H(7)), 3.27 (с.уш., 4H, H(5)), 3.61 (с, 4H, H(8)), 7.22 (т, 2H, H(11),  $J=5.7$ ), 7.34 (д, 2H, H(10),  $J=5.4$ ), 7.43 (д, 2H, H(12),  $J=7.6$ ), 8.12 (д, 2H, H(2),  $J=8.3$ ), 8.15 (т, 1H, H(1),  $J=6.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 36.07 (C-5), 51.68 (C-6), 53.92 (C-7), 58.68 (C-8), 121.90 (C-12), 124.12 (C-2), 125.25 (C-10), 137.37 (C-11), 140.68 (C-1), 146.87 (C-3), 152.69 (C-13), 159.44 (C-9), 164.23 (C-4), 172.71 (C-14). ИК-спектр (KBr),  $\text{н/см}^{-1}$ : 3331 (NH), 2959-2832 ( $\text{CH}_2$ ); 1685 (амид I); 1581 ( $\text{COO}^-$ ); 1526 (амид II); 1380 ( $\text{COO}^-$ ). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 591.2; найдено 592.3  $[\text{MH}^+]^+$ , 570.3  $[\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+]^+$ , 548.4  $[\text{M}-2\text{Na}^++3\text{H}^+]^+$ . Найдено (%): C, 50.21; H, 5.06; N, 15.24.  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{Na}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C, 50.23; H, 5.15; N, 15.19.

Натрий

6,6',6''-(2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21-гексаазабицикло[15.3.1]

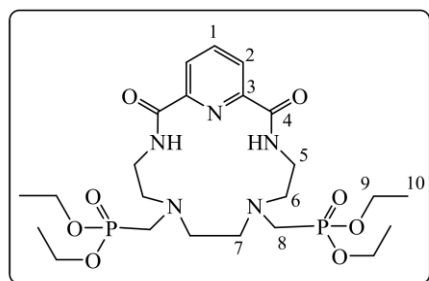
геникоса1(21),17,19-триен-6,9,12-триил)трис(метилен)трипиколинат (18)



Продукт получали аналогично **17** с использованием краун-эфира **10** (131 мг, 0.171 ммоль), метанола (5 мл), 1М NaOH (512 мкл, 0.512 ммоль). Получено бежевое кристаллическое вещество массой 144 мг. Выход 100%.  $T_{пл} = 275^{\circ}\text{C}$  (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 500МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.54 (с.уш., 8Н, Н(7,8)), 2.69 (с.уш., 4Н, Н(6)), 3.44 (с.уш., 4Н, Н(5)),

3.64 (с, 6Н, Н(9,16)), 6.91 (д, 1Н, Н(18),  $J=7.6$ ), 7.28 (д, 2Н, Н(11),  $J=7.6$ ), 7.43 (т, 2Н, Н(12),  $J=7.6$ ), 7.47 (т, 1Н, Н(19),  $J=7.6$ ), 7.53 (д, 2Н, Н(13),  $J=7.3$ ), 7.71 (д, 1Н, Н(20),  $J=7.6$ ), 8.07 (с.уш., 2Н, Н(2)), 8.09 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 400МГц,  $\delta$ , м.д.): 37.53 (C-5), 51.57 (C-7, C-8), 53.90 (C-6), 59.14 (C-9), 64.09 (C-16), 122.23 (C-13), 122.29 (C-20), 124.82 (C-2), 125.38 (C-11), 125.41 (C-18), 137.77 (C-19), 137.95 (C-12), 140.07 (C-1), 147.73 (C-3), 152.76 (C-21), 152.81 (C-14), 158.12 (C-10), 158.97 (C-17), 165.10 (C-4), 172.61 (C-15), 173.14 (C-22). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 791.2; найдено 792.3  $[\text{MH}]^+$ , 770.3  $[\text{M-Na}^+ + 2\text{H}^+]^+$ , 748.3  $[\text{M} - 2\text{Na}^+ + 3\text{H}^+]^+$ , 726.3  $[\text{M} - 3\text{Na}^+ + 4\text{H}^+]^+$ . Найдено (%): С, 51.47; Н, 5.04; N, 14.89.  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_9\text{Na}_3\text{O}_8 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 51.12; Н, 5.01; N, 14.91.

**Тетраэтил ((2,13-диоксо-3,6,9,12-тетрааза-1(2,6)-пиридинациклотридекафан-6,9-диил)бис(метилен)бис(фосфонат) (19)**

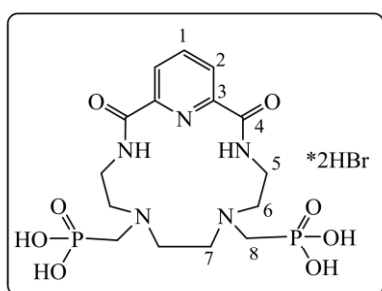


К амину **5** (50 мг, 0.180 ммоль) добавляли параформальдегид (14 мг, 0.451 ммоль) и триэтилфосфит (156 мкл, 0.901 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов. Избыток триэтилфосфита

упаривали в вакууме, продукт растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и несколько раз промывали водой. Дихлорметан упаривали и получали продукт в виде прозрачного масла массой 65 мг. Выход 62%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 300 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.17 (т, 12Н, Н(10),  $J=7.1$ ), 2.94 (д, 4Н, Н(8),  $J=9.4$ ), 3.05 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.3$ ), 3.08

(с, 4Н, Н(7)), 3.54 (кв, 8Н, Н(5),  $J=5.3$ ), 4.00 (кв, 8Н, Н(9),  $J=7.3$ ), 8.01 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.5$ ), 8.22 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.5$ ), 8.96 (с.уш., 2Н, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400МГц,  $\delta$ , м.д.): 16.31 (C-10), 36.21 (C-5), 45.75-47.23 (C-8), 52.77 (C-6), 54.14 (C-7), 61.57 (C-9), 123.55 (C-2), 139.24 (C-1), 148.25 (C-3), 163.09 (C-4). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 25.52. Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 577.2; найдено 578.9  $[\text{MH}]^+$ , 600.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): С, 47.04; Н, 7.14; N, 11.87.  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 47.10; Н, 7.22; N, 11.94.

**((2,13-диоксо-3,6,9,12-тетрааза-1(2,6)-пиридинациклотридекафан-6,9-диил)бис(метилен)бис(фосфоновая кислота) (20)**

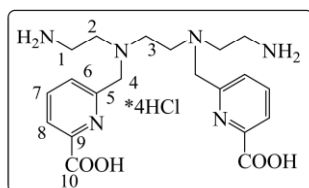


Соединение **18** (63 мг, 0.109 ммоль) растворили в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и добавили бромотриметилсилан (216 мкл, 1.635 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3 дня, затем упарили в вакууме. Добавили MeOH (6 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) и перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Получено белое кристаллическое вещество массой 70 мг. Выход 97 %.  $T_{\text{пл}} = 60-62$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.15 (д, 4Н, Н(8),  $J=12.1$ ), 3.44 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.1$ ), 3.52 (с, 4Н, Н(7)), 3.69 (кв, 4Н, Н(5),  $J=5.1$ ), 8.01 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.4$ ), 8.06 (т, 1Н, Н(1),  $J=6.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 35.49 (C-5), 48.88-50.33 (C-8), 54.01 (C-7), 55.48 (C-6), 124.46 (C-2), 140.32 (C-1), 147.88 (C-3), 166.47 (C-4). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 13.30. Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ ; вычислено 465.1; найдено 464.6  $[\text{M}-\text{H}]^-$ . Найдено (%): С, 27.12; Н, 4.66; N, 10.54.  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_8\text{P}_2 \cdot 2\text{HBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 27.17; Н, 4.71; N, 10.56.

*Общая методика гидролиза макроциклов **9-12**  
с получением соединений **21-24***

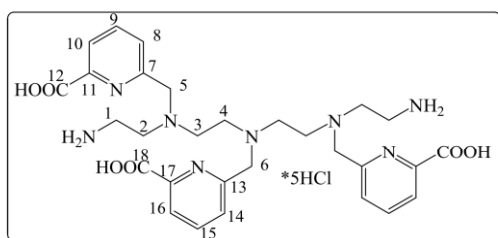
Соединения **9-12** (0.644 ммоль) растворяли в 4М HCl (20-30 мл) и кипятили в течение 35 часов. Растворитель упаривали в вакууме, продукт перекристаллизовывали из смеси метанола, ацетонитрила, этилацетата, затем отфильтровывали.

**6,6'-(Этан-1,2-диилбис((2-аминоэтил)азандиил))бис(метилен)-дипиколиновая кислота (21)**



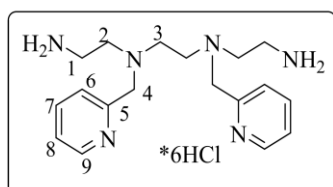
Получен бежевый порошок (297 мг, 75%).  $T_{пл} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.25 (т, 4Н, Н(1),  $J=4.8$ ), 3.29 (т, 4Н, Н(2),  $J=5.1$ ), 3.41 (с, 4Н, Н(3)), 4.30 (с, 4Н, Н(4)), 7.64 (т, 2Н, Н(7),  $J=4.8$ ), 8.02 (д, 4Н, Н(6,8),  $J=3.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 35.49 (C-1), 50.49 (C-3), 52.21 (C-2), 56.81 (C-4), 125.54 (C-8), 127.99 (C-7), 140.84 (C-6), 146.94 (C-9), 153.30 (C-5), 166.52 (C-10). ИК-спектр (KBr),  $\text{н/см}^{-1}$ : 3066 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2961 ( $\text{NH}_2$ ); 1690 (CO). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 416.2; найдено 417.1  $[\text{MH}]^+$ , 439.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): С, 39.01; Н, 6.30; N, 13.55.  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 4\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 38.97; Н, 6.21; N, 13.63.

**6,6',6''-((2-Аминоэтил)азанедиил)трис(метилен)трипиколиновая кислота (22)**



Получен бежевый порошок (408 мг, 75%).  $T_{пл} = 159\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.96 (т, 4Н, Н(2),  $J=5.4$ ), 3.07-3.10 (с.уш., 8Н, Н(1,3)), 3.50 (т, 4Н, Н(4),  $J=5.4$ ), 3.81 (с, 4Н, Н(5)), 4.39 (с, 2Н, Н(6)), 7.55 (д, 2Н, Н(8),  $J=7.6$ ), 7.59 (д, 1Н, Н(14),  $J=7.6$ ), 7.84 (д, 2Н, Н(10),  $J=7.3$ ), 7.93 (т, 2Н, Н(9),  $J=7.6$ ), 8.00 (т, 1Н, Н(15),  $J=7.6$ ), 8.06 (д, 1Н, Н(16),  $J=7.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 36.30 (C-1), 49.07 (C-3), 51.39 (C-4), 52.19 (C-2), 56.70 (C-5), 57.06 (C-6), 125.17 (C-10), 126.22 (C-16), 127.89 (C-8), 129.18 (C-14), 140.27 (C-15), 141.39 (C-9), 146.29 (C-12), 147.29 (C-18), 150.09 (C-13), 155.44 (C-7), 165.64 (C-11), 166.49 (C-17). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 594.3; найдено 595.6  $[\text{MH}]^+$ . Найдено (%): С, 41.23; Н, 5.84; N, 13.19.  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_6 \cdot 5\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 41.02; Н, 6.05; N, 13.20.

**N1,N1'-(Этан-1,2-диил)бис(N1-(пиридин-2-илметил)этан-1,2-диамин) (23)**

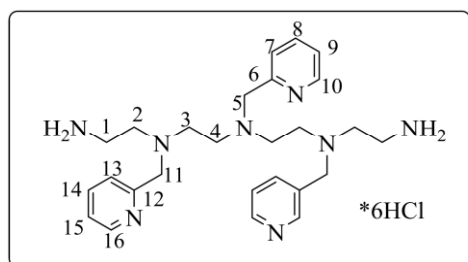


Продукт получен в виде коричневого масла (282 мг, 73%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.79 (с, 4Н, Н(3)), 2.89 (т, 4Н, Н(1),  $J=6.3$ ), 3.07 (т, 4Н, Н(2),

$J=6.6$ ), 4.10 (с, 4Н, Н(4)), 7.85 (т, 2Н, Н(8),  $J=3.9$ ), 7.87 (с.уш., 2Н, Н(6)), 8.40 (т, 2Н, Н(7),  $J=7.8$ ), 8.57 (д, 2Н, Н(9),  $J=5.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 36.52 (C-2), 50.03 (C-3), 51.03 (C-1), 54.92 (C-4), 126.10 (C-8), 126.56 (C-6), 141.58 (C-9), 146.64(C-7), 152.81 (C-5). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 328.2; найдено 329.1  $[\text{MH}]^+$ , 165.1  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ . Найдено (%): С, 36.15; Н, 6.75; N, 13.97.  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_6 \cdot 6\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 35.96; Н, 6.71; N, 13.98.

**N1-(2-Аминоэтил)-N2-(((2-аминоэтил)(пиридин-2-илметил)амино)метил)-**

**N1,N2-бис(пиридин-2-илметил)этан-1,2-диамин (24).** Продукт получен в виде



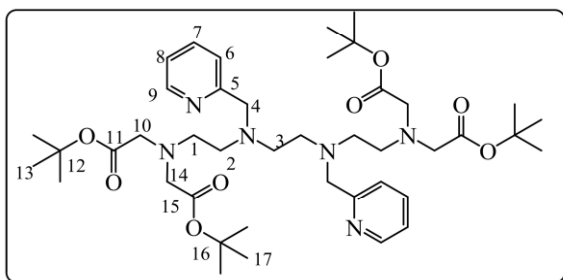
коричневого масла (347 мг, 79%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.88 (т, 4Н, Н(2),  $J=6.3$ ), 2.99 (т, 4Н, Н(3),  $J=6.6$ ), 3.08 (т, 4Н, Н(1),  $J=6.3$ ), 3.37 (т, 4Н, Н(4),  $J=7.4$ ), 4.11 (с, 4Н, Н(11)), 4.41 (с, 2Н, Н(5)), 7.45 (д, 2Н, Н(13),

$J=7.8$ ), 7.87-7.92 (м, 5Н, Н(7,8,9,15)), 8.33 (д, 1Н, Н(10),  $J=4.7$ ), 8.45 (т, 2Н, Н(14),  $J=7.8$ ), 8.59 (д, 2Н, Н(16),  $J=5.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 36.29 (C-1), 48.11 (C-3), 50.61 (C-2), 51.40 (C-4), 54.42 (C-11), 56.48 (C-5), 125.22 (C-7), 126.30 (C-13), 126.84 (C-9, C-15), 140.53 (C-8), 141.34 (C-16), 147.17 (C-14), 147.72 (C-10), 152.37 (C-6, C-12). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 462.3; найдено 463.6  $[\text{MH}]^+$ , 232.2  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ . Найдено (%): С, 45.80; Н, 6.56; N, 16.40.  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_8 \cdot 6\text{HCl}$ . Вычислено (%): С, 45.87; Н, 6.51; N, 16.44.

*Общая методика алкилирования аминов 23, 24  
с получением соединений 25-28*

К раствору гидрохлорида **23** или **24** в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до  $\text{pH}>7$ , затем растворитель упаривали в вакууме. Амин экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  из сухого остатка. Растворитель упаривали в вакууме. Затем амин **23** или **24** (0.175 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.397 ммоль) растворяли в безводном  $\text{MeCN}$  (20 мл) и добавляли *трет*-бутиловый эфир бромуксусной кислоты или 2-бромацетамид (0.698 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 20-30 часов. Растворитель упаривали в вакууме.

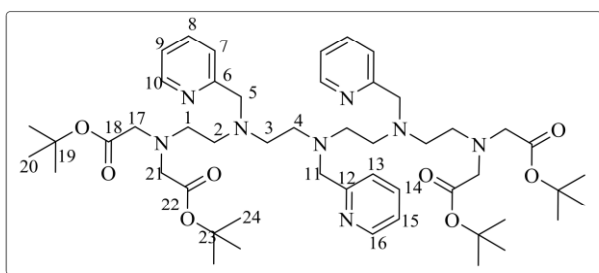
**Ди-трет-бутил-2,11-бис(2-трет-бутоксипропан-2-ил)-5,8-бис(пиридин-2-илметил)- 2,5,8,11-тетраазадодекан-1,12-дикарбоксилат (25).** Продукт



экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  из сухого остатка и растворитель упаривали в вакууме. Продукт получали в виде коричневого масла массой 131 мг (73%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.41 (с, 36H,

H(13,17)), 2.62 (т, 4H, H(2),  $J=6.7$ ), 2.65 (с, 4H, H(3)), 2.80 (т, 4H, H(1),  $J=6.4$ ), 3.38 (с, 8H, H(10,14)), 3.74 (с, 4H, H(4)), 7.10 (т, 2H, H(8),  $J=5.0$ ), 7.40 (д, 2H, H(6),  $J=7.7$ ), 7.58 (т, 2H, H(7),  $J=7.6$ ), 8.46 (д, 2H, H(9),  $J=4.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 28.11 (C-14, C-17), 52.17 (C-1), 52.85 (C-3), 53.45 (C-2), 56.07 (C-10, C-14), 61.02 (C-4), 80.72 (C-12, C-16), 121.66 (C-8), 122.71 (C-6), 136.22 (C-7), 148.79 (C-9), 160.19 (C-5), 170.57 (C-11). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 784.5; найдено 785.5  $[\text{MH}]^+$ , 807.6  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): C, 51.54; H, 6.94; N, 8.25.  $\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot 2\text{CHCl}_3$ . Вычислено (%): C, 51.62; H, 6.89; N, 8.21.

**Ди-трет-бутил-2,14-бис(2-(трет-бутоксипропан-2-ил)-5,8,11-трис(пиридин-2-илметил)- 2,5,8,11,14-пентаазапентадекан-1,15-дикарбоксилат (26).** Продукт



экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  из сухого остатка и растворитель упаривали в вакууме. Продукт получали в виде коричневого масла массой 128 мг (71%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ):

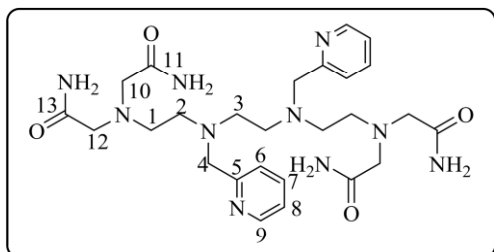
1.39 (с, 36H, H(20,24)), 2.60-2.62 (м, 12H, H(2, 3, 4)), 2.78 (т, 4H, H(1),  $J=6.4$ ), 3.36 (с, 8H, H(17,21)), 3.72 (с, 6H, H(5,11)), 7.08 (т, 3H, H(9,15),  $J=6.7$ ), 7.34-7.38 (м, 3H, H(7,13)), 7.55 (т, 3H, H(8,14),  $J=7.3$ ), 8.46 (д, 3H, H(10,16),  $J=4.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 28.08 (C-20, C-24), 52.01 (C-1), 52.81 (C-3, C-4), 53.35 (C-2), 56.02 (C-17, C-21), 60.84 (C-5, C-11), 80.74 (C-19, C-23), 121.73 (C-9, C-15), 122.77 (C-7, C-13), 136.26 (C-8, C-14), 148.78 (C-10, C-16), 159.92 (C-6, C-12), 170.53 (C-18, C-22). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 918.6; найдено 920.2



$[\text{MH}]^+$ , 942.5  $[\text{M}+\text{Na}^+]^+$ . Найдено (%): С, 58.91; Н, 7.19; N, 10.87.  $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_8 \cdot \text{CHCl}_3$ . Вычислено (%): С, 58.98; Н, 7.67; N, 10.79.

**2,11-Бис(2-амино-2-оксоэтил)-5,8-бис(пиридин-2-илметил)-2,5,8,11-**

**тетраазадодекан-1,12-дикарбоксамид (27).** Продукт экстрагировали холодным

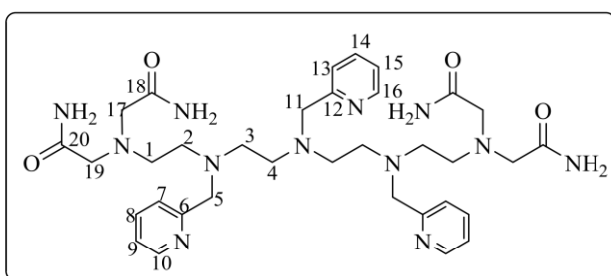


EtOH из сухого остатка и растворитель упаривали в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из смеси метанола и Et<sub>2</sub>O, затем отфильтровали с получением желтого твердого вещества массой 80 мг (52

%).  $T_{\text{пл}} = 60-62$  °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 25°C, 400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 2.58 (с.уш., 12H, H(1,2,3)), 3.13 (с, 8H, H(10,12)), 3.66 (с, 4H, H(4)), 7.31 (т, 2H, H(8), J=5.9), 7.35 (д, 2H, H(6), J=7.4), 7.77 (т, 2H, H(7), J=7.4), 8.37 (д, 2H, H(9), J=3.5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 25°C, 400 МГц, δ, м.д.): 50.75 (C-1), 51.65 (C-3), 52.36 (C-2), 57.82 (C-10, C-12), 59.84 (C-4), 123.31 (C-8), 124.67 (C-6), 138.07 (C-7), 148.26 (C-9), 156.81 (C-5), 176.58 (C-11, C-13). Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 556.3; найдено 557.6  $[\text{MH}]^+$ , 579.6  $[\text{M}+\text{Na}^+]^+$ . Найдено (%): С, 37.88; Н, 5.10; N, 15.67.  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_{10}\text{O}_4 \cdot 2\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 37.91; Н, 5.23; N, 15.79.

**2,14-Бис(2-амино-2-оксоэтил)-5,8,11-трис(пиридин-2-илметил)-2,5,8,11,14-**

**пентаазапентадекан-1,15-дикарбоксамид (28).** Продукт экстрагировали



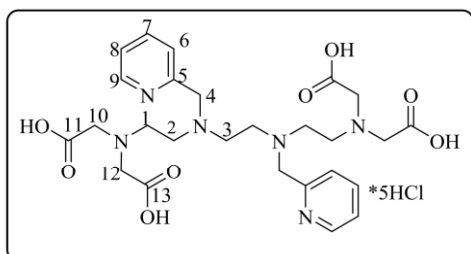
холодным EtOH из сухого остатка и растворитель упаривали в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из смеси метанола и Et<sub>2</sub>O, затем отфильтровали с получением желтого

твердого вещества массой 88 мг (50%).  $T_{\text{пл}} = 65-67$  °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 25°C, 400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 2.55 (с.уш., 16H, H(1,2,3,4)), 3.05 (с, 4H, H(17)), 3.10 (с, 4H, H(19)), 3.64 (с, 6H, H(5,11)), 7.29-7.36 (м, 6H, H(7, 9, 13, 15)), 7.76 (т, 3H, H(8, 14), J=7.0), 8.37 (с.уш., 3H, H(10,16)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 25°C, 400 МГц, δ, м.д.): 50.74 (C-3, C-4), 51.73 (C-1), 51.98 (C-2), 58.05 (C-17), 58.89 (C-19), 59.67 (C-5, C-11), 123.32 (C-9, C-15), 124.68 (C-7, C-13), 138.10 (C-8, C-14), 148.27 (C-10, C-16),

156.69 (C-6, C-12), 177.85 (C-19), 179.08 (C-17). Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 690.4; найдено 713.8 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>. Найдено (%): C, 43.15; H, 5.49; N, 16.70. C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>12</sub>O<sub>4</sub> · 2K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub>O. Вычислено (%): C, 43.10; H, 5.43; N, 16.75.

**2,11-Бис(карбоксиметил)-5,8-бис(пиридин-2-илметил)-2,5,8,11-**

**тетраазадодекан-1,12-дикарбоновая кислота (29).** К раствору соединения **25** (84

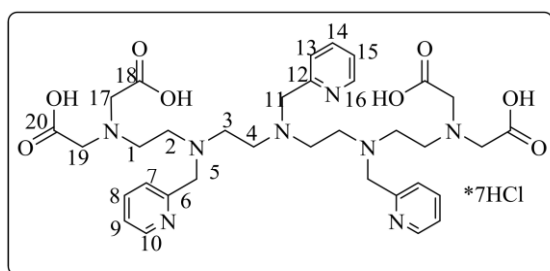


мг, 0.107 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли раствор 4 М HCl (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель упаривали в вакууме и получали продукт в виде бежевого порошка массой 80 мг

(100%). T<sub>пл</sub> = 57-59 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 25°С, 400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 2.78 (с, 4H, H(3)), 3.03 (т, 4H, H(2), J=5.0), 3.42 (т, 4H, H(1), J=5.0), 3.83 (с, 8H, H(10,12)), 4.11 (с, 4H, H(4)), 7.91-7.93 (м, 4H, H(6,8)), 8.45 (т, 2H, H(7), J=7.5), 8.67 (д, 2H, H(9), J=4.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 25°С, 400 МГц, δ, м.д.): 49.01 (C-2), 50.12 (C-3), 52.80 (C-1), 54.71 (C-4), 55.03 (C-10), 126.56 (C-6), 127.09 (C-8), 141.73 (C-9), 147.20 (C-7), 151.54 (C-5), 168.66 (C-11, C-13). Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 560.3; найдено 561.5 [MH]<sup>+</sup>, 583.5 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>. Найдено (%): C, 42.04; H, 5.50; N, 11.36. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> · 5HCl. Вычислено (%): C, 42.03; H, 5.56; N, 11.31.

**2,14-Бис(карбоксиметил)-5,8,11-трис(пиридин-2-илметил)-2,5,8,11,14-**

**пентаазапентадекан-1,15-дикарбоновая кислота (30).** К раствору соединения

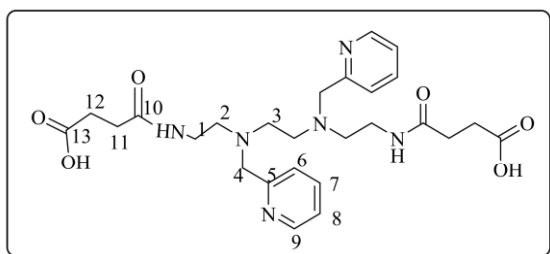


**26** (92 мг, 0.100 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли раствор 4 М HCl (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель упаривали в вакууме и продукт перекристаллизовывали из

смеси метанола, ацетонитрила, этилацетата, затем отфильтровывали с получением бежевого порошка массой 92 мг (90%). T<sub>пл</sub> = 95-97 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 25°С, 400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 2.95-3.01 (м, 4H, H(2,3)), 3.29 (т, 4H, H(4), J=6.3), 3.45 (т, 4H, H(1), J=5.9), 3.92 (с, 8H, H(17,19)), 4.09 (с, 4H, H(5)), 4.34 (с, 2H, H(11)), 7.55 (т, 2H, H(9), J=7.4), 7.84-7.89 (м, 5H, H(7,13,15,16)), 8.02 (т, 1H, H(14),

$J=8.2$ ), 8.40 (т, 2Н, Н(8),  $J=7.8$ ), 8.58 (д, 2Н, Н(10),  $J=5.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 48.63 (C-2, C-3), 51.37 (C-4), 52.47 (C-1), 54.56 (C-5), 55.84 (C-17, C-19), 56.16 (C-11), 125.90 (C-13), 126.40 (C-7), 126.99 (C-9, C-15), 142.03 (C-10, C-16), 146.43 (C-14), 146.89 (C-8), 151.70 (C-6, C-12), 169.10 (C-18, C-20). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 694.3; найдено 695.6  $[\text{MH}]^+$ , 717.6  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): С, 38.50; Н, 5.81; N, 10.68.  $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_8 \cdot 7\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 38.58; Н, 5.90; N, 10.59.

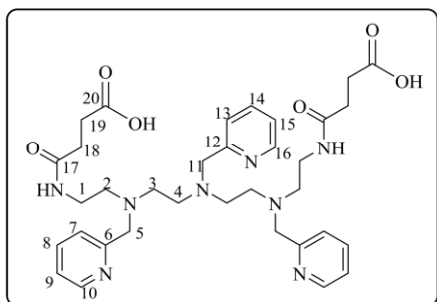
**3-({2-[(2-{[2-(3-карбоксивпропанамидо)этил][(пиридин-2-ил)метил]амино}этил][(пиридин-2-ил)метил]амино}этил) карбамоил)пропионовая кислота (31).** К раствору гидрохлорида **23** в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до  $\text{pH}>7$ , затем



растворитель упаривали в вакууме. Амин экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  из сухого остатка. Растворитель упаривали в вакууме. Затем амин **23** (44 мг, 0.134 ммоль) растворяли в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) и добавляли раствор

янтарного ангидрида (27 мг, 0.268 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель упаривали в вакууме и продукт несколько раз промывали ацетоном с получением желтого масла массой 52 мг (73%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.34 (д, 4Н, Н(12),  $J=5.9$ ), 2.37 (д, 4Н, Н(11),  $J=5.1$ ), 3.00 (т, 4Н, Н(2),  $J=4.7$ ), 3.20 (с, 4Н, Н(3)), 3.38 (т, 4Н, Н(1),  $J=5.5$ ), 4.20 (с, 4Н, Н(4)), 7.50 (т, 2Н, Н(8),  $J=4.3$ ), 7.54 (д, 2Н, Н(6),  $J=7.8$ ), 7.99 (т, 2Н, Н(7),  $J=7.8$ ), 8.47 (д, 2Н, Н(9),  $J=4.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 31.28 (C-11, C-12), 35.44 (C-1), 49.82 (C-3), 53.42 (C-2), 56.66 (C-4), 124.69 (C-8), 125.16 (C-6), 140.59 (C-7), 146.99 (C-9), 152.15 (C-5), 176.00 (C-13), 179.34 (C-10). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 528.3; найдено 529.5  $[\text{MH}]^+$ , 265.3  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ . Найдено (%): С, 59.01; Н, 6.95; N, 15.92.  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6$ . Вычислено (%): С, 59.08; Н, 6.86; N, 15.90.

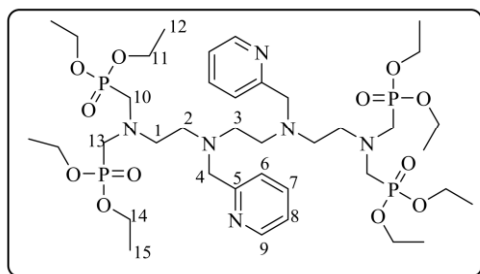
**3-{{2-((2-{{2-{{2-(3-карбоксивпропанамидо)пиридин}}(пиридин-2-ил)метил}амино}этил}}(пиридин-2-ил)метил}амино}этил}}(пиридин-2-ил)метил}амино}этил}карбамоил}пропионовая кислота (32).** Соединение получали аналогично



**31** с использованием соединения **24** (68 мг, 0.147 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) и раствора янтарного ангидрида (29 мг, 0.294 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Продукт получали в виде желтого масла массой 54 мг (55%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.31 (д, 4Н, Н(18),  $J=6.3$ ), 2.36 (д, 4Н, Н(19),  $J=6.3$ ), 3.04 (т, 4Н, Н(4),  $J=5.1$ ), 3.09 (т, 4Н, Н(2),  $J=4.7$ ), 3.25 (т, 4Н, Н(3),  $J=6.3$ ), 3.37 (т, 4Н, Н(1),  $J=4.7$ ), 3.92 (с, 2Н, Н(11)), 4.25 (с, 4Н, Н(5)), 7.39 (м, 4Н, Н(9,13,15)), 7.45 (т, 2Н, Н(7),  $J=9.0$ ), 7.86 (т, 2Н, Н(8),  $J=7.4$ ), 7.91 (т, 1Н, Н(14),  $J=7.8$ ), 8.36 (д, 2Н, Н(16),  $J=4.7$ ), 8.39 (д, 1Н, Н(10),  $J=4.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 30.84 (С-18, С-19), 34.96 (С-1), 49.44 (С-4), 50.30 (С-3), 53.94 (С-2), 56.99 (С-5, С-11), 124.95 (С-7, С-9, С-13, С-15), 139.81 (С-14), 140.39 (С-8), 147.84 (С-10, С-16), 150.29 (С-6), 153.33 (С-12), 176.21 (С-17), 178.79 (С-20). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 662.4; найдено 663.3  $[\text{MH}]^+$ , 685.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): С, 61.66; Н, 7.07; N, 16.92.  $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_6$ . Вычислено (%): С, 61.61; Н, 7.00; N, 16.91.

**Диэтил [12-(диэтоксифосфорил)-2,11-бис[(диэтоксифосфорил)метил]-5,8-бис[(пиридин-2-ил) метил]-2,5,8,11-тетраазадодекан-1-ил]фосфонат (33).** К

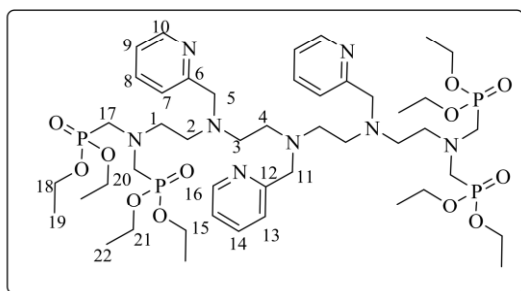


раствору гидрохлорида **23** в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до  $\text{pH}>7$ , затем растворитель упаривали в вакууме. Амин экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  из сухого остатка. Растворитель упаривали в вакууме. Затем к амину **23** (48 мг,

0.146 ммоль) добавляли параформальдегид (22 мг, 0.731 ммоль) и триэтилфосфит (252 мкл, 1.461 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 часов. Избыток триэтилфосфита упаривали в вакууме, продукт растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и несколько раз промывали водой. Дихлорметан упаривали и получали

продукт в виде желтого масла массой 79 мг (53%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.26 (т, 24H, H(12,15),  $J=7.0$ ), 2.66 (с.уш., 8H, H(1,3)), 2.91 (т, 4H, H(2),  $J=4.7$ ), 3.09 (д, 8H, H(10,13),  $J=8.6$ ), 3.76 (с, 4H, H(4)), 4.06 (кв, 16H, H(11,14),  $J=7.0$ ), 7.10 (т, 2H, H(8),  $J=6.3$ ), 7.40 (д, 2H, H(6),  $J=7.0$ ), 7.59 (т, 2H, H(7),  $J=6.3$ ), 8.47 (с.уш., 2H, H(9)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 16.43 (C-12, C-15), 49.76 (C-1), 51.25 (C-10, C-13), 52.91 (C-3), 54.49 (C-2), 60.64 (C-4), 61.79 (C-11, C-14), 121.77 (C-8), 122.87 (C-6), 136.27 (C-7), 148.78 (C-9). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $25^\circ\text{C}$ , 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 24.94 (P). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 928.4; найдено 929.8  $[\text{MH}]^+$ , 951.8  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): C, 46.14; H, 7.30; N, 8.25.  $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{P}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Вычислено (%): C, 46.20; H, 7.36; N, 8.29.

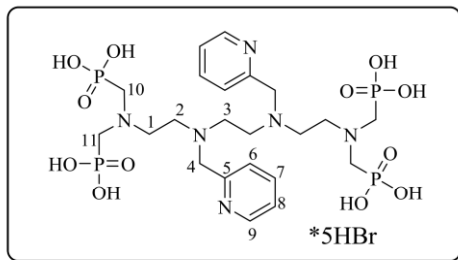
**Диэтил [15-( диэтоксифосфорил)-2,14-бис[(диэтоксифосфорил)метил]-5,8,11-трис[(пиридин-2-ил)метил]-2,5,8,11,14-пентаазапентадекан-1-ил]фосфонат**



**(34).** Соединение получали аналогично **33** с использованием соединения **24** (50 мг, 0.108 ммоль), параформальдегида (20 мг, 0.649 ммоль) и триэтилфосфита (223 мкл, 1.297 ммоль). Продукт получали в виде желтого

масла массой 64 мг (50%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.26 (т, 24H, H(19,22),  $J=6.3$ ), 2.65 (с.уш., 4H, H(3)), 2.72 (с.уш., 8H, H(2,4)), 2.93 (с.уш., 4H, H(1)), 3.09 (д, 8H, H(17,20),  $J=9.0$ ), 3.79 (с, 6H, H(5,11)), 4.08 (кв, 16H, H(18,21),  $J=6.6$ ), 7.13 (с.уш., 3H, H(19,15)), 7.40 (д, 3H, H(7,13),  $J=7.4$ ), 7.59 (т, 3H, H(8,14),  $J=6.6$ ), 8.46 (с.уш., 3H, H(10,16)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 16.45 (C-19, C-22), 49.75 (C-3), 51.30 (C-17, C-20), 52.42 (C-2), 52.71 (C-4), 54.24 (C-1), 60.21 (C-5), 61.84 (C-18, C-21), 63.55 (C-11), 121.97 (C-9, C-15), 123.12 (C-7, C-13), 136.42 (C-8, C-14), 148.80 (C-10, C-16). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $25^\circ\text{C}$ , 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 24.93 (P). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 1062.5; найдено 1063.9  $[\text{MH}]^+$ , 1095.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): C, 47.75; H, 7.00; N, 9.51.  $\text{C}_{46}\text{H}_{82}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{P}_4 \cdot 1.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Вычислено (%): C, 47.92; H, 7.20; N, 9.41.

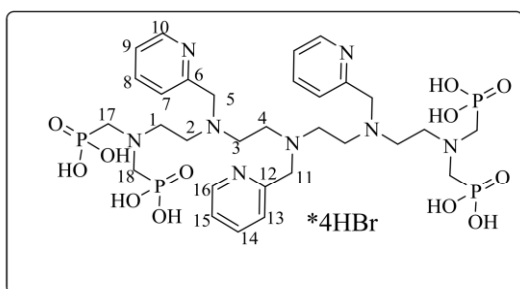
**[12-фосфоно-2,11-бис(фосфонометил)-5,8-бис[(пиридин-2-ил)метил]-2,5,8,11-тетраазадодекан-1-ил]фосфоновая кислота (35)**



Фосфонат **33** (45 мг, 0.048 ммоль) растворили в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) и добавили бромотриметилсилан (447 мкл, 3.391 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 24 ч, затем упарили в вакууме. Добавили  $\text{MeOH}$  (4 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$

(2 мл) и перемешивали еще 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Получен коричневый порошок массой 46 мг. Выход 84 %.  $T_{\text{пл}} = 60-62$  °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 2.70 (с, 4H, H (3)), 2.99 (с.уш., 4H, H(2)), 3.39 (д, 8H, H(10,11),  $J=12.1$ ), 3.60 (с.уш., 4H, H(1)), 4.02 (с, 4H, H(4)), 7.74 (д, 2H, H(6),  $J=7.4$ ), 7.82 (т, 2H, H(8),  $J=5.5$ ), 8.34 (т, 2H, H(7),  $J=6.6$ ), 8.57 (д, 2H, H(9),  $J=3.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 49.06 (C-2), 49.69 (C-3), 51.64 (C-10, C-11), 53.43 (C-1), 54.71 (C-4), 126.49 (C-8), 127.36 (C-6), 142.01 (C-9), 146.88 (C-7), 151.25 (C-5). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 7.74 (P). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ ; вычислено 704.2; найдено 704.0  $[\text{M}]^-$ . Найдено (%): C, 23.41; H, 4.40; N, 7.40.  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{P}_4 \cdot 5\text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C, 23.44; H, 4.20; N, 7.46.

**[15-фосфоно-2,14-бис(фосфонометил)-5,8,11-трис[(пиридин-2-ил)метил]-2,5,8,11,14-пентаазапентадекан-1-ил]фосфоновая кислота (36)**

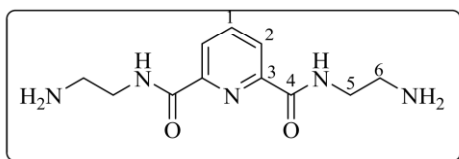


Соединение получали аналогично **35** с использованием соединения **34** (114 мг, 0.107 ммоль), бромотриметилсилана (991 мкл, 7.506 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). Продукт перекристаллизовывали из метанола и

получали в виде коричневого порошка массой 100 мг (77%).  $T_{\text{пл}} = 130$  °C (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 2.95 (с.уш., 4H, H (3)), 3.08 (с.уш., 4H, H(2)), 3.27 (с.уш., 4H, H(4)), 3.48 (д, 8H, H(17,18),  $J=10.9$ ), 3.63 (с.уш., 4H, H(1)), 4.09 (с, 4H, H(5)), 4.33 (с, 2H, H(11)), 7.90 (с.уш., 6H, H(7,9,13,15)), 8.43 (т, 3H, H(8,14),  $J=7.5$ ), 8.64 (с.уш., 3H, H(10,16)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 300

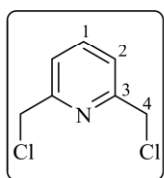
МГц,  $\delta$ , м.д.): 48.24 (C-3), 48.86 (C-2), 51.49 (C-17, C-18), 52.42 (C-1), 54.13 (C-4), 54.81 (C-5, C-11), 126.59 (C-7, C-13), 127.67 (C-9, C-15), 142.13 (C-10, C-16), 147.21 (C-8, C-14), 151.20 (C-6, C-12). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 7.36 (P). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z; вычислено 838.3; найдено 838.2 [M]. Найдено (%): С, 29.64; Н, 4.71; N, 9.30.  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{P}_4 \cdot 4\text{HBr} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 29.62; Н, 4.97; N, 9.21.

### **$\text{N}^2, \text{N}^6$ -Бис(2-аминоэтил)пиридин-2,6-дикарбоксамин (37).**



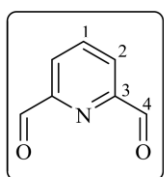
К раствору диметилового эфира 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты **1** (200 мг, 1.025 ммоль) в метаноле (15 мл) при комнатной температуре добавили этилендиамин (2.463 г, 40.984 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 19 часов при комнатной температуре. Затем кипятили 1 час в атмосфере аргона и избыток этилендиамина и растворитель упарили. Получено желтое масло массой 257 мг. Выход 100%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д. J/Гц): 2.79 (т, 4Н, Н(6),  $J=6.1$ ), 3.43 (т, 4Н, Н(5),  $J=6.1$ ), 8.08 (м, 3Н, Н(1,2)). Лит. [164–166].

### **2,6-ди(хлорметил)пиридин (38)**



К 2,6-пиридиндиметанолу (255 мг, 1.833 ммоль) добавили  $\text{SOCl}_2$  (4 мл) и перемешивали при 50°C 4 часа. По окончании к реакционной массе добавили раствор  $\text{NaOH}$ . Продукт экстрагировали хлороформом. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт получен в виде белого кристаллического вещества массой 301 мг. Выход 93%.  $T_{\text{пл}} = 73-78$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400МГц,  $\delta$  м.д., J/Гц): 4.68 (с, 4Н, Н(4)), 7.44 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.9$ ), 7.78 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.7$ ). Лит. [167].

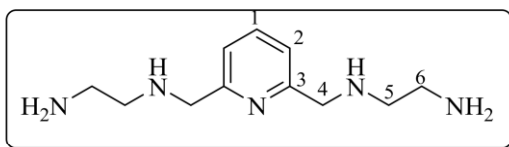
### **Пиридин-2,6-дикарбальдегид (39)**



К 2,6-пиридиндиметанолу (600 мг, 4.312 ммоль) в диоксане (15 мл) добавили  $\text{SeO}_2$  (692 мг, 6.236 ммоль). Реакционную массу кипятили 24 часа, затем отфильтровали от Se, упарили фильтрат и экстрагировали продукт дихлорметаном. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт получен в виде бежевого кристаллического вещества массой

560 мг. Выход 96%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$  м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.09 (т, 1Н, Н(1),  $J=8.3$ ), 8.18 (д, 2Н, Н(2),  $J=8.1$ ), 10.18 (с, 2Н, Н(4)). Лит. [168].

**$\text{N}^2, \text{N}^6$ -(Пиридин-2,6-диилбис(метилен))бис(этан-1,2-диамин) (40)**

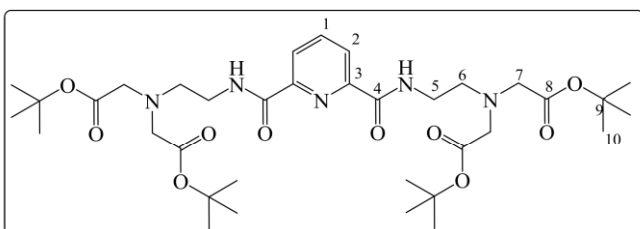


Метод а): К дихлориду **38** (200 мг, 1.136 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) добавили этилендиамин (2.732 г, 45.455 ммоль) при

комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 4 дня при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме. Добавили 1М раствор NaOH (2.28 мл), метанол и диэтиловый эфир в реакционную смесь. Выпавший осадок отфильтровали, фильтрат упарили в вакууме. Получен продукт в виде коричневого масла массой 220 мг. Выход 87%.

Метод б): К раствору этилендиамина (44 г, 0.740 ммоль) в метаноле (2 мл) добавили раствор диальдегида **39** (50 мг, 0.370 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем добавили порциями  $\text{NaBH}_4$  (182 мг, 4.810 ммоль) на льду, и реакционную смесь перемешивали 12 ч. Растворитель упаривали в вакууме, продукт многократно экстрагировали хлороформом из сухого остатка. Получен продукт в виде коричневого масла массой 80 мг. Выход 97%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$  м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.60 (т, 4Н, Н(6),  $J=6.0$ ), 2.66 (кв, 4Н, Н(5),  $J=6.0$ ), 3.76 (с, 4Н, Н(4)), 7.25 (д, 2Н, Н(2),  $J=8.0$ ), 7.74 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.6$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$  м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.72 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.4$ ), 2.82 (т, 4Н, Н(5),  $J=5.4$ ), 3.89 (с, 4Н, Н(4)), 7.16 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.6$ ), 7.59 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$  м.д.): 41.62 (С-6), 52.13 (С-5), 54.95 (С-4), 120.36 (С-2), 136.82 (С-1), 159.32 (С-3). Лит. [169].

**Тетра-трет-бутил-2,2',2'',2'''-((((пиридин-2,6-дикарбонил)бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))бис(азантриил))тетраацетат (41)**

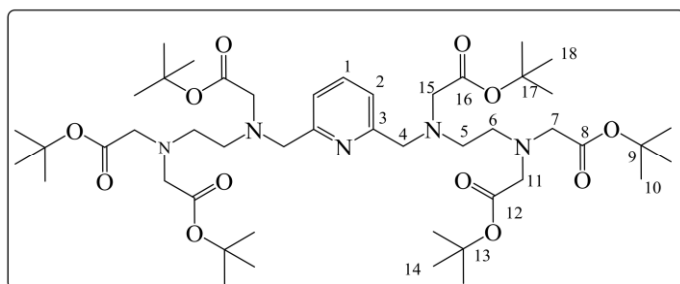


Растворяли амин **37** (170 мг, 0.676 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), добавляли к смеси  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (748 мг, 5.412 ммоль) и прикапывали *трет-*



бутиловый эфир бромуксусной кислоты (414 мкл, 2.841 ммоль). Реакционную смесь кипятили 24 часа. Продукт экстрагировали хлороформом из воды. Получено желтое масло массой 464 мг. Выход 97%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 1.43 (с, 36H, H(10)), 3.01 (с.уш., 4H, H(6)), 3.52 (с, 8H, H(7)), 3.58 (кв, 4H, H(5),  $J=5.8$ ), 7.98 (т, 1H, H(1),  $J=7.7$ ), 8.29 (д, 2H, H(2),  $J=7.7$ ), 8.91 (с.уш., 2H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 28.10 (C-10), 37.54 (C-5), 53.52 (C-6), 56.05 (C-7), 81.21 (C-9), 124.41 (C-2), 138.49 (C-1), 148.88 (C-3), 163.84 (C-4), 170.87 (C-8). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 707.4; найдено 708.5  $[\text{MH}]^+$ , 730.5  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): C, 59.44; H, 8.14; N, 9.90.  $\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_{10}$ . Вычислено (%): C, 59.39; H, 8.12; N, 9.89.

**Тетра-*трет*-бутил-2,2',2'',2'''-((((пиридин-2,6-диилбис(метилден))бис((2-*трет*-бутокси)-2-оксоэтил) азандиил))бис(этан-2,1-диил))бис(азантриил))тетраацетат (42)**

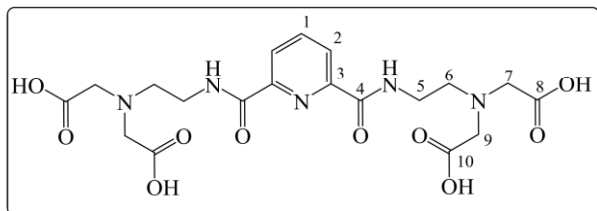


Растворяли амин **40** (200 мг, 0.896 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), добавляли к смеси  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1485 мг, 10.748 ммоль) и прикапывали *трет*-бутиловый эфир бромуксусной

кислоты (783 мкл, 5.374 ммоль). Реакционную смесь кипятили 50 часов. Продукт экстрагировали хлороформом из сухого остатка. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией (носитель -  $\text{SiO}_2$ , элюент -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ). Получено желтое масло массой 603 мг. Выход 74%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д., 400 МГц,  $J/\text{Гц}$ ): 1.43 (с, 36H, H(10,14)), 1.46 (с, 18H, H(18)), 2.95 (т, 4H, H(6),  $J=5.4$ ), 3.02 (с.уш., 4H, H(5)), 3.44 (с, 8H, H(7,11)), 3.60 (с, 4H, H(15)), 4.18 (с, 4H, H(4)), 7.49 (д, 2H, H(2),  $J=7.3$ ), 7.70 (т, 1H, H(1),  $J=7.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 28.11 (C-10, C-14, C-18), 51.36 (C-6), 52.35 (C-5), 55.48 (C-15), 55.80 (C-7, C-11), 59.49 (C-4), 81.13 (C-9, C-13), 81.64 (C-17), 122.16 (C-2), 137.90 (C-1), 156.79 (C-3), 170.46 (C-8, C-12, C-16). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 907.6; найдено 908.8  $[\text{MH}]^+$ , 930.6

$[M+Na]^+$ . Найдено (%): С, 62.19; Н, 9.00; N, 7.75.  $C_{47}H_{81}N_5O_{12}$ . Вычислено (%): С, 62.16; Н, 8.99; N, 7.71.

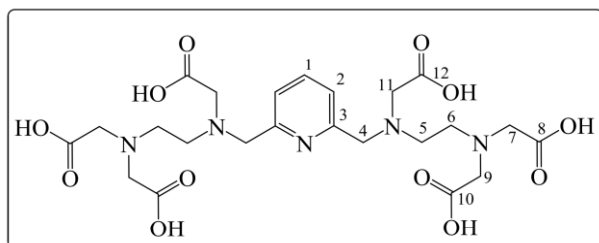
**2,2',2'',2'''-(((Пиридин—2,6-дикарбонил)бис(азандиил))бис(этан-2,1-диил))бис(азантриил))тетрауксусная кислота (43)**



Кипятили амин **41** (78 мг, 0.110 ммоль) в  $H_2O$  (15 мл) 5 дней. Растворитель упаривали в вакууме. Получен бежевый порошок массой 57 мг. Выход 100 %.

$T_{пл}$ =115-117 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 3.57 (т, 4Н, Н(6),  $J=4.8$ ), 3.80 (т, 4Н, Н(5),  $J=4.8$ ), 4.04 (с, 8Н, Н(7,9)), 8.08 (м, 3Н, Н(1,2)). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 34.75 (С-5), 55.70 (С-6), 56.29 (С-7, С-9), 125.10 (С-2), 139.96 (С-1), 147.19 (С-3), 166.50 (С-4), 169.28 (С-8, С-10). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 483.2; найдено 482.3  $[M-H]^-$ , 730.5  $[M+Na]^+$ . Найдено (%): С, 43.87; Н, 5.60; N, 13.46.  $C_{19}H_{25}N_5O_{10} \cdot 2H_2O$ . Вычислено (%): С, 43.92; Н, 5.63; N, 13.48.

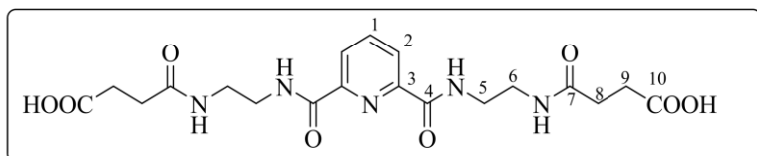
**2,2',2'',2'''-(((Пиридин-2,6-диилбис(метилен))бис((карбоксиметил)азандиил))бис(этан-2,1-диил))бис(азантриил))тетрауксусная кислота (44)**



Кипятили амин **42** (104 мг, 0.115 ммоль) в  $H_2O$  (10 мл) 5 дней. Растворитель упаривали в вакууме. Получен бежевый порошок массой 76 мг. Выход 100%.  $T_{пл}$  = 53°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ , 25°C,

400 МГц,  $\delta$ , м.д., 400 МГц,  $J/Гц$ ): 3.38 (с.уш., 4Н, Н(5)), 3.47 (т, 4Н, Н(6),  $J=4.5$ ), 3.62 (с, 4Н, Н(11)), 3.82 (с, 8Н, Н(7,9)), 4.39 (с, 4Н, Н(4)), 7.79 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.6$ ), 8.21 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 49.77 (С-5), 51.92 (С-6), 54.73 (С-11), 56.18 (С-4), 56.61 (С-7, С-9), 125.56 (С-2), 144.29 (С-1), 151.94 (С-3), 170.25 (С-8, С-10), 173.01 (С-12). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 571.2; найдено 572.0  $[M+H]^+$ , 286.6  $[M+2H]^{2+}$ . Найдено (%): С, 41.64; Н, 6.33; N, 10.63.  $C_{23}H_{33}N_5O_{12} \cdot 5H_2O$ . Вычислено (%): С, 41.75; Н, 6.55; N, 10.59.

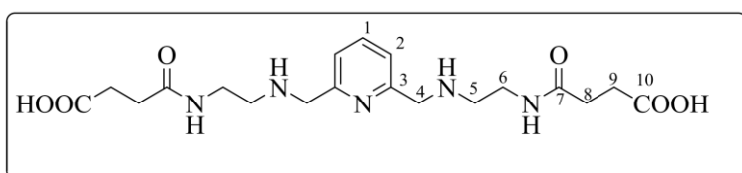
**3-({2-[(6-{{2-(3-карбоксивпропанамидо)этил}карбамоил}пиридин-2-ил)формаидо] этил}карбамоил)пропановая кислота (45)**



Растворяли янтарный ангидрид (80 мг, 0.796 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) и по каплям добавляли к

раствору амина **37** (100 мг, 0.398 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Отфильтровали выпавший осадок. Продукт многократно промывали ацетоном. Получено белое твердое вещество массой 130 мг. Выход 71 %.  $T_{\text{пл}} = 165\text{-}167$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 2.45 (т, 4Н, Н(8),  $J=5.6$ ), 2.52 (т, 4Н, Н(9),  $J=5.6$ ), 3.45 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.1$ ), 3.50 (т, 4Н, Н(5),  $J=5.1$ ), 8.07 (м, 3Н, Н(1,2)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 29.48 (С-9), 30.39 (С-8), 38.33 (С-5), 39.43 (С-6), 124.70 (С-2), 139.75 (С-1), 147.55 (С-3), 165.72 (С-4), 175.32 (С-7), 176.86 (С-10). ИК-спектр (KBr),  $\text{н/см}^{-1}$ : 3279 (NH), 3094 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2945 ( $\text{CH}_2$ ); 1635 (амид I), 1538 (амид II). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 451.2; найдено 452.3  $[\text{MH}]^+$ , 474.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Найдено (%): С, 49.60; Н, 5.86; N, 15.21.  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_8 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): С, 49.56; Н, 5.69; N, 15.21.

**3-{{2-[(6-{{2-(3-карбоксивпропанамидо)этил}амино}метил)пиридин-2-ил]метил} амино}этил}карбамоил}пропановая кислота (46)**

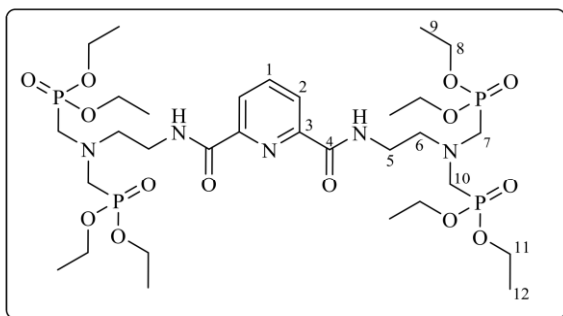


Соединение получали аналогично **45** с использованием соединения **40** (45 мг, 0.202

ммоль), янтарного ангидрида (40 мг, 0.403 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). Продукт получали в виде коричневого твердого вещества массой 58 мг (57 %).  $T_{\text{пл}} = 55\text{-}57$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 2.38 (с.уш., 8Н, Н(8,9)), 3.01 (с.уш., 4Н, Н(6)), 3.42 (с.уш., 4Н, Н(6)), 4.13 (с, 4Н, Н(4)), 7.31 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.4$ ), 7.80 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 32.15 (С-9), 32.80 (С-8), 36.91 (С-6), 46.98 (С-5), 51.47 (С-4), 122.27 (С-2), 138.79 (С-1), 153.67 (С-3), 176.66 (С-7), 181.02 (С-10). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ;

вычислено 423.2; найдено 424.4  $[MH]^+$ , 218.8  $[M+2H]^{2+}$ . Найдено (%): С, 47.28; Н, 6.14; N, 13.54.  $C_{19}H_{29}N_5O_6 \cdot CH_2Cl_2$ . Вычислено (%): С, 47.25; Н, 6.15; N, 13.78.

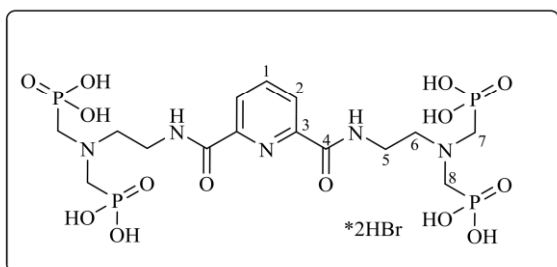
**Диэтил(2-((6-((2-бис(диэтоксифосфорил)метил)амино)этил)карбамоил)пиридин-2-ил)формамидо)этил(диэтоксифосфорил)метил)амино)метил)фосфонат (47)**



К амину **37** (90 мг, 0.358 ммоль) добавили параформальдегид (54 мг, 1.709 ммоль) и триэтилфосфит (618 мкл, 3.589 ммоль). Полученную суспензию кипятили при 40°C 30 часов. Избыток триэтилфосфита упаривали в вакууме, продукт растворяли в

$CH_2Cl_2$  и несколько раз промывали водой. Дихлорметан упаривали и получали продукт в виде желтого масла массой 204 мг. Выход 67%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/Гц$ ): 1.26 (т, 24Н, Н(9,12),  $J=7.0$ ), 3.14 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.4$ ), 3.26 (д, 8Н, Н(7,10),  $J=8.1$ ), 3.61 (кв, 4Н, Н(5),  $J=4.9$ ), 4.11 (кв, 16Н, Н(8,11),  $J=7.0$ ), 7.99 (т, 1Н, Н(1),  $J=7.7$ ), 8.30 (д, 2Н, Н(2),  $J=7.7$ ), 9.44 (т, 2Н,  $NHCO$ ,  $J=4.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 16.40 (С-9, С-12), 37.86 (С-5), 49.30-50.85 (С-7, С-10), 55.50 (С-6), 62.05 (С-8, С-11), 124.38 (С-2), 138.49 (С-1), 148.94 (С-3), 164.14 (С-4). Спектр ЯМР  $^{31}P$  (25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 24.62 (P). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 851.3, найдено 851.2  $[MH]^+$ , 874.6  $[M+Na]^+$ . Найдено (%): С, 43.80; Н, 7.21; N, 8.31.  $C_{31}H_{61}N_5O_{14}P_4$ . Вычислено (%): С, 43.71; Н, 7.22; N, 8.22.

**{(2-((6-((2-бис(фосфонометил)амино)этил)карбамоил)пиридин-2-ил)формамидо)этил(фосфонометил)амино)метил)фосфовая кислота (48)**

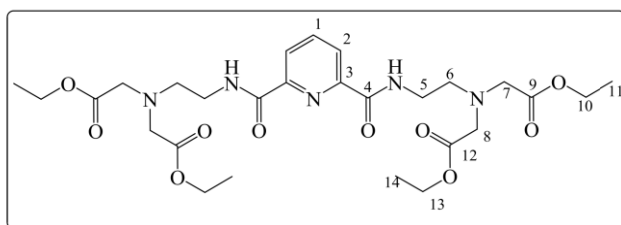


Фосфонат **47** (22 мг, 0.026 ммоль) растворили в безводном  $CH_2Cl_2$  (2 мл) и добавили бромотриметилсилан (204 мкл, 1.548 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 72 ч, затем упарили в вакууме. Добавили MeOH (6

мл) и  $H_2O$  (2 мл) и перемешивали еще 2 ч. Реакционную смесь упаривали в

вакууме. Получено коричневое твердое вещество массой 20 мг. Выход 97 %.  $T_{пл} = 38-40$  °C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/Гц$ ): 3.58-3.61 (м, 8H, H(7,8)), 3.83-3.87 (м, 8H, H(5,6)), 8.09 (т, 1H, H(1),  $J=6.7$ ), 8.15 (д, 2H, H(2),  $J=7.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 34.87 (C-5), 51.33-52.71 (C-7, C-8), 56.22 (C-6), 125.17 (C-2), 139.89 (C-1), 147.36 (C-3), 168.68 (C-4). Спектр ЯМР  $^{31}P$  (25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.): 7.63 (P). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ ; вычислено 627.1, найдено 626.1  $[M-H]^+$ . Найдено (%): C, 22.62; H, 4.28; N, 8.41.  $C_{15}H_{29}N_5O_{14}P_4 \cdot 2NBv \cdot 0.5H_2O$ . Вычислено (%): C, 22.57; H, 4.04; N, 8.77.

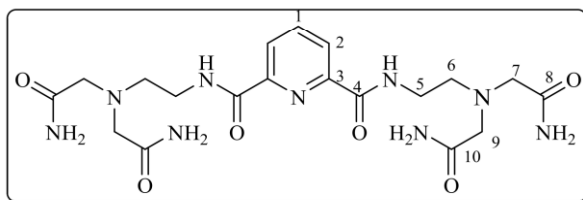
**Тетра-этил-2,2',2'',2'''-((((пиридин-2,6-дикарбонил)бис(азандиил)) бис(этан-2,1-диил))бис(азантриил))тетраацетат (49)**



Растворяли амин **37** (200 мг, 0.796 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), добавляли к смеси  $K_2CO_3$  (1098 мг, 7.959 ммоль) и прикапывали этиловый эфир

бромуксусной кислоты (442 мкл, 3.976 ммоль). Реакционную смесь кипятили 40 часов. Продукт экстрагировали хлороформом и очищали с помощью хроматографии (носитель -  $Al_2O_3$ , элюент -  $CHCl_3/MeOH$ ). Получено желтое масло массой 385 мг. Выход 81%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/Гц$ ): 1.18 (т, 12H, H(11,14),  $J=7.0$ ), 2.94 (т, 4H, H(6),  $J=6.0$ ), 3.52 (кв, 4H, H(5),  $J=5.7$ ), 3.55 (с, 8H, H(7,8)), 4.08 (кв, 8H, H(10,13),  $J=7.0$ ), 7.94 (т, 1H, H(1),  $J=7.6$ ), 8.25 (д, 2H, H(2),  $J=7.6$ ), 8.86 (т, 2H,  $NHCO$ ,  $J=5.1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 14.00 (C-11, C-14), 37.47 (C-5), 54.95 (C-7, C-8), 60.47 (C-10, C-13), 124.36 (C-2), 138.47 (C-1), 148.71 (C-3), 163.67 (C-4), 171.44 (C-9, C-12). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 595.3, найдено 596.6  $[MH]^+$ , 618.6  $[M+Na]^+$ . Найдено (%): C, 54.39; H, 6.98; N, 11.76.  $C_{27}H_{41}N_5O_{10}$ . Вычислено (%): C, 54.44; H, 6.94; N, 11.76.

**2-[(2-{[6-({2-[бис(карбамоилметил)амино]этил}карбамоил)пиридин-2-ил]формамидо} этил)(карбамоилметил)амино]ацетамид (50)**

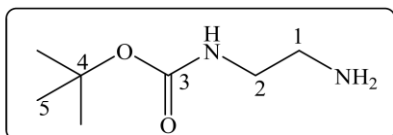


Метод а): К соединению **37** (166 мг, 0.661 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавили  $K_2CO_3$  (584 мг, 4.229 ммоль) и 2-бромацетамид (382 мг, 2.775 ммоль).

Реакционную смесь кипятили 8 часов. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт экстрагировали ледяным этанолом из сухого остатка и очищали перекристаллизацией из метанола и диэтилового эфира, затем с помощью флеш-хроматографии (носитель –  $Al_2O_3$ , элюент – ЭА/МеОН). Продукт получен в виде желтоватого порошка массой 64 мг. Выход 20 %.  $T_{пл} = 88-90$  °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/Гц$ ): 2.82 (т, 4Н, Н(6),  $J=6.1$ ), 3.33 (с, 8Н, Н(7,9)), 3.51 (т, 4Н, Н(5),  $J=6.1$ ), 8.17 (м, 3Н, Н(1,2)). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 37.51 (С-5), 53.59 (С-6), 57.42 (С-7, С-9), 124.86 (С-2), 139.88 (С-1), 147.79 (С-3), 165.56 (С-4), 176.56 (С-8, С-10). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ ; вычислено 479.2, найдено 480.3  $[MH]^+$ , 502.3  $[M+Na]^+$ . Найдено (%): С, 37.82; Н, 5.10; N, 19.78.  $C_{19}H_{29}N_9O_6 \cdot K_2CO_3 \cdot 2H_2O$ . Вычислено (%): С, 37.79; Н, 4.92; N, 19.83.

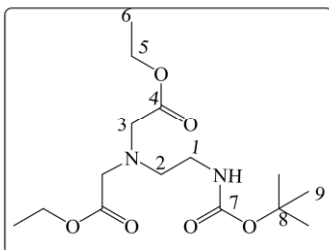
Метод б): К соединению **49** (100 мг, 0.168 ммоль) в МеОН (2 мл) добавили  $NH_4OH$  (1.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 недели. Добавили  $HCl_{конц}$ , растворитель упарили в вакууме. Продукт экстрагировали ледяным метанолом, центрифугировали, декантировали осадок и упаривали в вакууме. Продукт получен в форме гидрохлорида в виде белого порошка массой 87 мг. Выход 76 %.  $T_{пл} = 135$  °С (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/Гц$ ): 3.59 (с.уш., 4Н, Н(6)), 3.81 (с.уш., 4Н, Н(5)), 4.12 (с, 2Н, Н(7)), 4.23 (с, 6Н, Н(9,11,13)), 8.12 (м, 3Н, Н(1,2)). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 34.64 (С-5), 55.50 (С-9, С-11, С-13), 56.05 (С-6, С-7), 125.19 (С-2), 139.97 (С-1), 147.13 (С-3), 167.24 (С-4, С-8, С-10, С-12, С-14). Найдено (%): С, 34.49; Н, 5.78; N, 18.90.  $C_{19}H_{29}N_9O_6 \cdot 4HCl \cdot 2H_2O$ . Вычислено (%): С, 34.50; Н, 5.64; N, 19.06.

### Трет-бутил(2-аминоэтил)карбамат (51)



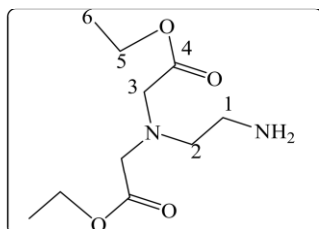
К раствору этилендиамина (1.34 мл, 20 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) на льду добавляли раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (0.46 мл, 2.0 ммоль) в течение 1 часа, реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 48 часов. Продукт экстрагировали из насыщенного водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  хлористым метиленом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено желтое масло массой 261 мг. Выход 82%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 1.45 (с, 9Н, Н(5)), 2.82 (т, 2Н, Н(1),  $J=5.8$ ), 3.18 (кв, 2Н, Н(2),  $J=5.6$ ), 4.92 (с.уш., 1Н, NH). Лит. [170,171].

### Диэтил 2,2'-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)азандиил)диацетат (52)



Растворяли амин **51** (261 мг, 1.629 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), добавляли к смеси  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (901 мг, 6.517 ммоль) и прикапывали  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$  (361 мкл, 3.258 ммоль). Реакционную смесь кипятили при 80°C 10 часов. Продукт экстрагировали хлороформом из воды. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено светло-желтое масло массой 495 мг. Выход 91%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 1.28 (т, 6Н, Н(6),  $J=7.0$ ), 1.45 (с, 9Н, Н(9)), 2.91 (с.уш., 2Н, Н(2)), 3.20 (с.уш., 2Н, Н(1)), 3.59 (с, 4Н, Н(3)), 4.18 (кв, 4Н, Н(5),  $J=7.0$ ), 5.61 (с.уш., 1Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 14.18 (С-6), 28.43 (С-9), 38.26 (С-1), 53.57 (С-3), 55.10 (С-2), 60.85 (С-5), 79.04 (С-8), 156.20 (С-7), 171.01 (С-4). Лит. [170,171].

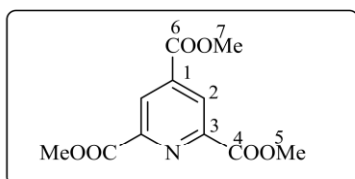
### Диэтил-2,2'-((2-аминоэтил)азандиил)диацетат (53)



К раствору амина **52** (150 мг, 0.453 ммоль) в этаноле (6 мл), добавляли 1М  $\text{HCl}$  (1.805 мл), реакционную массу кипятили 30 минут. Продукт экстрагировали из воды с добавлением  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  хлороформом. Получено коричневое масло массой 23 мг. Выход 22%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 1.29 (т, 6Н, Н(6),  $J=7.0$ ), 2.86 (т, 2Н, Н(1),  $J=5.1$ ), 3.33 (д, 4Н, Н(3),  $J=5.1$ ),

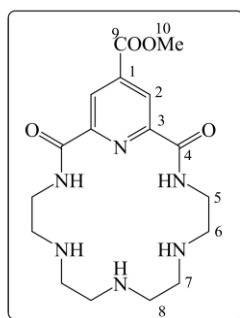
3.41 (т, 2Н, Н(2),  $J=3.8$ ) 4.19 (кв, 4Н, Н(5),  $J=7.0$ ), 6.43 (с.уш., 4Н, NH<sub>2</sub>). Лит. [170,171].

### Триметилловый эфир 2,4,6-дикарбоновой кислоты (55)



К раствору коллидина (5.78 мл, 0.043 моль) в серной кислоте (150 мл) порциями добавляли CrO<sub>3</sub> (39 г, 0.391 моль) на льду в течение 3 часов. Реакционную смесь выдерживали при 80°C 30 часов. Затем реакционную массу выливали в смесь лед/вода (0,5 л). Выдерживали при 4°C 130 часов. Выпавший осадок **54** отфильтровывали и растворяли в SOCl<sub>2</sub> (20 мл), реакционную массу кипятили 10 часов. Затем избыток SOCl<sub>2</sub> упаривали, к остатку добавляли метанол (20 мл) и кипятили в течение часа. Растворитель упаривали в вакууме. Добавляли воду и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до щелочной pH, продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено белое кристаллическое вещество массой 4.83 г. Выход 44%.  $T_{пл}=154-156^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C,  $\delta$ , м.д. J/Гц): 4.04 (с, 3Н, Н(7)), 4.07 (с, 6Н, Н(5)), 8.83 (с, 2Н, Н(2)). Лит. [172].

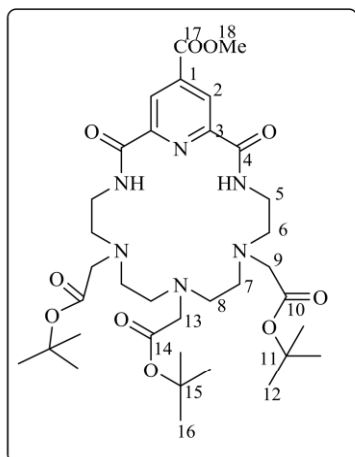
### Метил-2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21-гексазабицикло[15.3.1]геникоза-1(21),17,19-триен-19-карбоксилат (56)



Продукт получали аналогично **6** с использованием триэфира **55** (100 мг, 0.395 ммоль) и пентаэтилентетрамина (89 мкл, 0.395 ммоль). Получен желтоватый порошок массой 70 мг. Выход 47%.  $T_{пл} = 204-207^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C,  $\delta$ , м.д., J/Гц, 400Гц): 2.76 (т, 4Н, Н(8),  $J=4.6$ ), 2.88 (т, 4Н, Н(7),  $J=4.6$ ), 2.92 (т, 4Н, Н(6),  $J=5.0$ ), 3.65 (кв, 4Н, Н(5),  $J=5.0$ ), 4.01 (с, 3Н, Н(10)), 8.43 (с.уш., 2Н, NHCO), 8.90 (с, 2Н, Н(2)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, 600 МГц,  $\delta$ , м.д.): 38.84 (C-5), 49.14 (C-6, C-7), 49.92 (C-8), 53.00 (C-10), 124.54 (C-2), 140.48 (C-1), 150.36 (C-3), 162.65 (C-4), 164.55 (C-9). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 378.2; найдено 379.3 [MH]<sup>+</sup>. Найдено (%): С, 53.82; Н, 7.08; N, 22.31. C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 53.96; Н, 6.93; N, 22.21.



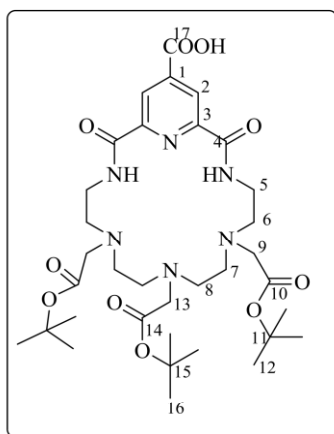
**Метил-3-*трет*-бутил{2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21-гексаазабицикло[15.3.1]геникоза-1(21),17,19-триен-19-ил}окси}ацетат (57)**



Растворяли краун-эфир **56** (172 мг, 0.455 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), добавляли к смеси  $K_2CO_3$  (367 мг, 2.727 ммоль) и прикапывали *трет*-бутиловый эфир бромуксусной кислоты (199 мкл, 1.364 ммоль). Реакционную смесь кипятили 24 часа. Продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (носитель -  $Al_2O_3$ ,

элюент – ЭА/MeOH). Получено желтое масло массой 229 мг. Выход 70 %. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C,  $\delta$ , м.д. J/Гц): 1.41 (с, 18H, H(16)), 1.44 (с, 9H, H(12)), 2.78-2.82 (м, 12H, H(6,7,8)), 3.25 (с, 2H, H(13)), 3.34 (с, 4H, H(9)), 3.55 (с.уш., 4H, H(5)), 3.98 (с, 3H, H(18)), 8.83 (с, 2H, H(2)), 8.88 (с, 2H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 28.04 (C-16), 28.11 (C-12), 36.99 (C-5), 51.60 (C-7), 51.94 (C-6), 52.90 (C-18), 53.36 (C-9), 54.40 (C-13), 54.67 (C-8), 80.72 (C-15), 81.16 (C-11), 123.96 (C-2), 140.37 (C-1), 150.27 (C-3), 162.90 (C-4), 164.67 (C-17), 170.77 (C-14), 171.26 (C-10). Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 720.4; найдено 721.7  $[MH]^+$ . Найдено (%): C, 58.29; H, 7.85; N, 11.65.  $C_{35}H_{56}N_6O_{10}$ . Вычислено (%): C, 58.32; H, 7.83; N, 11.66.

**3-*трет*-бутил{2,16-диоксо-3,6,9,12,15,21 гексаазабицикло[15.3.1]геникоза-1(21),17,19-триен-2,16-дион}уксусная кислота (58)**

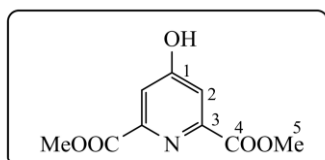


К раствору краун-эфира **57** (112 мг, 0.155 ммоль) в метаноле (4 мл) по каплям добавляли 1M раствор NaOH (163 мкл, 0.163 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре. Продукт экстрагировали хлороформом из воды с добавлением 0.2 M HCl (777 мкл). Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью колоночной

хроматографии (носитель -  $SiO_2$ , элюент -  $CHCl_3/EtOH$ ). Получено белое твердое

вещество массой 102 мг. Выход 86%.  $T_{\text{пл}}=152-154^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 1.16 (с, 9H, H(17)), 1.40 (с, 18H, H(13)), 2.76-3.50 (с.уш., 16H, H(5,6,7,8)), 2.95 (с, 2H, H(14)), 3.28 (с, 4H, 16H, H(10)), 8.84 (с, 2H, H(2)), 9.63 (с, 2H, NHCO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 500 МГц,  $\delta$ , м.д.): 27.62 (C-16), 28.13 (C-12), 36.92 (C-5), 49.06 (C-6), 50.64 (C-9), 52.02 (C-7), 53.68 (C-8), 56.13 (C-13), 81.38 (C-11), 82.53 (C-15), 124.15 (C-2), 146.70 (C-1), 149.75 (C-3), 164.09 (C-4), 168.16 (C-17), 169.74 (C-10), 170.16 (C-14). Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 706.4; найдено 707.3  $[\text{MH}]^+$ , 705.7  $[\text{M-H}]^-$ . Найдено (%): C, 56.19; H, 7.51; N, 11.38.  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_{10}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C, 56.34; H, 7.79; N, 11.59.

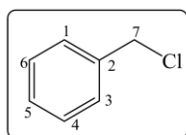
#### 4-гидроксидиметилловый эфир 2,6-дикарбоновой кислоты (59)



Растворили хелидамовую кислоту (2 г, 10.93 ммоль) в метаноле (70 мл). В полученную суспензию по каплям прибавляли тионилхлорид (10 мл, 32.79 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при  $60^{\circ}\text{C}$  8 ч. Затем в

реакционную смесь добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до щелочной среды и продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено белое кристаллическое вещество массой 1.984 г. Выход 86%.  $T_{\text{пл}}=134-136^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 4.06 (с, 6H, H(5)), 7.70 (с, 2H, H(2)), 8.33 (с, 1H, OH). Лит. [173–175].

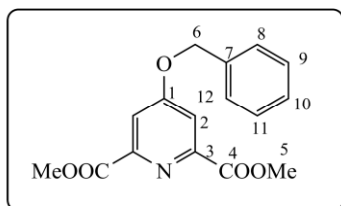
#### Бензилхлорид (60)



Раствор  $\text{SOCl}_2$  (4.02 мл, 0.055 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) добавляли при охлаждении по каплям к раствору бензилового спирта (3.83 мл, 0.037 моль) и триэтиламина (7 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл). Реакционную

смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем в реакционную смесь добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и продукт экстрагировали дихлорметаном. Продукт очищали с помощью хроматографии (носитель –  $\text{SiO}_2$ , элюент - гексан). Получен продукт в виде желтой жидкости массой 1446 мг. Выход 31%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.  $J/\text{Гц}$ ): 4.61 (с, 2H, H(7)), 7.35-7.40 (м, 5H, H(1,3-6)). Лит. [176].

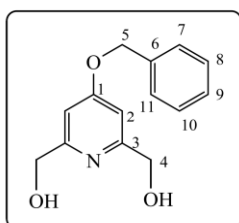
#### 4-бензилоксидиметилловый эфир 2,6-дикарбоновой кислоты (61)



К диэфиру **59** (600 мг, 2.842 ммоль) в ДМФА (14 мл) в атмосфере аргона добавили  $K_2CO_3$  (668 мг, 4.832 ммоль) и бензилхлорид **60** (396 мг, 3.126 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C 4 ч. Растворитель

упаривали в вакууме и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено светло-розовое кристаллическое вещество массой 826 мг. Выход 96%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C,  $\delta$ , м.д.  $J/Гц$ ): 4.02 (с, 6H, H(5)), 5.24 (с, 2H, H(6)), 7.39-7.44 (м, 5H, H(8-12)), 7.91 (с, 2H, H(2)). Лит. [70].

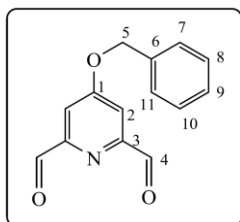
#### (4-бензилокси)пиридин-2,6-диолдиметанол (62)



К диэфиру **61** (400 мг, 1.328 ммоль) в этаноле (25 мл) на льду порциями добавляли  $NaBH_4$  (301 мг, 7.966 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C 28 ч. Затем в реакционную смесь добавляли  $Na_2CO_3$  до щелочной среды,

органический слой упаривали и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено белое кристаллическое вещество массой 276 мг. Выход 85%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C,  $\delta$ , м.д.  $J/Гц$ ): 4.63 (с, 4H, H(4)), 5.07 (с, 2H, H(5)), 6.79 (с, 2H, H(2)), 7.36-7.39 (м, 5H, H(7-11)). Лит. [70,177].

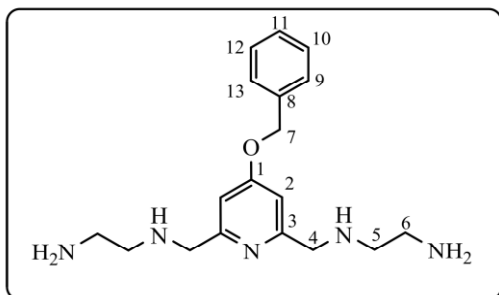
#### 4-(бензилокси)пиридин-2,6-дикарбальдегид (63)



К диолу **62** (272 мг, 1.109 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли  $SeO_2$  (153 мг, 1.379 ммоль). Реакционную массу кипятили 12 ч, затем отфильтровали от Se, упарили фильтрат и экстрагировали продукт дихлорметаном. Растворитель упаривали в вакууме.

Продукт получен в виде желтого порошка массой 268 мг. Выход 100%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C,  $\delta$ , м.д.  $J/Гц$ ): 5.25 (с, 2H, H(5)), 7.40-7.43 (м, 5H, H(7-11)), 7.73 (с, 2H, H(2)), 10.12 (с, 2H, H(4)). Лит. [177].

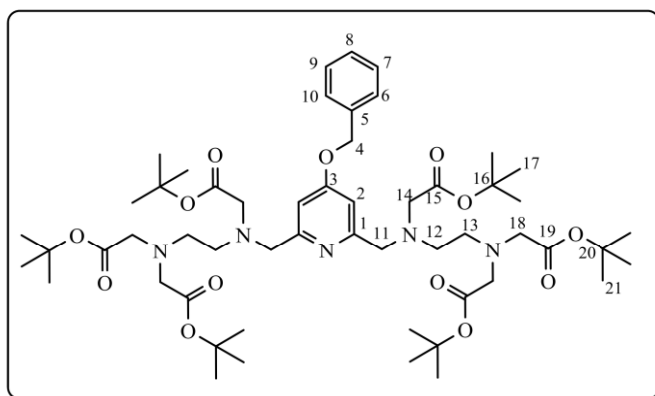
### **N<sup>1</sup>,N<sup>1'</sup>-(4-(бензилокси)пиридин-2,6-диил)бис(метилен)диэтан-1,2-диамин (64)**



К раствору этилендиамина (277 мкл, 4.146 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавили раствор диальдегида **63** (500 мг, 2.073 ммоль) в дихлорметане (13 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч.

Затем растворитель упарили в вакууме, добавили метанол (30 мл) и NaBH<sub>4</sub> (1 г, 26.943 ммоль) при охлаждении и перемешивали еще 24 ч. Продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено желтое масло массой 649 мг. Выход 95%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, 300 МГц, δ, м.д., J/Гц): 2.70 (т, 4H, H(6), J=5.5), 2.80 (кв, 4H, H(5), J=5.5), 3.83 (с, 4H, H(4)), 5.11 (с, 2H, H(7)), 6.81 (с, 2H, H(2)), 7.35-7.39 (м, 5H, H(9-13)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25°C, 400 МГц, δ, м.д.): 41.80 (C-6), 52.23 (C-5), 55.09 (C-4), 69.70 (C-7), 107.00 (C-2), 127.42 (C-9, C-13), 128.22 (C-11), 128.64 (C-10, C-12), 135.87 (C-8), 161.27 (C-3), 165.84 (C-1). Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 329.2; найдено 330.2 [МН]<sup>+</sup>. Найдено (%): C, 65.55; H, 8.54; N, 21.20. C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено (%): C, 65.62; H, 8.26; N, 21.26.

### **трет-бутил 2,2',2'',2'''-(2,2'-(4-(бензилокси)пиридин-2,6-диил)бис(метилен)бис((2-трет-бутокси-2-оксоэтил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)бис(азантриил))**



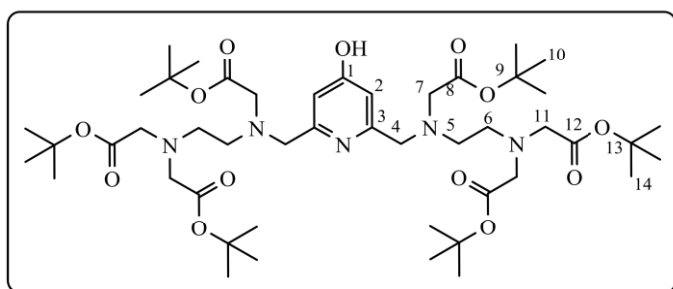
### **тетраацетат (65)**

Растворяли амин **64** (380 мг, 1.153 ммоль) в ацетонитриле (80 мл), добавляли к смеси K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1912 мг, 13.836 ммоль) и прикапывали трет-бутиловый эфир бромуксусной кислоты (504 мкл, 3.460 ммоль).

Реакционную смесь кипятили 14 часов, затем добавили вторую порцию трет-бутилового эфира бромуксусной кислоты (504 мкл, 3.460 ммоль), и реакционную смесь кипятили еще 10 ч. Продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли и упаривали в вакууме. Получено коричневое масло массой 1.171 г.

Выход 92%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 300 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.41 (с, 54Н, Н(17,21)), 2.84-2.88 (м, 8Н, Н(12,13)), 3.32 (с, 4Н, Н(14)), 3.43 (с, 8Н, Н(18)), 3.85 (с, 4Н, Н(11)), 5.11 (с, 2Н, Н(4)), 7.06 (с, 2Н, Н(2)), 7.33-7.43 (м, 5Н, Н(6-10)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 27.74 (C-17, C-21), 52.07 (C-12, C-13), 55.73 (C-14, C-18), 59.86 (C-11), 69.49 (C-4), 80.60 (C-16, C-20), 107.77 (C-2), 127.36 (C-7, C-9), 127.84 (C-8), 128.20 (C-6, C-10), 135.54 (C-5), 160.90 (C-1), 166.05 (C-3), 170.31 (C-19), 170.56 (C-15). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : вычислено 1013.6; найдено 1014.7  $[\text{MH}]^+$ . Найдено (%): С, 59.86; Н, 8.07; N, 6.31.  $\text{C}_{54}\text{H}_{87}\text{N}_5\text{O}_{13} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.5\text{CHCl}_3$ . Вычислено (%): С, 59.94; Н, 8.26; N, 6.41.

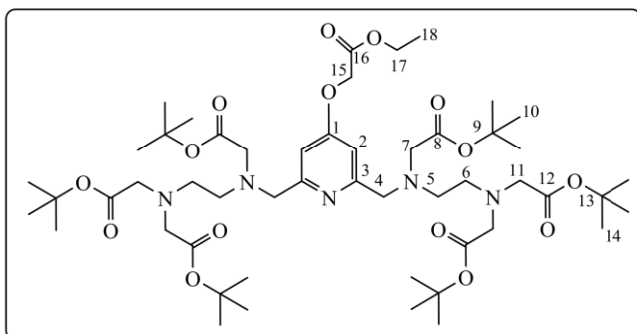
***трет*-бутил 2,2',2'',2'''-(2,2'-(4-гидроксипиридин-2,6-диил)бис(метилен)бис((2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)бис(азантриил)) тетраацетат (66)**



К раствору соединения **65** (500 мг, 0.493 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавили Pd/C (10 % $_{\text{масс}}$ , 75 мг). Суспензию перемешивали в токе водорода в течение 60 часов. По

окончании реакции Pd/C отфильтровали и промыли хлороформом. Фильтрат упаривали в вакууме. Получено масло темно-оранжевого цвета массой 436 мг. Выход 90%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 300 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.44 (с, 54Н, Н(10, 14)), 2.84 (м, 8Н, Н(5,6)), 3.37 (с, 4Н, Н(7)), 3.42 (с, 8Н, Н(11)), 3.78 (с, 4Н, Н(4)), 6.31 (с, 2Н, Н(2)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 28.08 (C-10, C-14), 40.62 (C-6), 42.25 (C-5), 45.70 (C-11), 51.55 (C-7), 55.76 (C-4), 81.11 (C-13), 81.43 (C-9), 109.78 (C-2), 170.35 (C-8, C-12). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : вычислено 923.6; найдено 924.6  $[\text{MH}]^+$ . Найдено (%): С, 57.93; Н, 8.28; N, 7.08.  $\text{C}_{47}\text{H}_{81}\text{N}_5\text{O}_{13} \cdot 0.5\text{CHCl}_3$ . Вычислено (%): С, 57.99; Н, 8.35; N, 7.12.

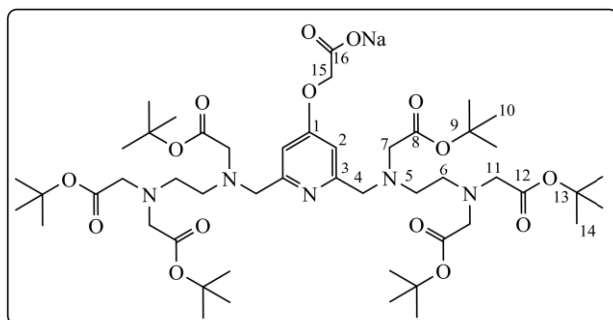
**трет-бутил 2,2',2'',2'''-(2,2'-(4-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиридин-2,6-диил)бис(метилен)бис(( 2-трет-бутокси-2-оксоэтил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)бис(азантриил))тетраацетат (67)**



К суспензии соединения **66** (100 мг, 0.108 ммоль) и  $K_2CO_3$  (30 мг, 0.216 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавили этиловый эфир бромуксусной кислоты (13 мкл, 0.114 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 30 часов. По

окончании реакции упарили растворитель под вакуумом. Продукт экстрагировали хлороформом, затем органическую фазу промыли водой для удаления остатков ДМФА. Растворитель упаривали в вакууме. Получено желтое масло массой 55 мг. Выход 46%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 300 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.31 (т, 3H, H(18),  $J=7.3$ ), 1.44 (с, 54H, H(10, 14)), 2.85-2.89 (м, 8H, H(5,6)), 3.33 (с, 4H, H(7)), 3.45 (с, 8H, H(11)), 3.87 (с, 4H, H(4)), 4.27 (кв, 2H, H(17),  $J=7.3$ ), 4.69 (с, 2H, H(15)), 7.04 (с, 2H, H(2)). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 25°C, 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 14.07 (C-18), 28.05 (C-10, C-14), 52.20 (C-6), 52.65 (C-5), 56.04 (C-7, C-11), 60.12 (C-4), 61.26 (C-17), 64.58 (C-15), 80.61 (C-9), 80.69 (C-13), 106.94 (C-2), 161.19 (C-3), 165.35 (C-1), 167.95 (C-16), 170.53 (C-12), 170.62 (C-8). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : вычислено 1009.6; найдено 1010.7  $[MH]^+$ . Найдено (%): C, 57.47; H, 8.20; N, 6.90.  $C_{51}H_{87}N_5O_{15} \cdot 0.5DMFA \cdot 0.5CHCl_3$ . Вычислено (%): C, 57.53; H, 8.29; N, 6.96.

**2-(2,6-бис(((2-(бис(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)амино)этил)(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)амино)метил)пиридин-4-илокси)ацетат натрия (68)**



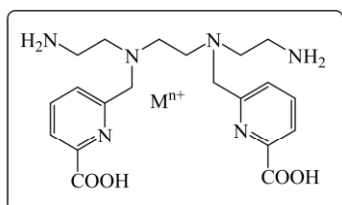
К раствору соединения **67** (30 мг, 0.03 ммоль) в этаноле (2 мл) добавили 1M NaOH (30 мкл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 20 ч. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали с

помощью хроматографии (носитель –  $SiO_2$ , элюент –  $CHCl_3/MeOH$ ). Получено

желтое масло массой 25 мг. Выход 84%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.45 (м, 54H, H(10, 14)), 2.56 (с.уш., 4H, H(5)), 2.69 (с.уш., 4H, H(6)), 3.27 (с, 4H, H(7)), 3.31 (с, 8H, H(11)), 3.73 (с, 4H, H(4)), 4.48 (с, 2H, H(15)), 6.79 (с, 2H, H(2)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц,  $\delta$ , м.д.): 28.63 (C-10, C-14), 52.53 (C-5), 52.69 (C-6), 57.28 (C-7), 57.48 (C-11), 61.86 (C-4), 68.33 (C-15), 83.25 (C-9), 83.58 (C-13), 110.75 (C-2), 161.06 (C-3), 168.32 (C-1), 173.26 (C-16), 174.62 (C-12). Масс-спектр (МАЛДИ),  $m/z$ : вычислено 1003.6; найдено 1005.2  $[\text{MH}]^+$ , 983.2  $[\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+]^+$ . Найдено (%): C, 58.55; H, 8.20; N, 6.91.  $\text{C}_{49}\text{H}_{82}\text{N}_5\text{NaO}_{15}$ . Вычислено (%): C, 58.61; H, 8.23; N, 6.97.

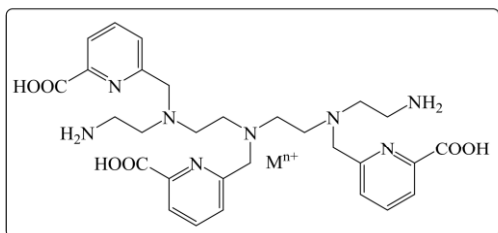
*Общая методика исследования комплексообразования методом ИЭР-масс-спектрометрии*

К водным растворам соединений **13**, **14**, **17**, **18**, **21**, **22** ( $1 \cdot 10^{-3}$  М, 50 мкл) добавляли водные растворы солей  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$  ( $1 \div 5 \cdot 10^{-3}$  М, 50 мкл) и разбавляли водой (900 мкл).



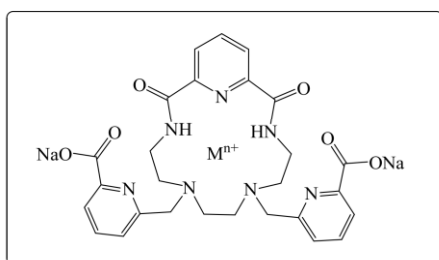
**21**• $\text{Cu}^{2+}$ : Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 478.2  $[\text{L}-\text{H}^++\text{Cu}^{2+}]^+$ ; найдено 478.0  $[\text{L}-\text{H}^++\text{Cu}^{2+}]^+$ .

**21**• $\text{Bi}^{3+}$ : Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 623.2  $[\text{L}-2\text{H}^++\text{Bi}^{3+}]^+$ ; найдено 623.1  $[\text{L}-2\text{H}^++\text{Bi}^{3+}]^+$ .



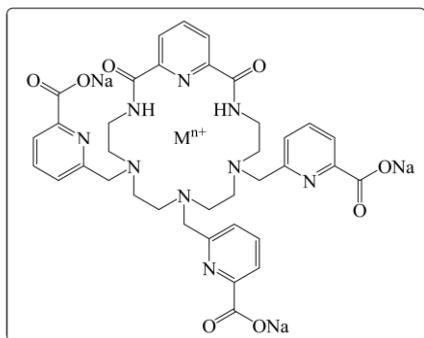
**22**• $\text{Cu}^{2+}$ : Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 328.6  $[\text{L}+\text{Cu}^{2+}]^{2+}$ ; найдено 328.5  $[\text{L}+\text{Cu}^{2+}]^{2+}$ , 656.2  $[\text{L}-\text{H}^++\text{Cu}^{2+}]^+$ , 719.1  $[\text{L}-3\text{H}^++2\text{Cu}^{2+}]^+$ .

**22**• $\text{Bi}^{3+}$ : Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 801.3  $[\text{L}-2\text{H}^++\text{Bi}^{3+}]^+$ ; найдено 801.2  $[\text{L}-2\text{H}^++\text{Bi}^{3+}]^+$ .



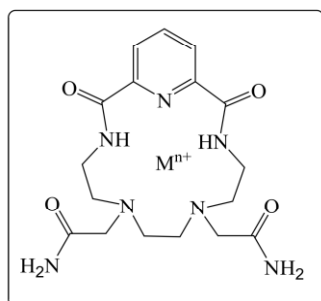
**17**• $\text{Cu}^{2+}$ : Масс-спектр (ИЭР),  $m/z$ : вычислено 609.1  $[\text{L}-2\text{Na}^++\text{H}^++\text{Cu}^{2+}]^+$ ; найдено 609.1  $[\text{L}-2\text{Na}^++\text{H}^++\text{Cu}^{2+}]^+$ .

**17•Bi<sup>3+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 754.2 [L-2Na<sup>+</sup>+Bi<sup>3+</sup>]<sup>+</sup>; найдено 754.2 [L-2Na<sup>+</sup>+Bi<sup>3+</sup>]<sup>+</sup>.



**18•Cu<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 787.2 [L-3Na<sup>+</sup>+2H<sup>+</sup>+Cu<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>; найдено 787.1 [L-3Na<sup>+</sup>+2H<sup>+</sup>+Cu<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>, 850.4 [L-3Na<sup>+</sup>+2Cu<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>.

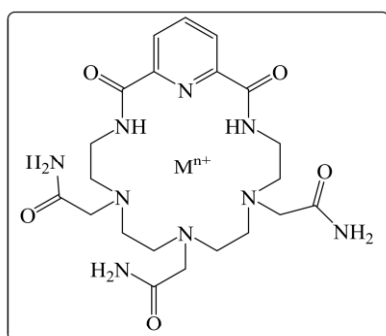
**18•Bi<sup>3+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 932.3 [L-3Na<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>+Bi<sup>3+</sup>]<sup>+</sup>; найдено 932.1 [L-3Na<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>+Bi<sup>3+</sup>]<sup>+</sup>, 850.4 [L-3Na<sup>+</sup>+2Bi<sup>3+</sup>]<sup>+</sup>.



**13•Zn<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 454.1 [L-H<sup>+</sup>+Zn<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>; найдено 453.9 [L-H<sup>+</sup>+Zn<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>, 451.9 [L-3H<sup>+</sup>+Zn<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>.

**13•Ni<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 448.1 [L-H<sup>+</sup>+Ni<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>; найдено 448.1 [L-H<sup>+</sup>+Ni<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>.

**13•Cu<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 453.1 [L-H<sup>+</sup>+Cu<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>; найдено 452.9 [L-H<sup>+</sup>+Cu<sup>2+</sup>]<sup>+</sup>.



**14•Pb<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 349.6 [L+Pb<sup>2+</sup>]<sup>2+</sup>; найдено 349.5 [L+Pb<sup>2+</sup>]<sup>2+</sup>, 370.0 [L+Pb<sup>2+</sup>+MeCN]<sup>2+</sup>.

**14•Zn<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 277.6 [L+Zn<sup>2+</sup>]<sup>2+</sup>; найдено 277.8 [L+Zn<sup>2+</sup>]<sup>2+</sup>.

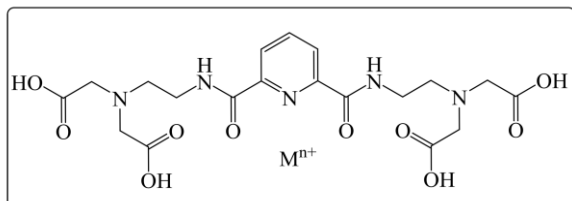
**14•Ni<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 274.6 [L+Ni<sup>2+</sup>]<sup>2+</sup>; найдено 274.6 [L+Ni<sup>2+</sup>]<sup>2+</sup>.

**14•Cu<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (ИЭР), m/z: вычислено 277.1 [L+Cu<sup>2+</sup>]<sup>2+</sup>; найдено 277.5 [L+Cu<sup>2+</sup>]<sup>2+</sup>.



*Общая методика исследования комплексообразования методом  
МАЛДИ-масс-спектрометрии*

К водным растворам соединений **43**, **44** ( $1 \cdot 10^{-3}$ , 50 мкл) добавляли водные растворы солей  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{Y}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  ( $2 \cdot 10^{-3}$ , 50 мкл). Затем небольшое количество каждого образца (в  $\text{H}_2\text{O}$ ) смешивали с 10-кратным избытком матрицы  $\alpha$ -цианогидроксикоричной кислоты (в 70%  $\text{MeCN}$  и 30%  $\text{H}_2\text{O}$ ) и высушивали на стальной плашке-мишени.

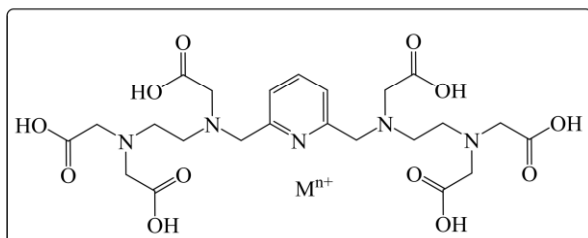


**43•Cu<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 543.1 [ $\text{L}-3\text{H}^++\text{Cu}^{2+}$ ]<sup>-</sup>; найдено 544.4 [ $\text{L}-2\text{H}^++\text{Cu}^+$ ]<sup>-</sup>, 606.4 [ $\text{L}-3\text{H}^++2\text{Cu}^+$ ]<sup>-</sup>.

**43•Ga<sup>3+</sup>**: Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 548.1 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Ga}^{3+}$ ]<sup>-</sup>; найдено 547.9 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Ga}^{3+}$ ]<sup>-</sup>.

**43•Bi<sup>3+</sup>**: Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 688.1 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Bi}^{3+}$ ]<sup>-</sup>; найдено 688.0 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Bi}^{3+}$ ]<sup>-</sup>.

**43•Y<sup>3+</sup>**: Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 568.0 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Y}^{3+}$ ]<sup>-</sup>; найдено 568.2 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Y}^{3+}$ ]<sup>-</sup>.



**44•Cu<sup>2+</sup>**: Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 633.1 [ $\text{L}-\text{H}^++\text{Cu}^{2+}$ ]<sup>+</sup>; найдено 634.0 [ $\text{L}+\text{Cu}^+$ ]<sup>+</sup>, 696.8 [ $\text{L}-\text{H}^++2\text{Cu}^+$ ]<sup>+</sup>.

**44•Ga<sup>3+</sup>**: Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 704.0 [ $\text{L}-7\text{H}^++2\text{Ga}^{3+}$ ]<sup>-</sup>; найдено 703.9 [ $\text{L}-7\text{H}^++2\text{Ga}^{3+}$ ]<sup>-</sup>.

**44•Bi<sup>3+</sup>**: Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 776.2 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Bi}^{3+}$ ]<sup>-</sup>; найдено 775.8 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Bi}^{3+}$ ]<sup>-</sup>.

**44•Y<sup>3+</sup>**: Масс-спектр (МАЛДИ), m/z: вычислено 656.1 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Y}^{3+}$ ]<sup>-</sup>; найдено 656.4 [ $\text{L}-4\text{H}^++\text{Y}^{3+}$ ]<sup>-</sup>.

*Общая методика исследования комплексообразования методом  
<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии*

К растворам соединений **13, 14, 17, 18, 21, 22, 43, 44** ( $3 \div 6 \cdot 10^{-2}$  М, 300 мкл) в D<sub>2</sub>O добавляли растворы солей GaCl<sub>3</sub>, Y(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Pb(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ( $3 \cdot 10^{-2} \div 1 \cdot 10^{-1}$  М, 300 мкл) в D<sub>2</sub>O с последующим доведением до желаемого рН небольшими объемами концентрированной HClO<sub>4</sub> или NaOH. Точные измерения рН были получены с использованием комбинированного электрода после соответствующих процедур калибровки с использованием стандартных буферов.

*Общая методика исследования комплексообразования методом  
аналитической ВЭЖХ*

К водным растворам соединений **14, 43, 44** ( $5 \cdot 10^{-4}$  М, 500 мкл) добавляли водные растворы солей Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Y(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, GaCl<sub>3</sub>, Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ( $5 \cdot 10^{-4} \div 1 \cdot 10^{-2}$  М, 500 мкл). Анализы ВЭЖХ проводили с использованием следующего метода: 0-3 мин, 85% H<sub>2</sub>O/MeCN; 3-3,5 мин, 85% → 60% H<sub>2</sub>O/MeCN; 3,5-15 мин, 60% H<sub>2</sub>O/MeCN (с добавлением для H<sub>2</sub>O 0,1% ТФУ).

## 5. ВЫВОДЫ

1. Впервые предложен метод макроциклизации полиаминов в амидные пиридинсодержащие азакраун-соединения в качестве метода защиты первичных аминогрупп. Метод позволяет селективно проводить модификацию по вторичным аминогруппам полиаминов с сохранением незамещенных первичных аминогрупп. Гидролиз в кислых условиях освобождает первичные аминогруппы, которые могут быть использованы для дальнейшего введения заместителей.

2. Впервые синтезированы ациклические хелаторы на основе полиаминов, содержащие два типа различных заместителей при атомах азота (пиридилные, ацетатные, фосфонатные, сукцинаматные, ацетамидные).

3. Впервые синтезированы ациклические лиганды на основе пиридина, замещенного фрагментами полиамина, с дополнительными хелатирующими группами (ацетатные, ацетамидные, сукцинаматные, фосфонатные).

4. Впервые получены бифункциональные производные амидного азакраун-соединения и ациклического пиридинсодержащего лиганда, содержащие карбоксильную функциональную группу.

5. Проведенные физико-химические исследования комплексообразования ряда полученных лигандов показали, что ациклические лиганды демонстрируют более высокую термодинамическую устойчивость комплексов в водных растворах, но меньшую кинетическую инертность в биологических жидкостях. Среди исследованных катионов металлов  $Ga^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ ,  $Bi^{3+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  образование устойчивых комплексов наблюдается в случае гексаацетатного пиридинсодержащего лиганда с катионами  $Bi^{3+}$ ,  $Ga^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ .

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** В настоящей диссертационной работе предложены методы получения ациклических лигандов с различными хелатирующими группами, а также бифункциональных лигандов с реакционноспособной группой для конъюгации с биомолекулами. Продолжение начатых в диссертационной работе исследований может проходить по двум направлениям. Первое связано с дальнейшим поиском комбинации хелатирующих

групп в структуре ациклических лигандов, позволяющей добиться высокой селективности, высокой термодинамической устойчивости и кинетической инертности образующихся комплексов с актуальными на сегодняшний день радионуклидами. Для выявления перспективных лигандов следует проводить комплекс физико-химических исследований по изучению комплексообразования в водных и биологических средах. Второе направление связано с дальнейшей разработкой бифункциональных лигандов. Различные биомолекулы требуют для конъюгации различных функциональных групп. Следует найти условия введения азидной, амино-, изотиоцианатной групп, тройной связи, условия получения активированных эфиров. Полученные бифункциональные хелаторы в дальнейшем планируется использовать для создания конъюгатов с биомолекулами для исследования их потенциального применения в составе радиофармпрепаратов.

## 6. ПРИЛОЖЕНИЕ

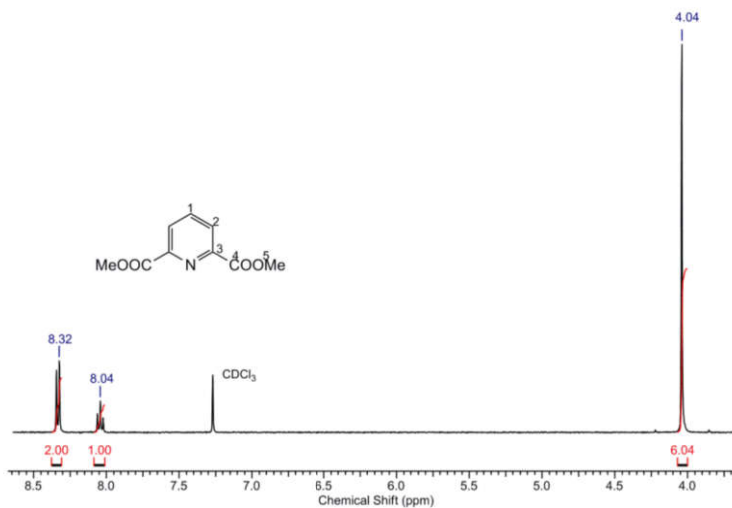


Рисунок П1 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 1 в CDCl<sub>3</sub>.

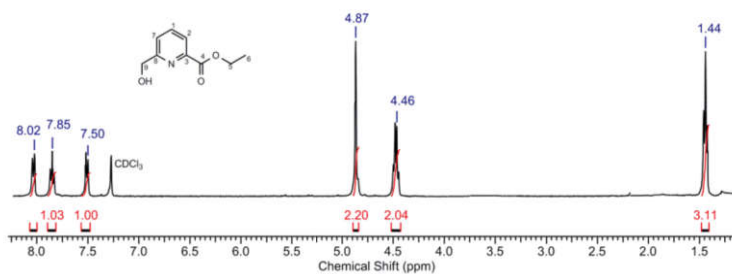


Рисунок П2 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 2 в CDCl<sub>3</sub>.

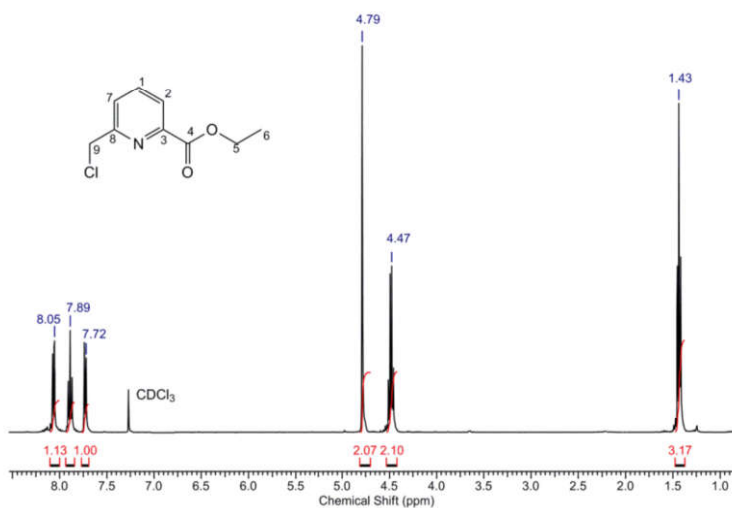


Рисунок П3 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 3 в CDCl<sub>3</sub>.

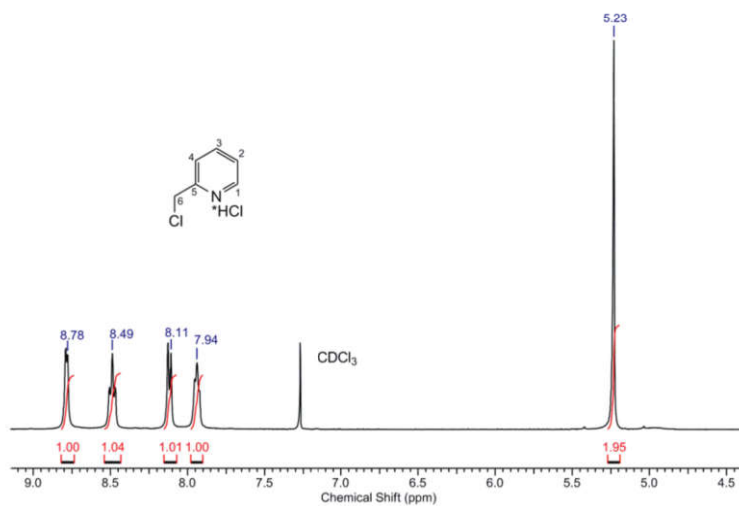


Рисунок П4 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **4** в  $\text{CDCl}_3$ .

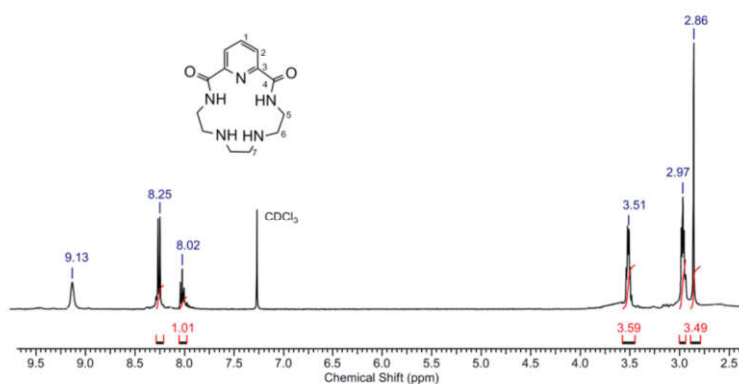


Рисунок П5 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **5** в  $\text{CDCl}_3$ .

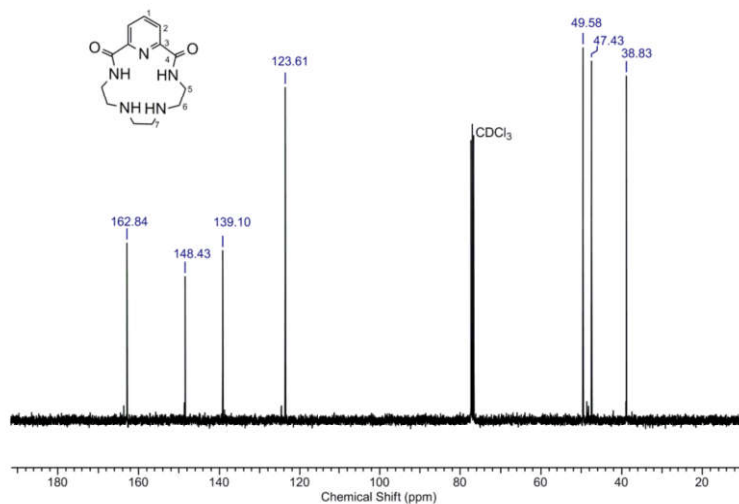


Рисунок П6 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **5** в  $\text{CDCl}_3$ .

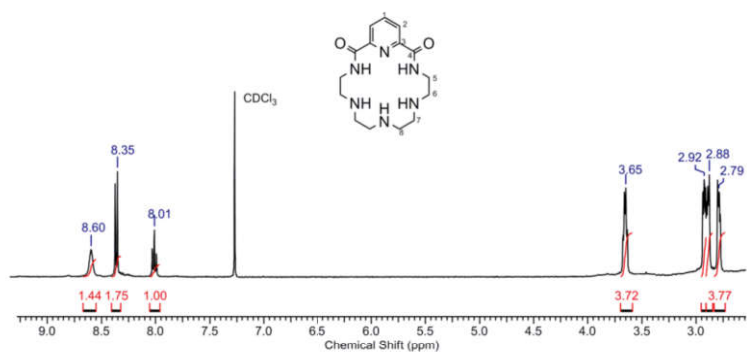


Рисунок П7 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **6** в  $\text{CDCl}_3$ .

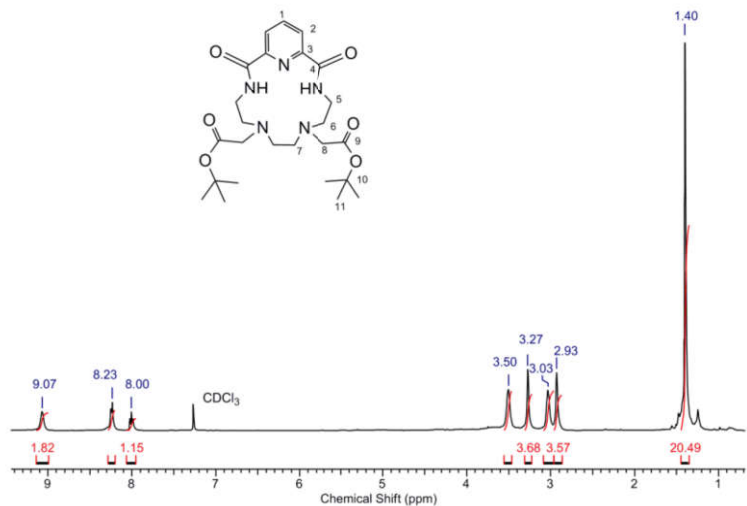


Рисунок П8 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **7** в  $\text{CDCl}_3$ .

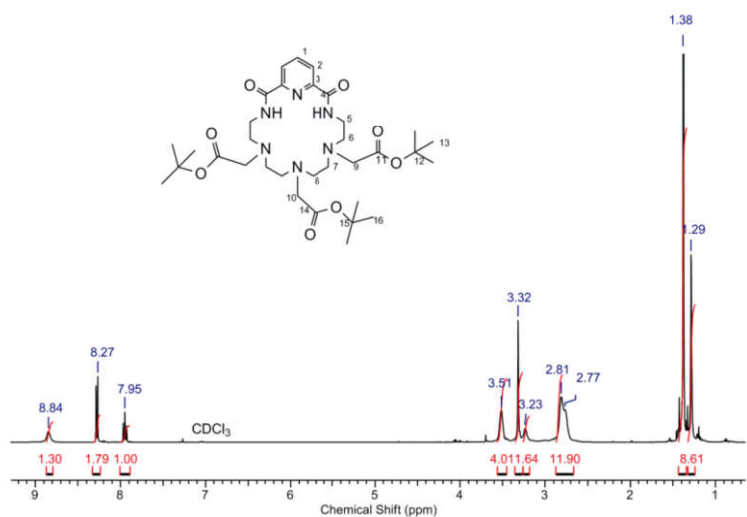


Рисунок П9 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **8** в  $\text{CDCl}_3$ .

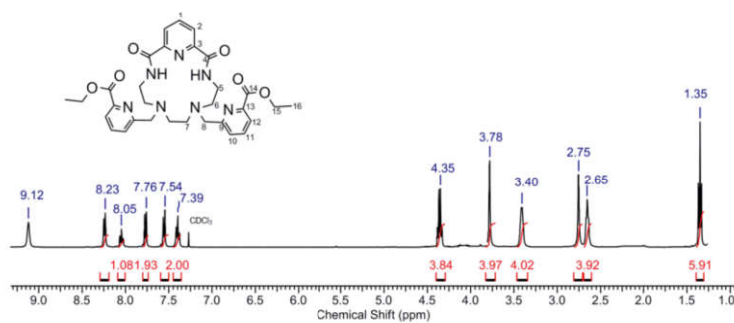


Рисунок П10 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **9** в  $\text{CDCl}_3$ .

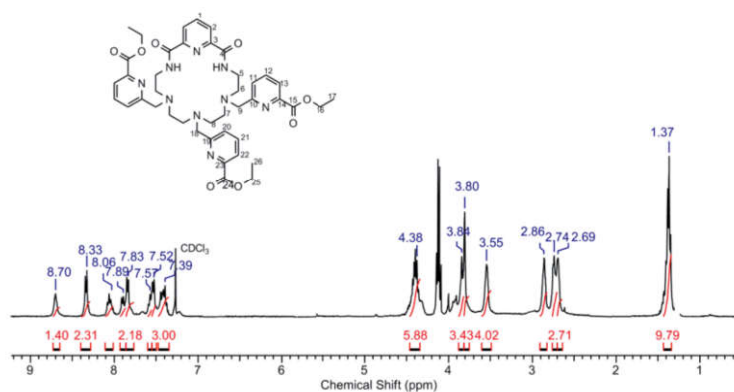


Рисунок П11 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **10** в  $\text{CDCl}_3$ .

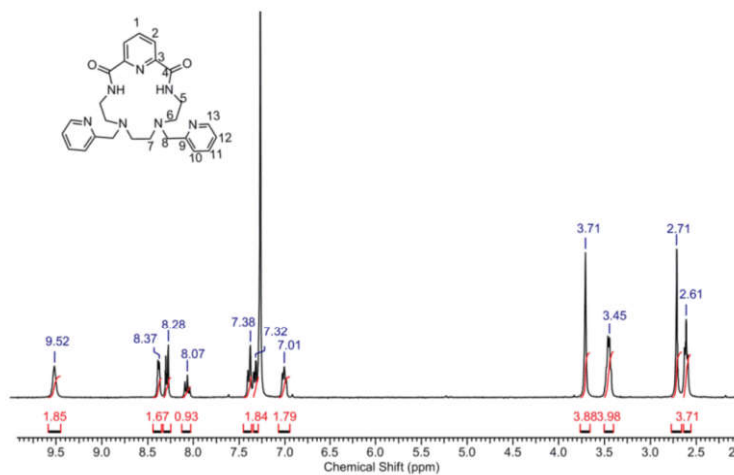


Рисунок П12 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **11** в  $\text{CDCl}_3$ .



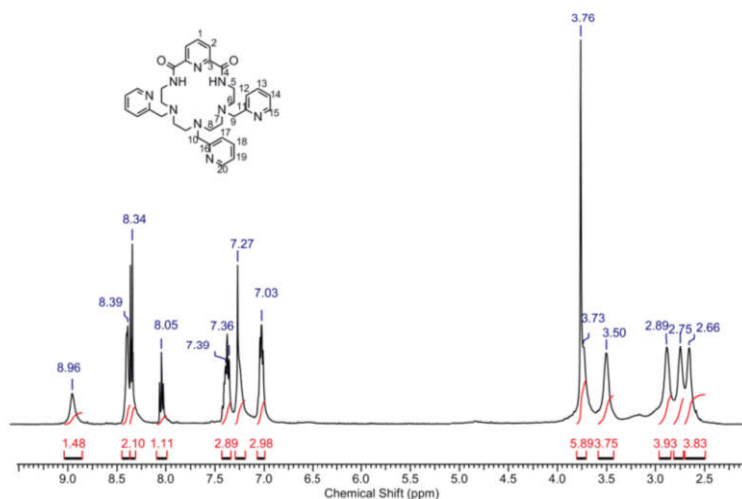


Рисунок П13 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 12 в CDCl<sub>3</sub>.

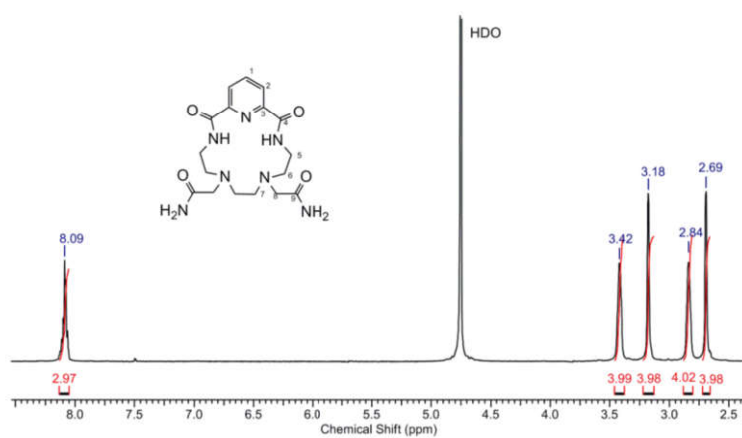


Рисунок П14 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 13 в D<sub>2</sub>O.

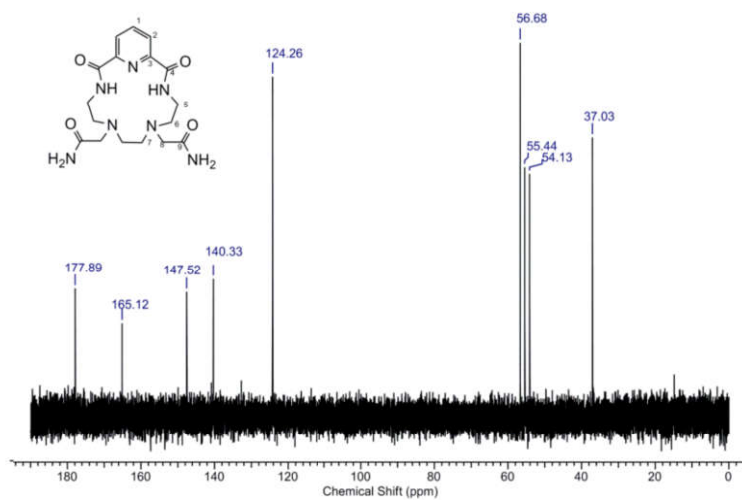


Рисунок П15 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения 13 в D<sub>2</sub>O.

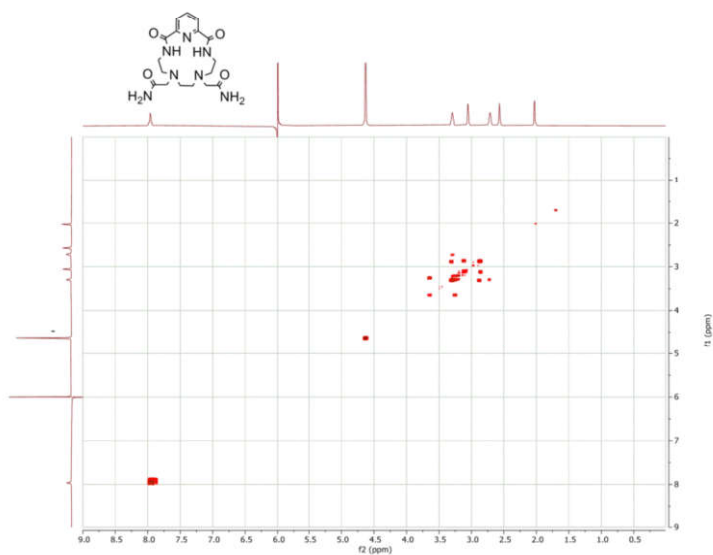


Рисунок П16 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **13** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

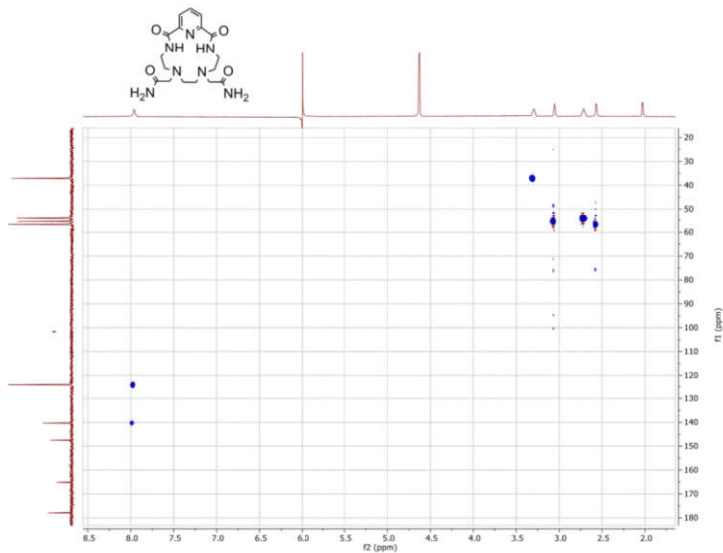


Рисунок П17 - Спектр HSQC соединения **13** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

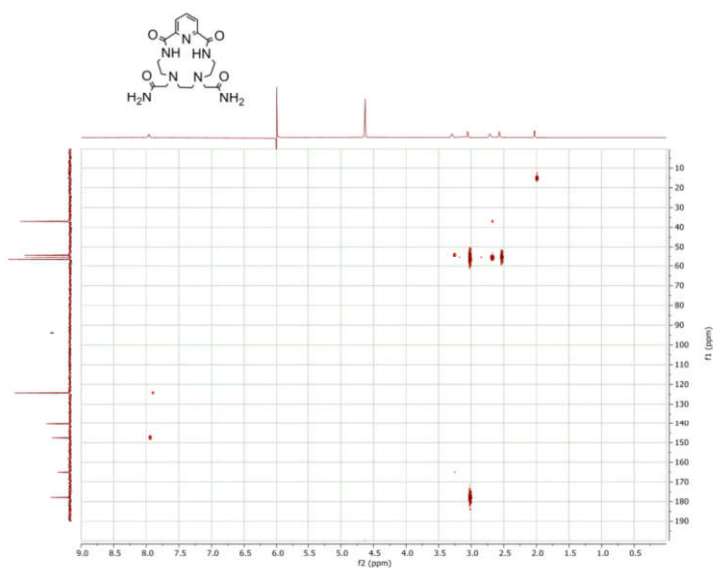


Рисунок П18 - Спектр HMBC соединения **13** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

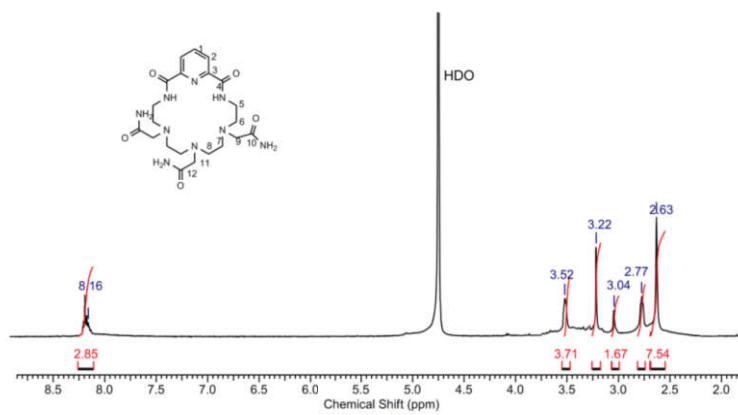


Рисунок П19 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **14** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

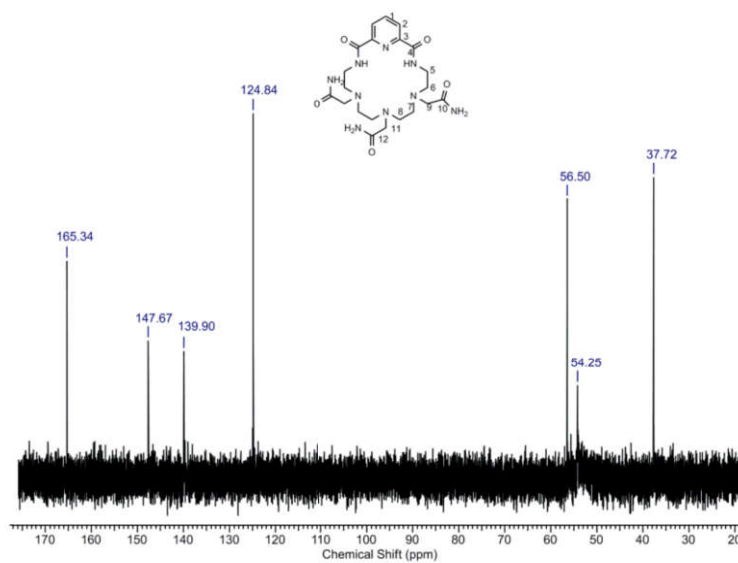


Рисунок П20 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **14** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

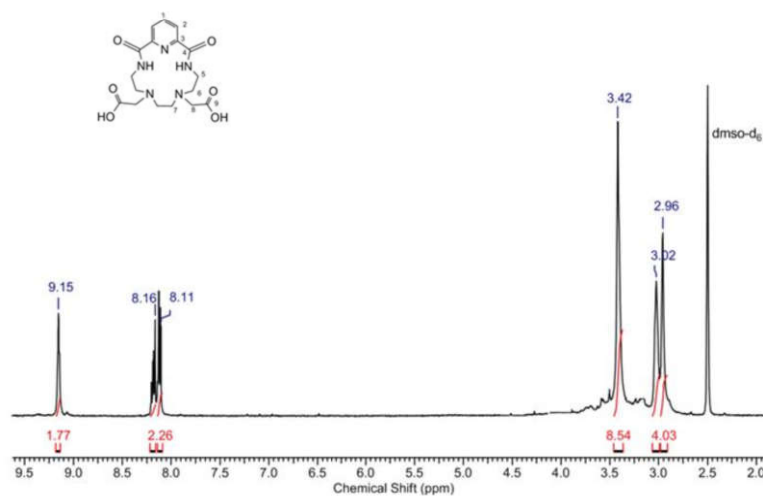


Рисунок П21 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **15** в  $\text{dmsO-d}_6$ .

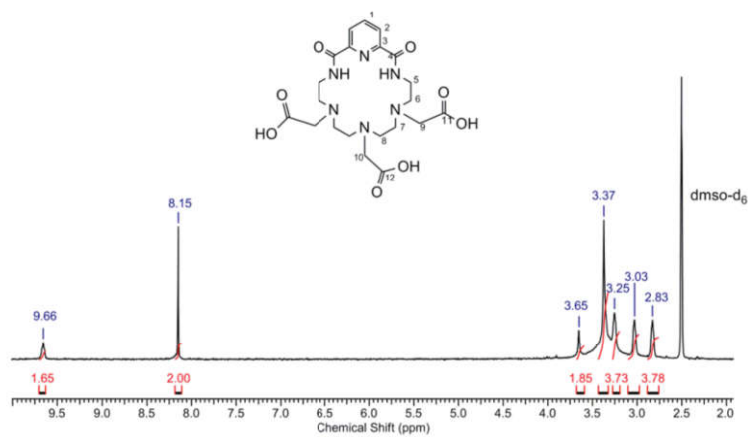


Рисунок П22 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 16 в dms0-d<sub>6</sub>.

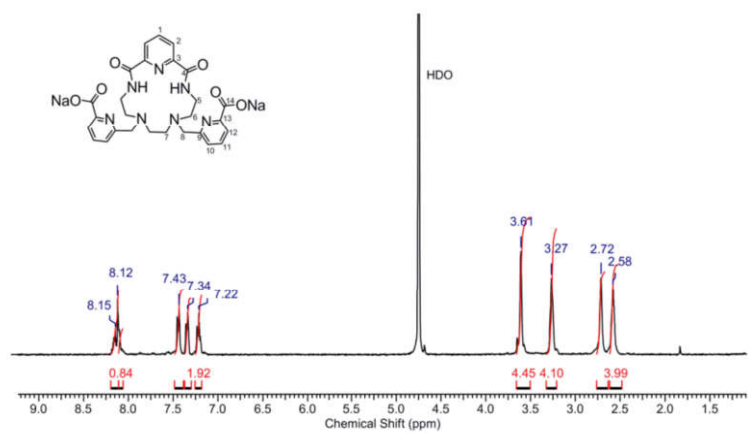


Рисунок П23 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 17 в D<sub>2</sub>O.

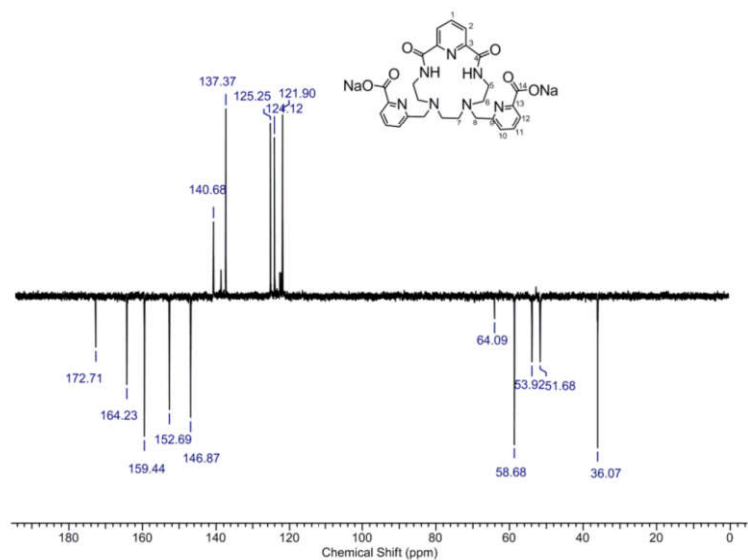


Рисунок П24 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения 17 в D<sub>2</sub>O.

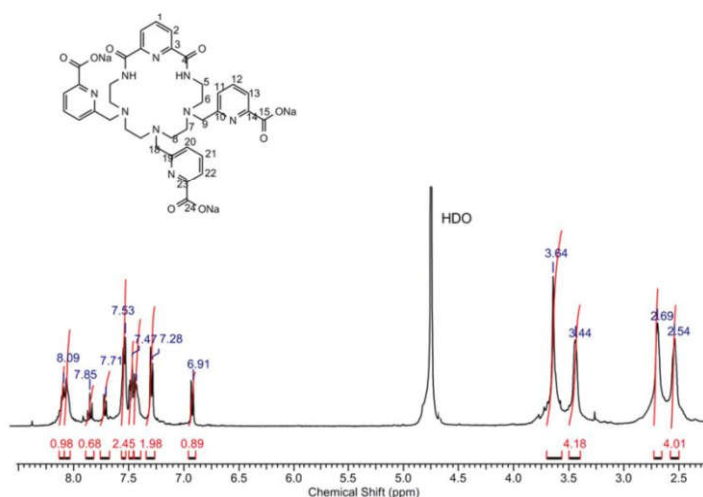


Рисунок П25 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения 18 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

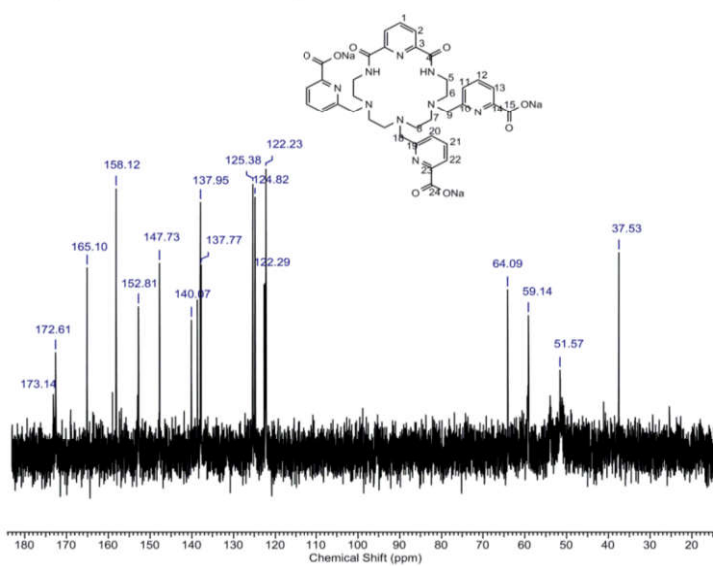


Рисунок П26 - Спектр  $^{13}\text{C-NMR}$  соединения 18 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

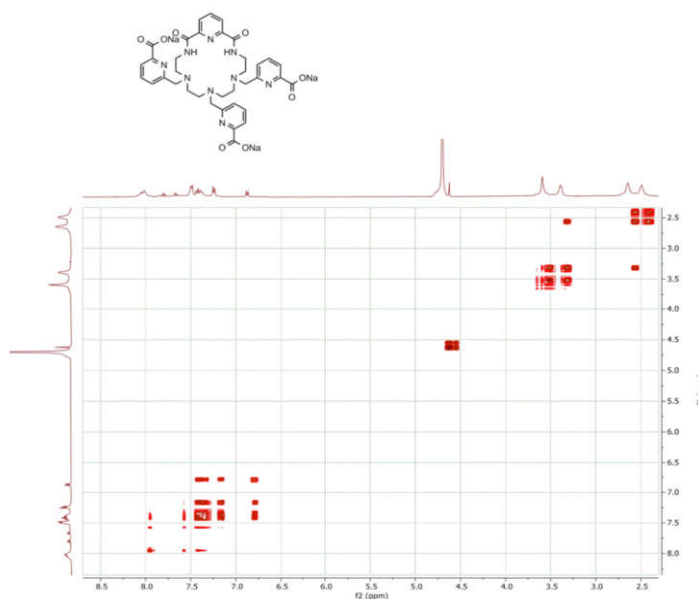


Рисунок П27 - Спектр  $^1\text{H-COSY}$  соединения 18 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

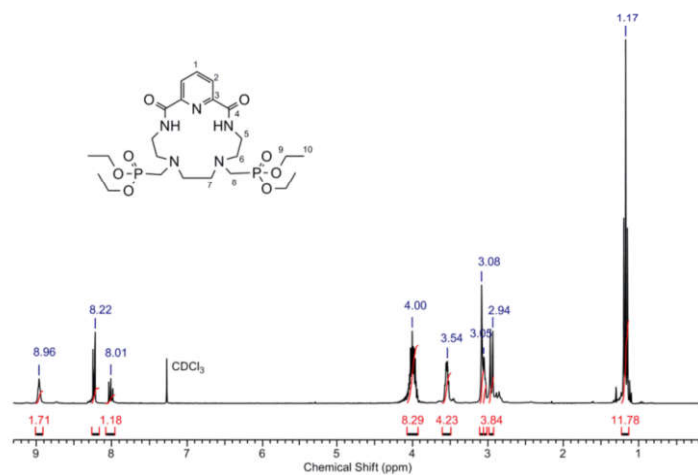


Рисунок П28 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения 19 в  $\text{CDCl}_3$ .

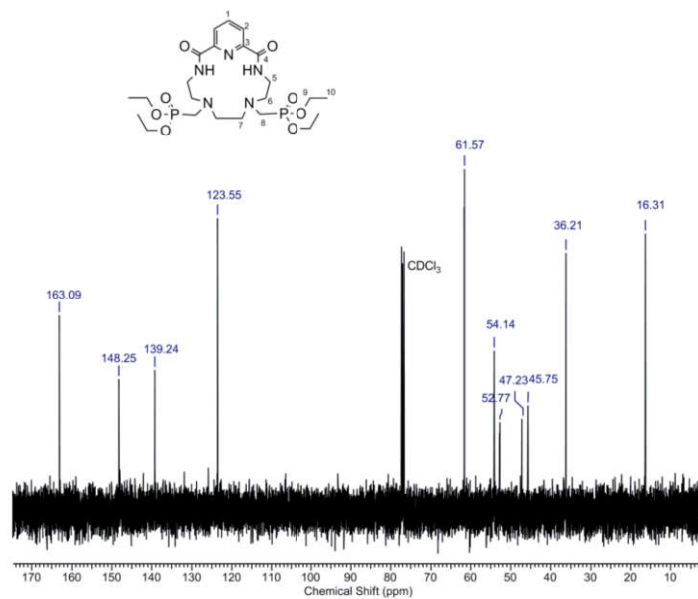


Рисунок П29 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения 19 в  $\text{CDCl}_3$ .

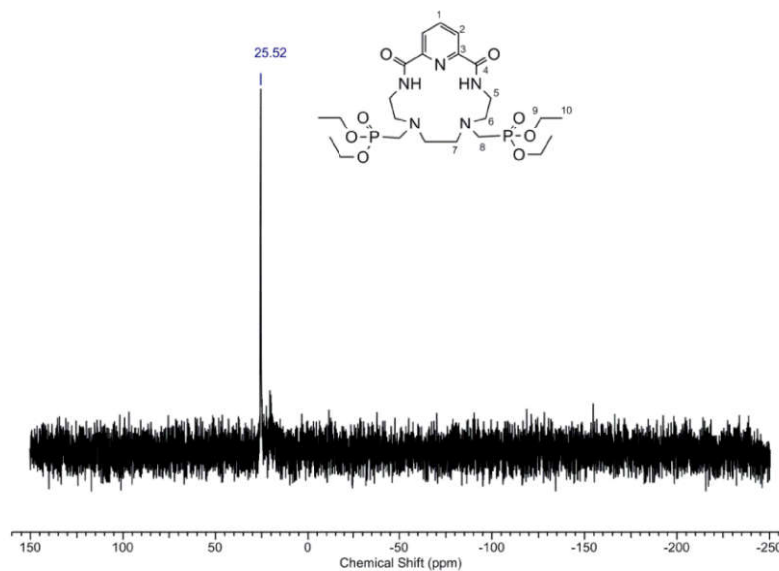


Рисунок П30 - Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР соединения 19.

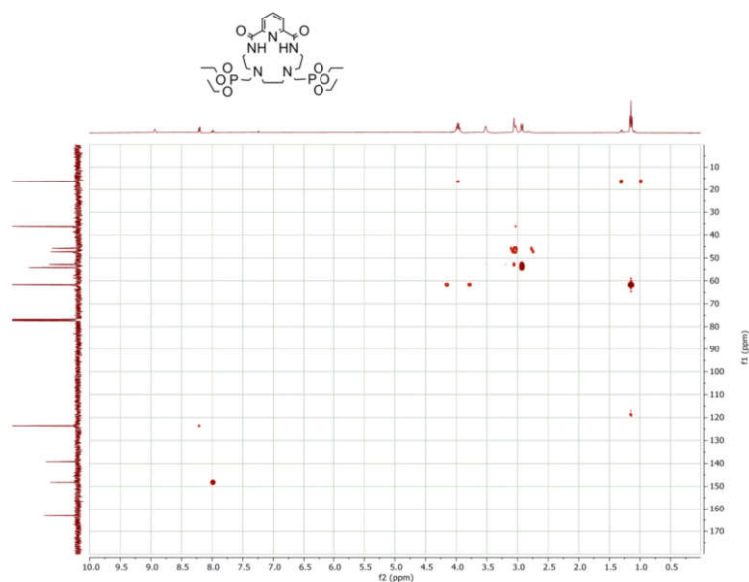


Рисунок ПЗ1 - Спектр НМВС соединения **19** в  $\text{CDCl}_3$ .

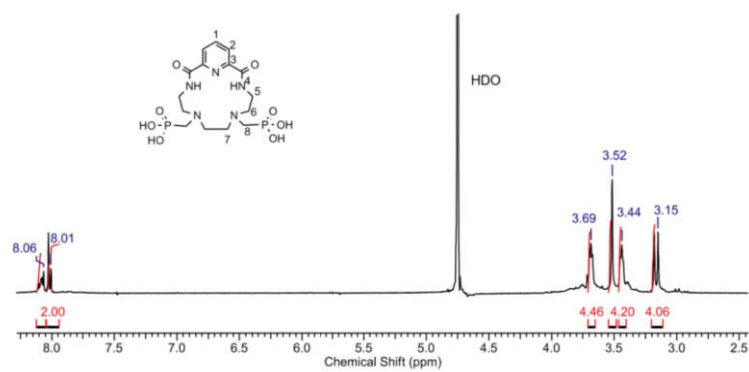


Рисунок ПЗ2 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **20** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

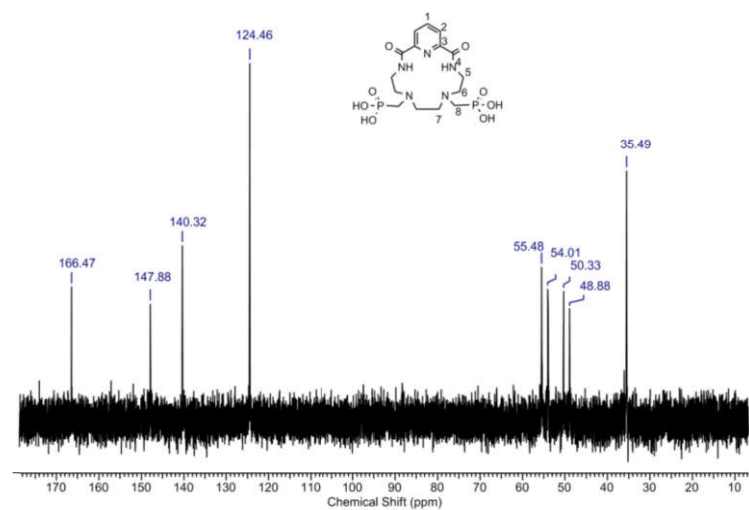


Рисунок ПЗ3 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **20** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

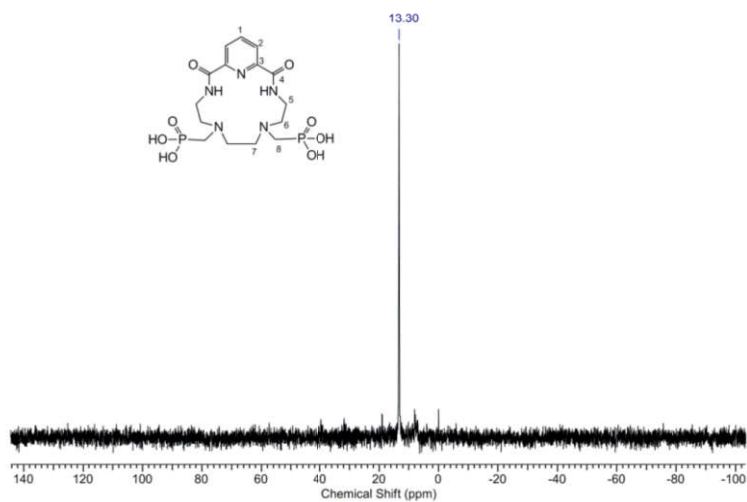


Рисунок ПЗ4 - Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР соединения 20.

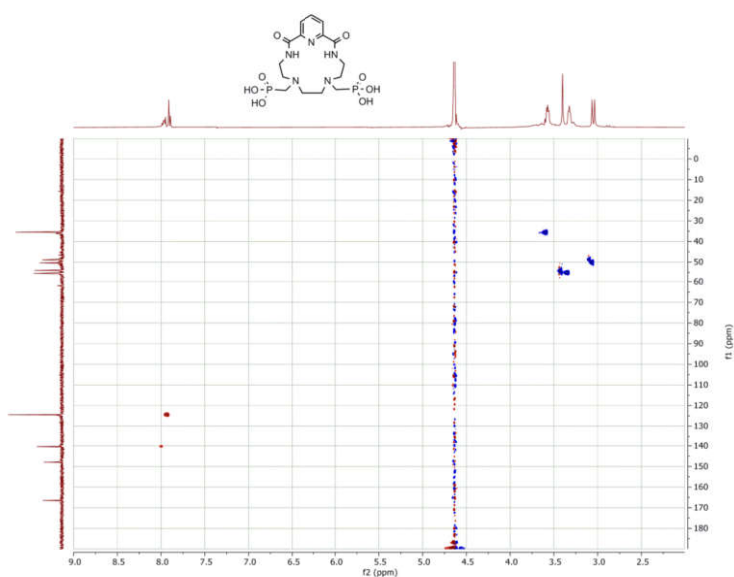


Рисунок ПЗ5 - Спектр HSQC соединения 20 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

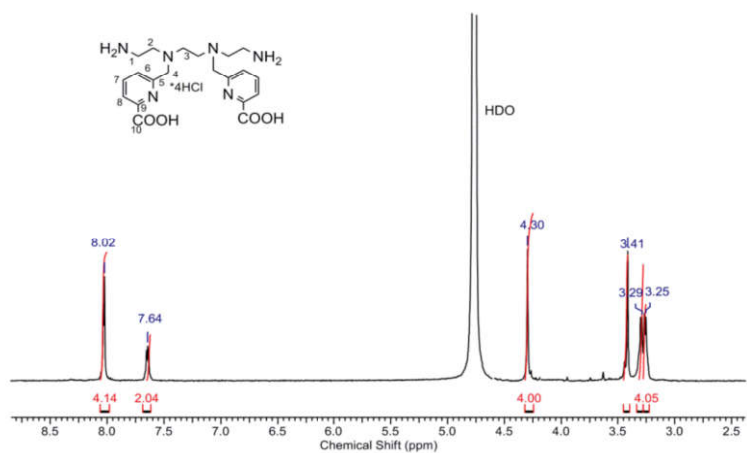


Рисунок ПЗ6 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения 21 в  $\text{D}_2\text{O}$ .



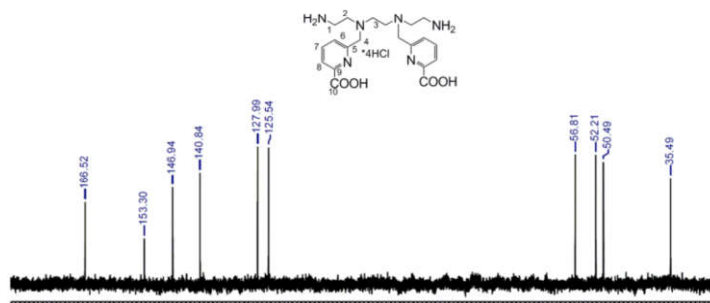


Рисунок П37 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения 21 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

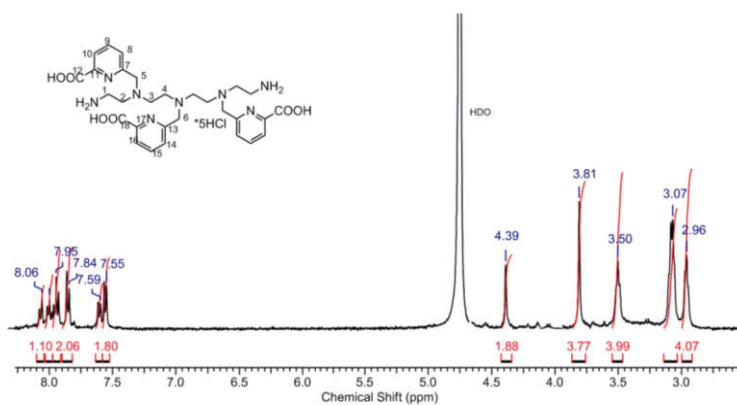


Рисунок П38 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения 22 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

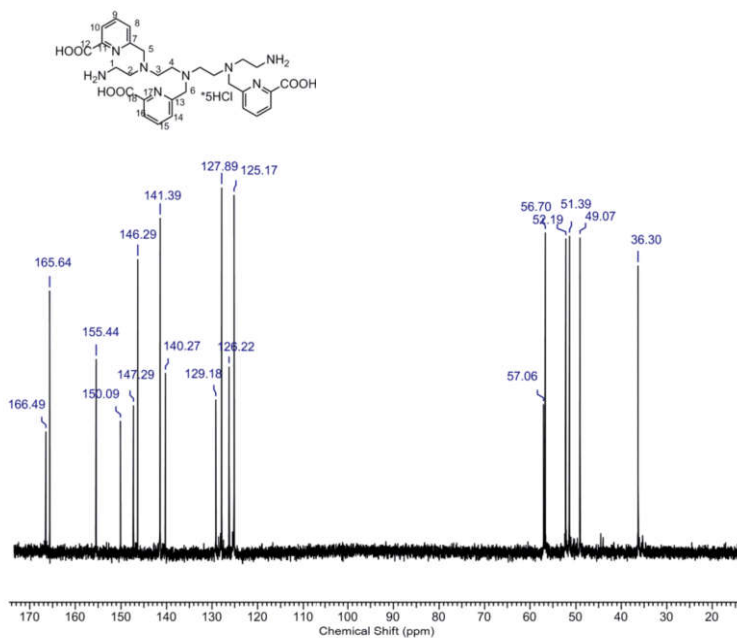


Рисунок П39 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения 22 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

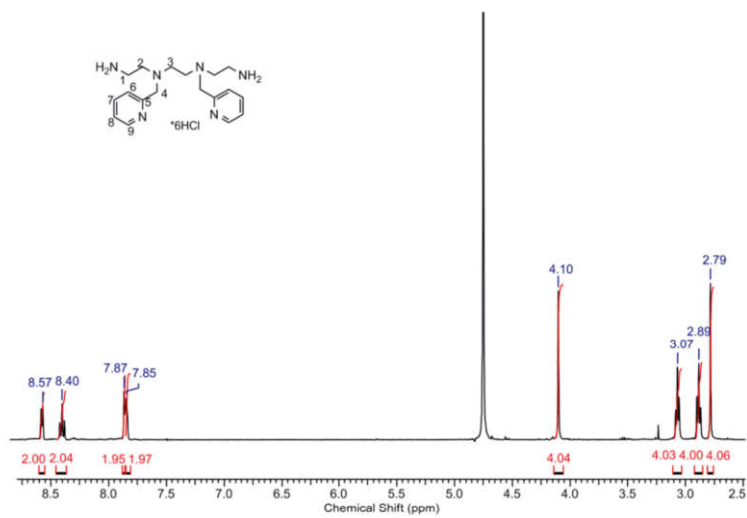


Рисунок П40 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **23** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

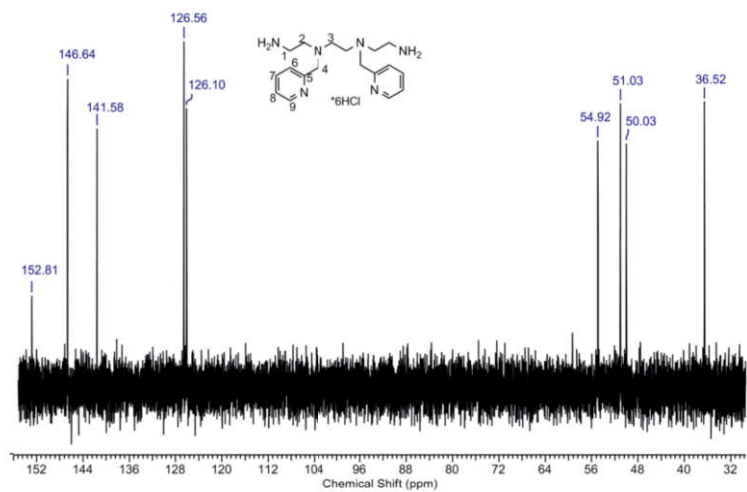


Рисунок П41 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **23** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

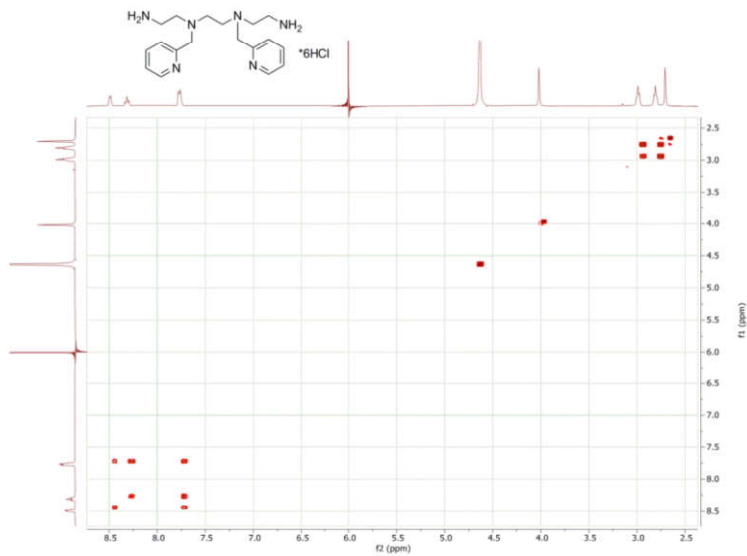


Рисунок П42 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **23** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

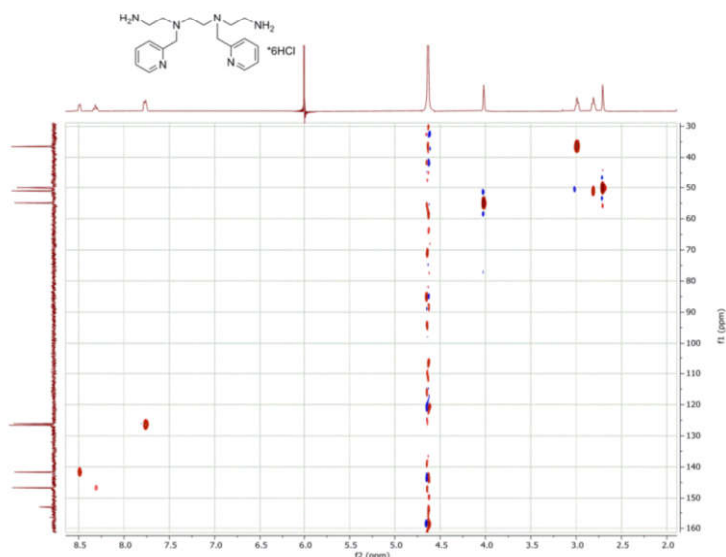


Рисунок П43 - Спектр HSQC соединения 23 в D<sub>2</sub>O.

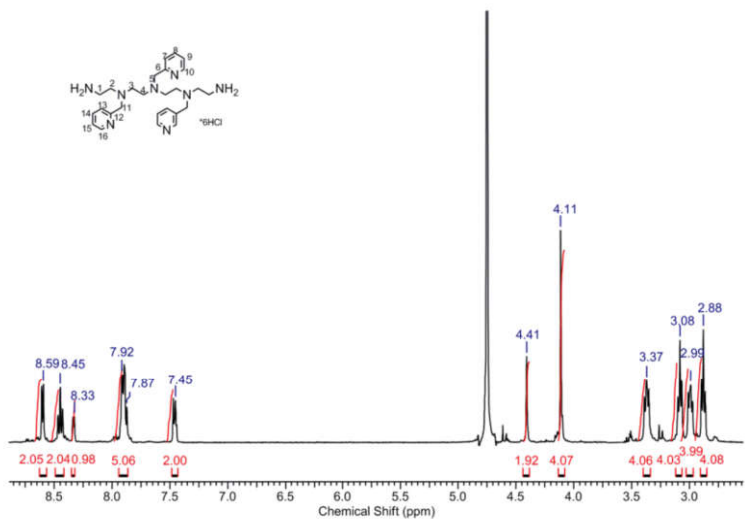


Рисунок П44 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 24 в D<sub>2</sub>O.

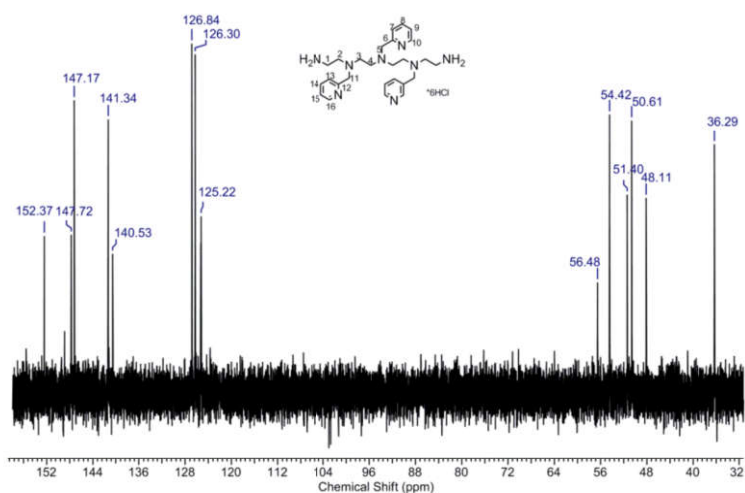


Рисунок П45 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения 24 в D<sub>2</sub>O.

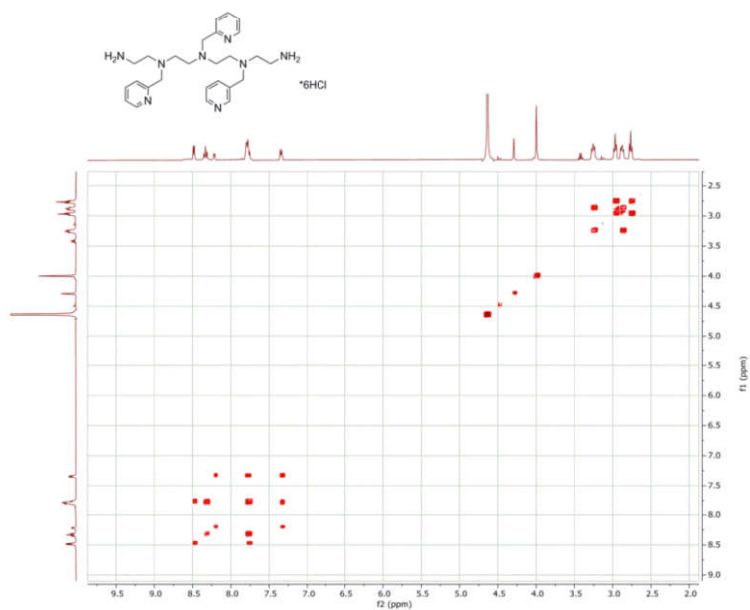


Рисунок П46 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **24** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

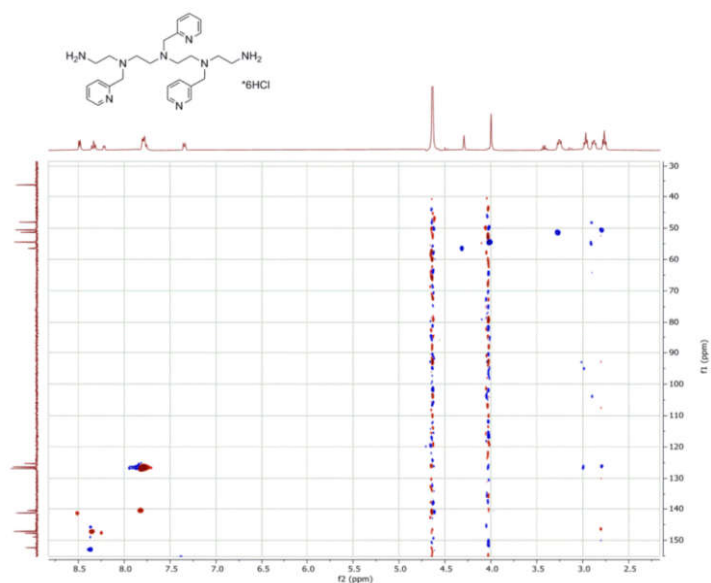


Рисунок П47 - Спектр HSQC соединения **24** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

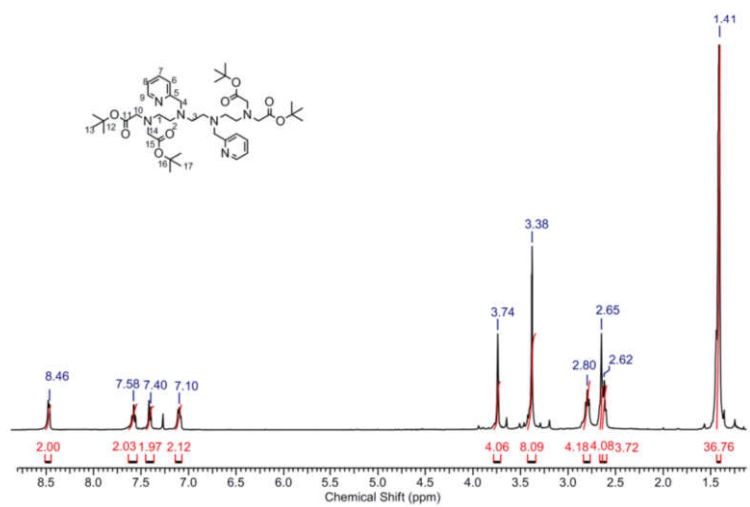


Рисунок П48 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **25** в  $\text{CDCl}_3$ .

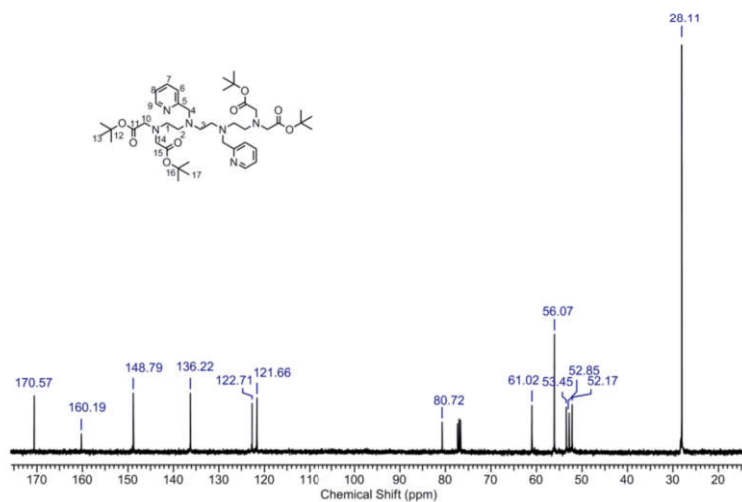


Рисунок П49 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **25** в  $\text{CDCl}_3$ .

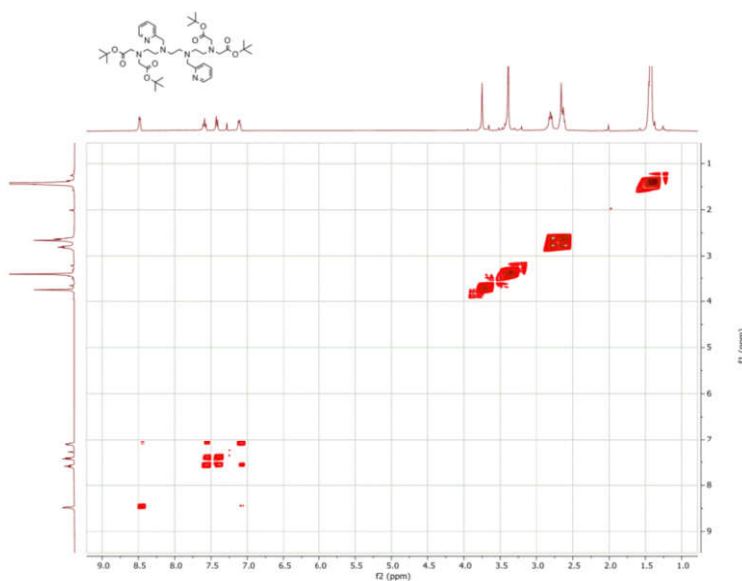


Рисунок П50 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **25** в  $\text{CDCl}_3$ .

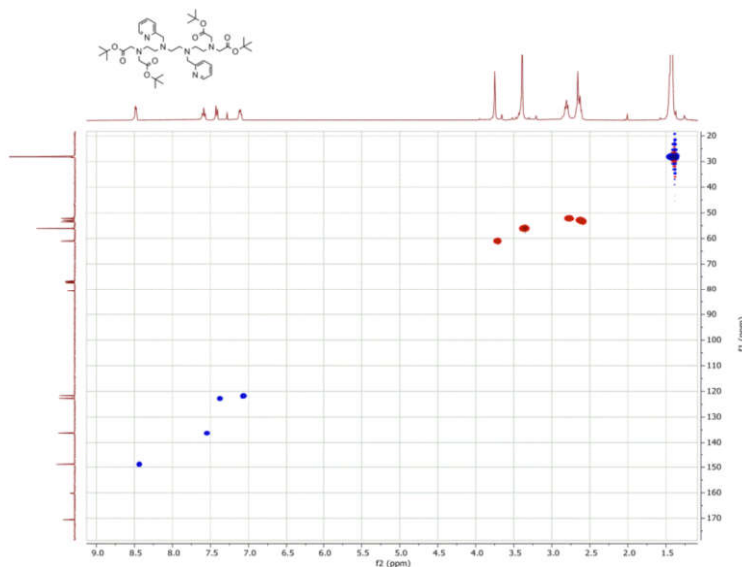


Рисунок П51 - Спектр HSQC соединения **25** в  $\text{CDCl}_3$ .

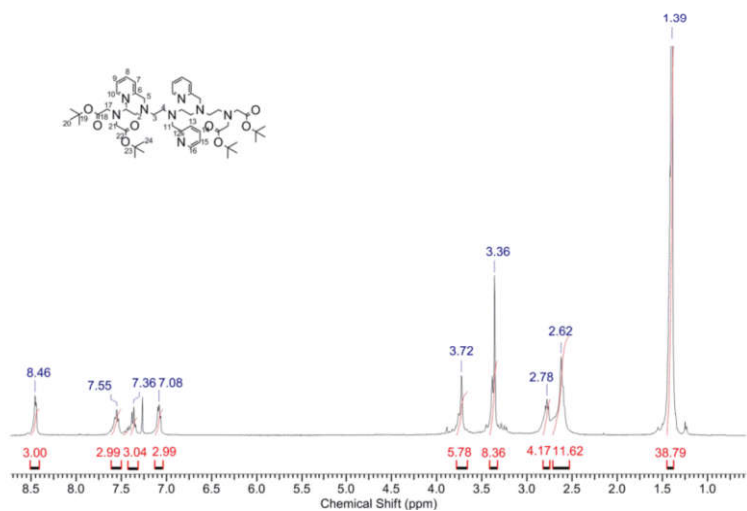


Рисунок П52 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения **26** в  $\text{CDCl}_3$ .

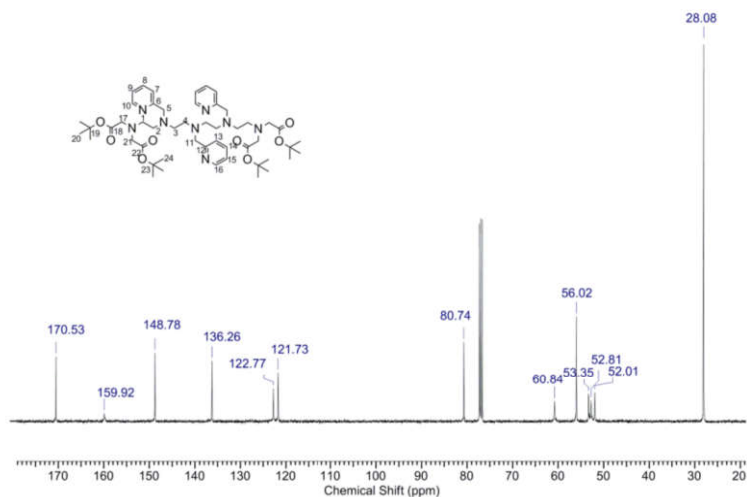


Рисунок П53 - Спектр  $^{13}\text{C-NMR}$  соединения **26** в  $\text{CDCl}_3$ .

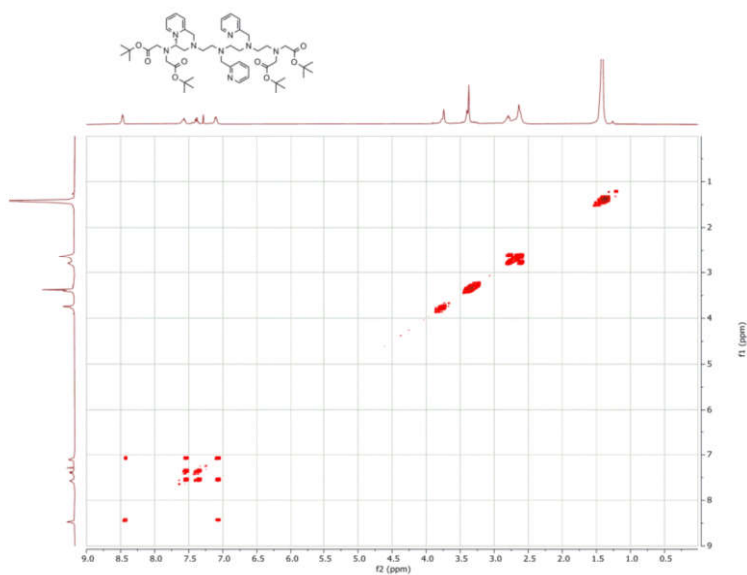


Рисунок П54 - Спектр  $^1\text{H-COSY}$  соединения **26** в  $\text{CDCl}_3$ .

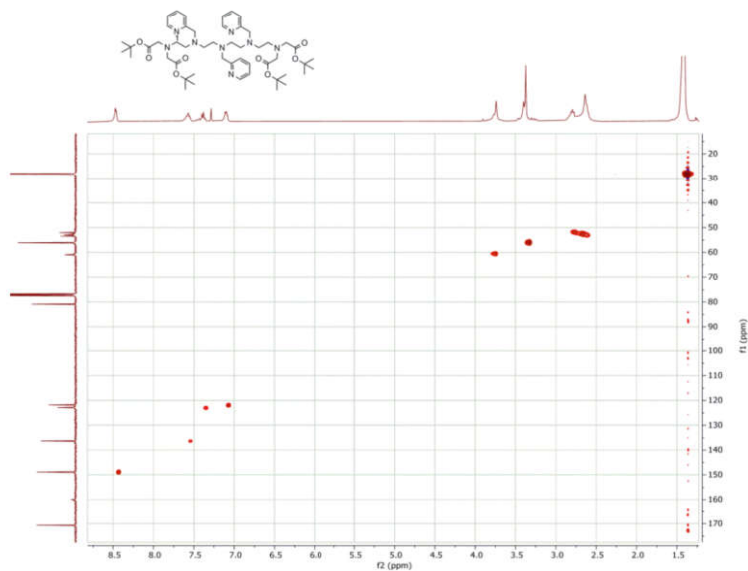


Рисунок П55- Спектр HSQC соединения **26** в  $\text{CDCl}_3$ .

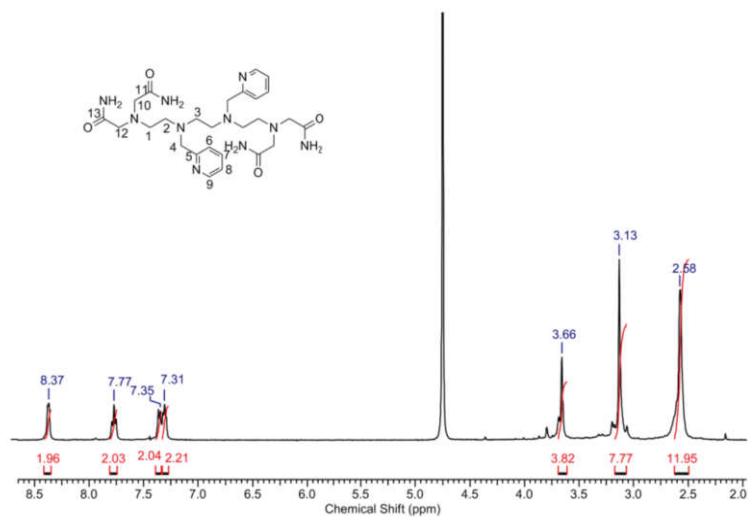


Рисунок П56 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **27** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

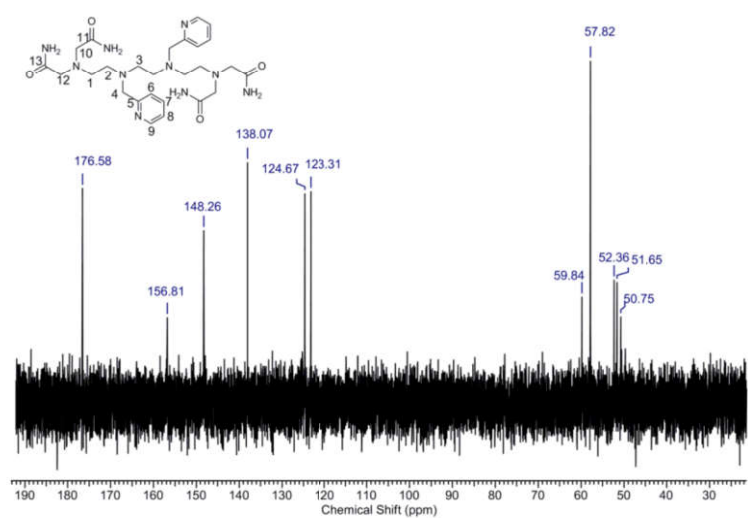


Рисунок П57 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **27** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

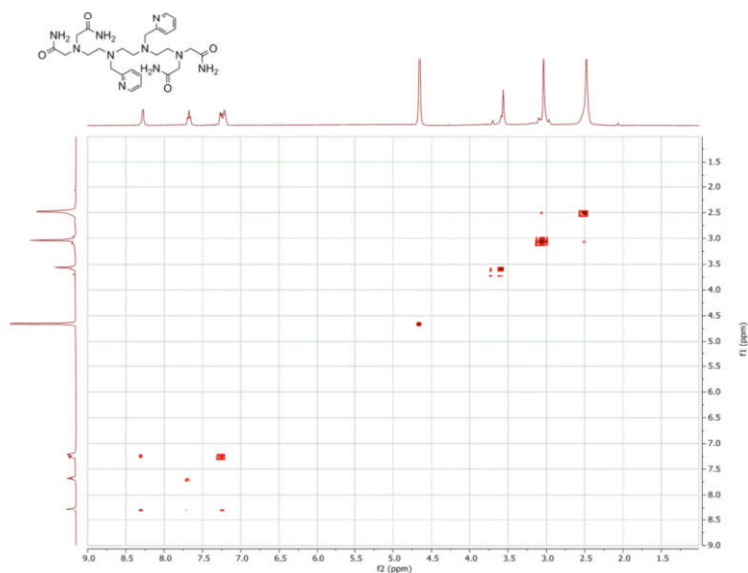


Рисунок П58 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **27** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

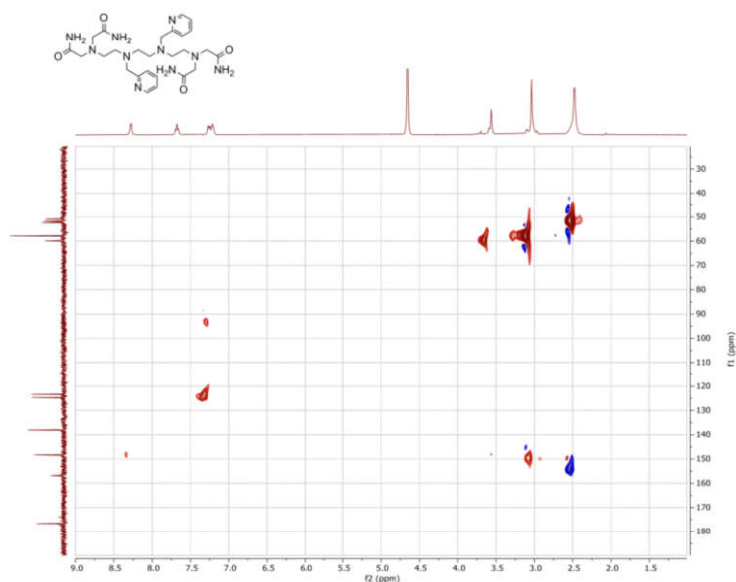


Рисунок П59 - Спектр HSQC соединения **27** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

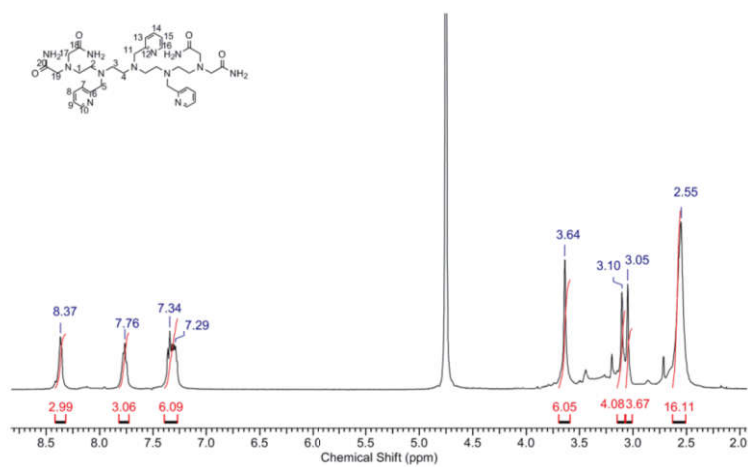


Рисунок П60 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **28** в  $\text{D}_2\text{O}$ .



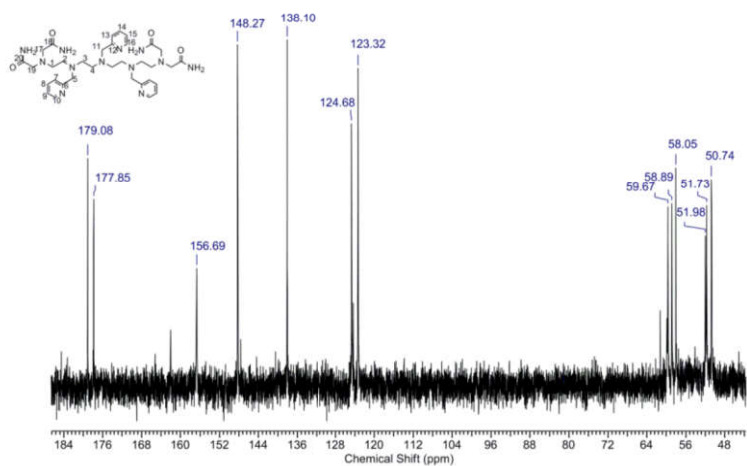


Рисунок П61 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **28** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

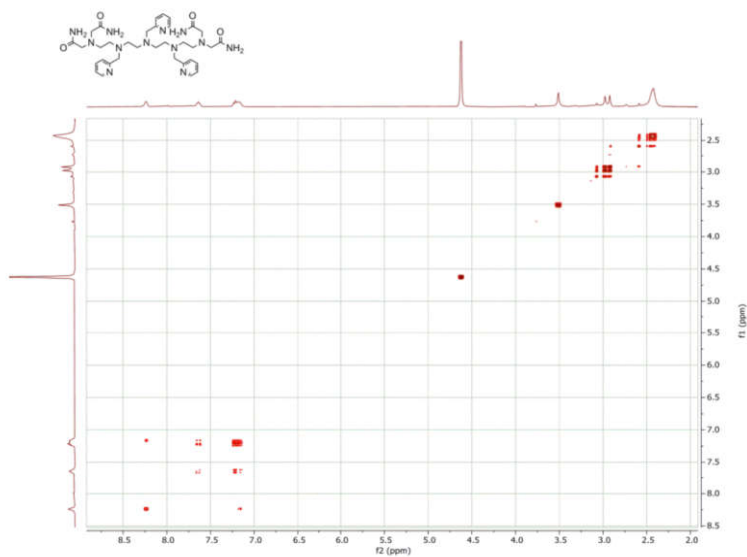


Рисунок П62 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **28** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

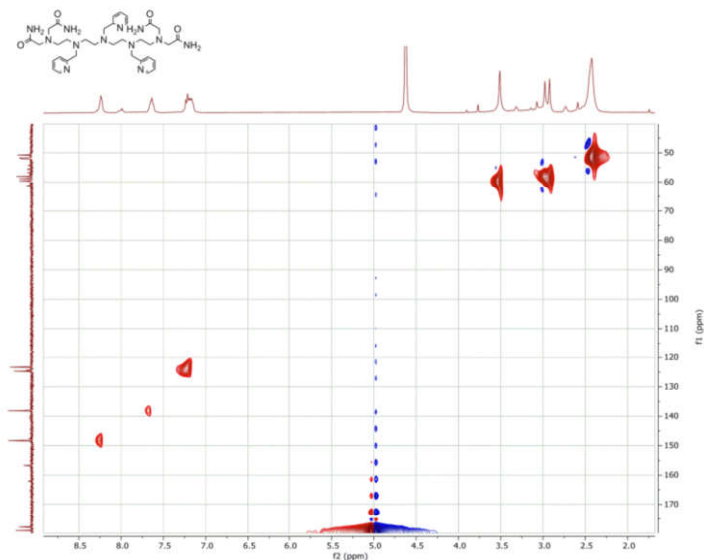


Рисунок П63 - Спектр HSQC соединения **28** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

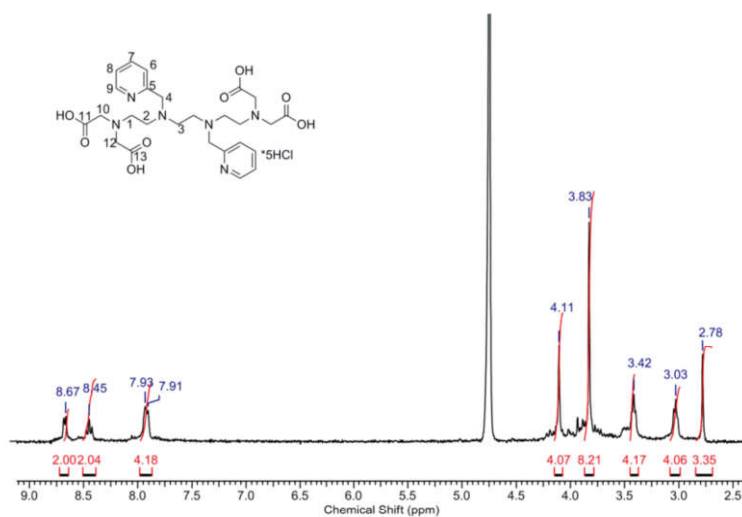


Рисунок П64 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **29** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

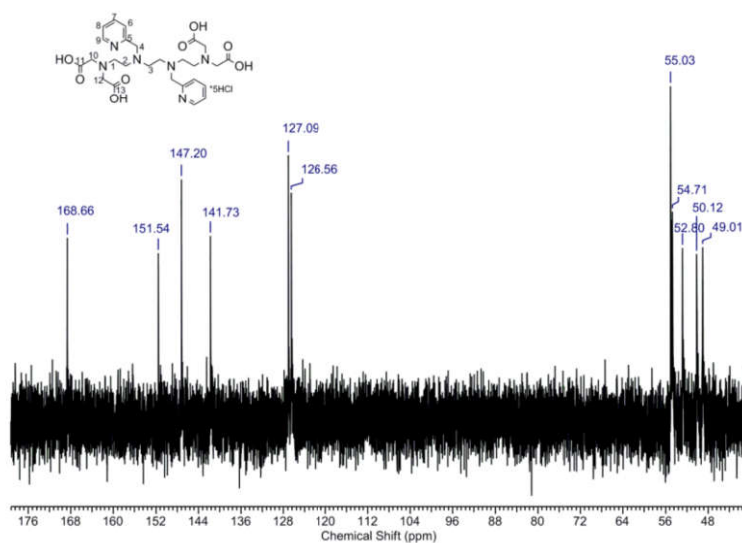


Рисунок П65 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **29** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

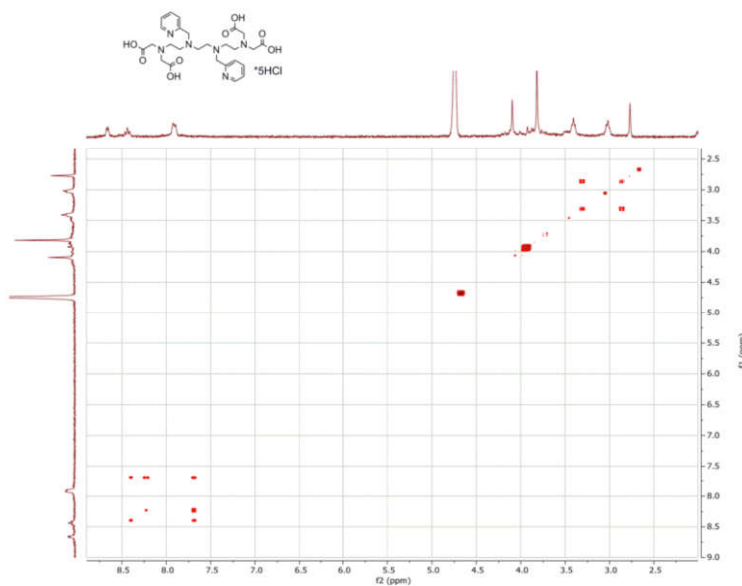


Рисунок П66 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **29** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

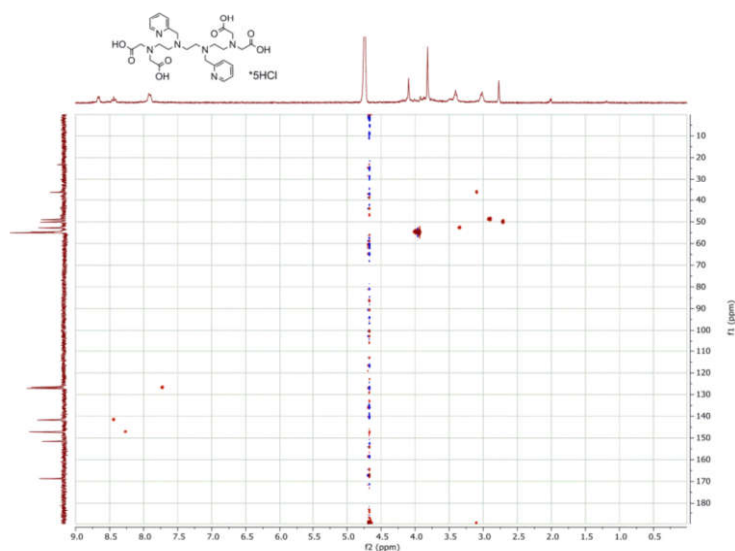


Рисунок П67 - Спектр HSQC соединения **29** в D<sub>2</sub>O.

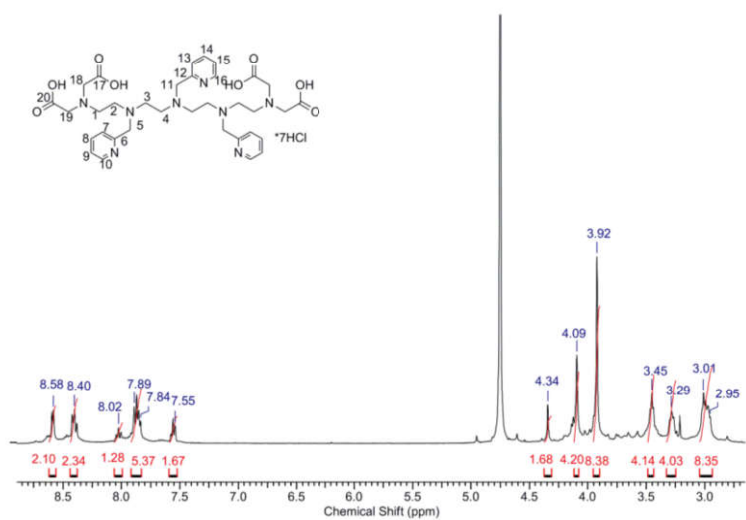


Рисунок П68 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения **30** в D<sub>2</sub>O.

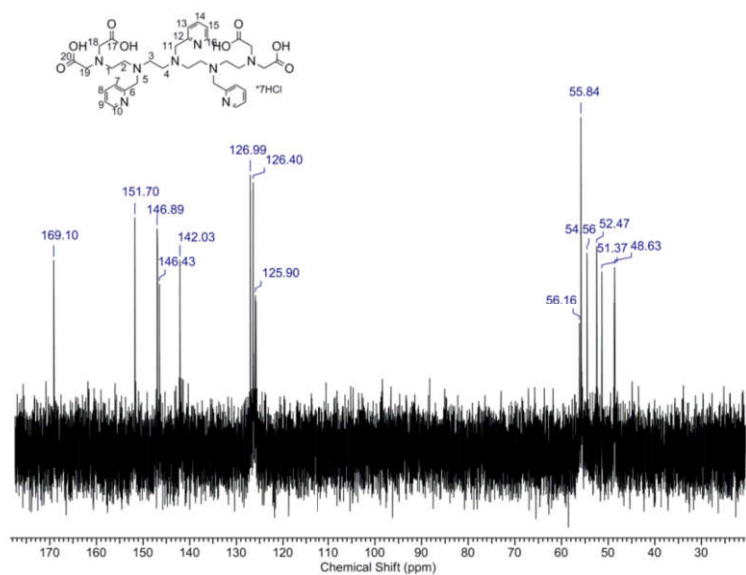


Рисунок П69 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения **30** в D<sub>2</sub>O.

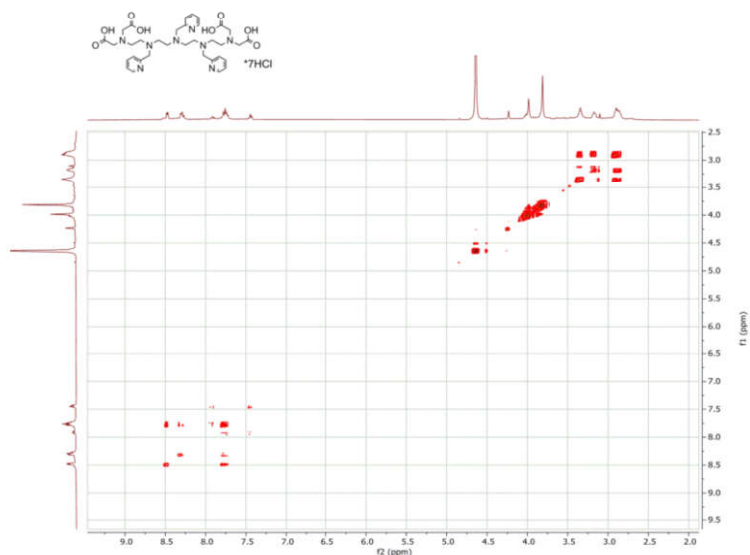


Рисунок П70 - Спектр  $^1\text{H-COSY}$  соединения 30 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

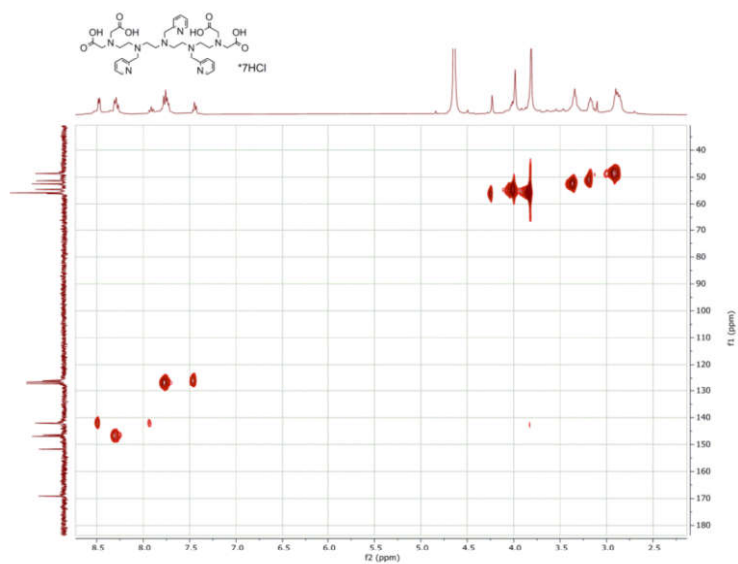


Рисунок П71 - Спектр HSQC соединения 30 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

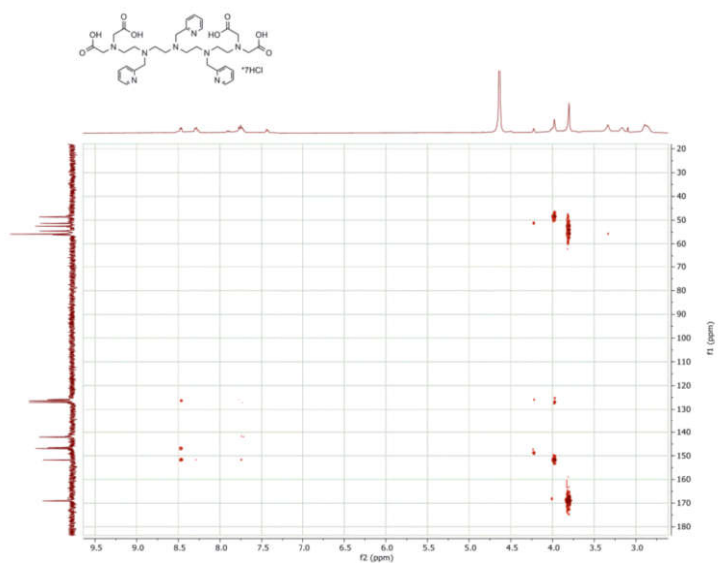


Рисунок П72 - Спектр HMBC соединения 30 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

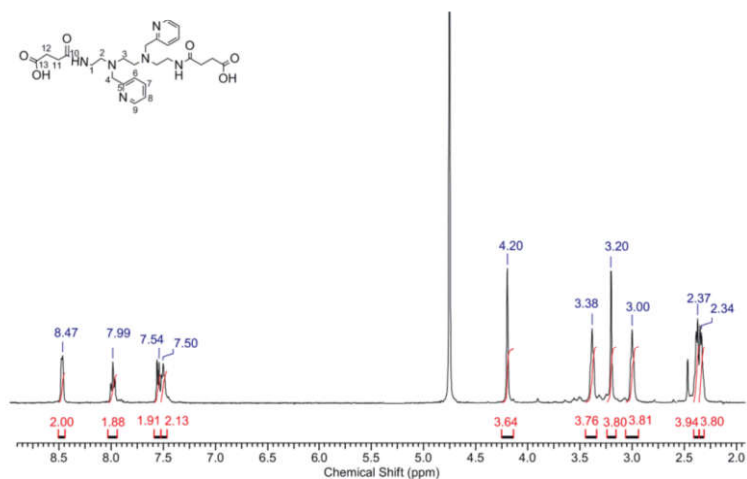


Рисунок П73 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения 31 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

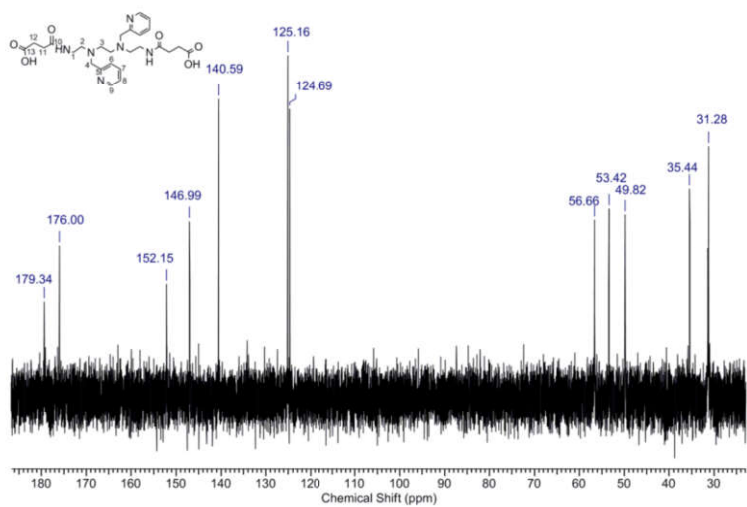


Рисунок П74 - Спектр  $^{13}\text{C-NMR}$  соединения 31 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

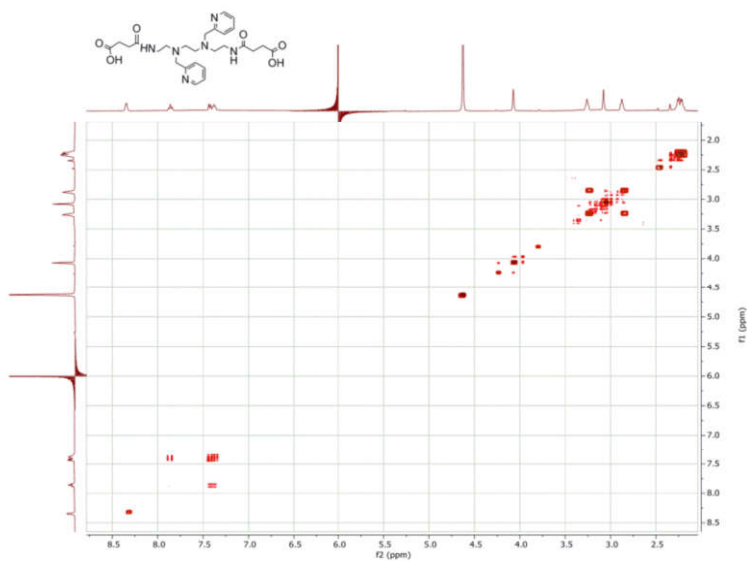


Рисунок П75 - Спектр  $^1\text{H-COSY}$  соединения 31 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

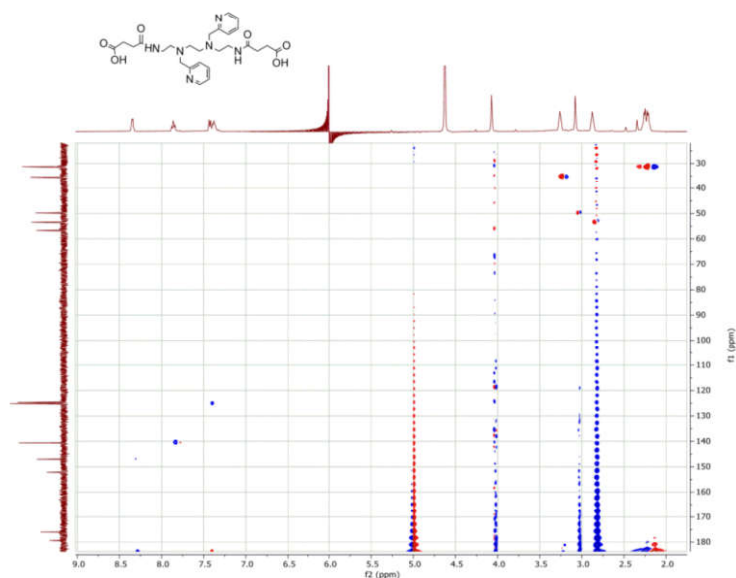


Рисунок П76 - Спектр HSQC соединения 31 в D<sub>2</sub>O.

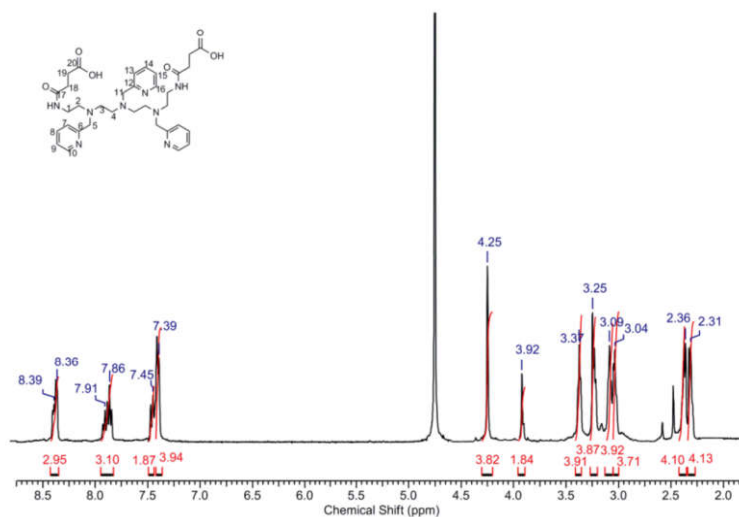


Рисунок П77 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 32 в D<sub>2</sub>O.

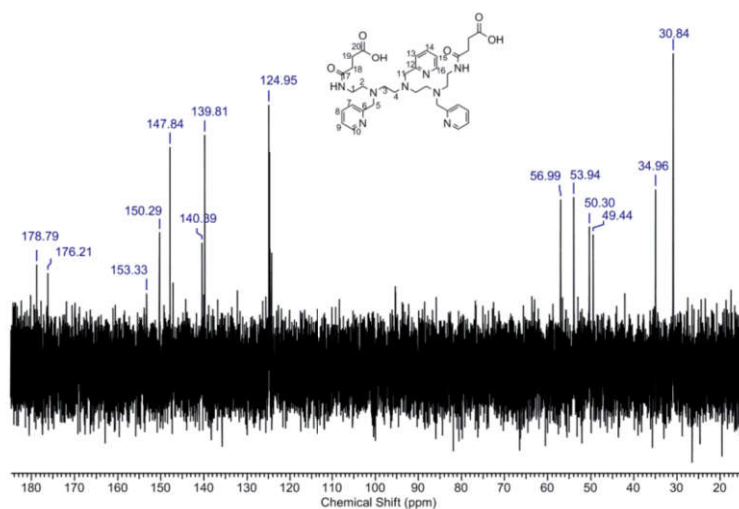


Рисунок П78 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения 32 в D<sub>2</sub>O.

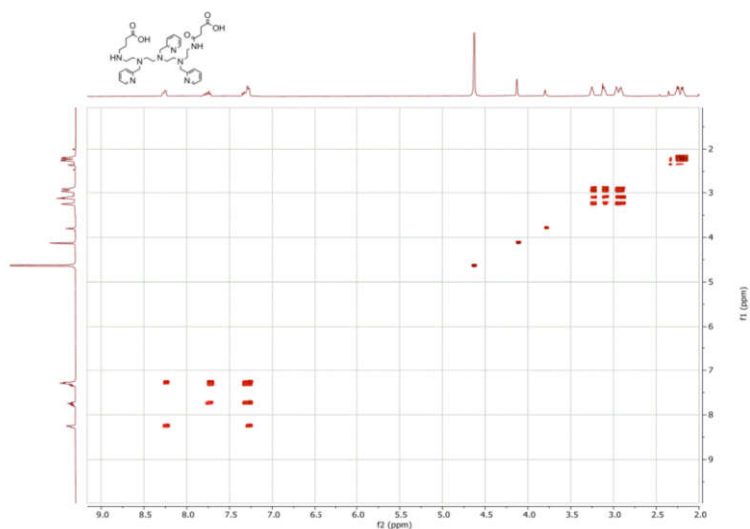


Рисунок П79 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **32** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

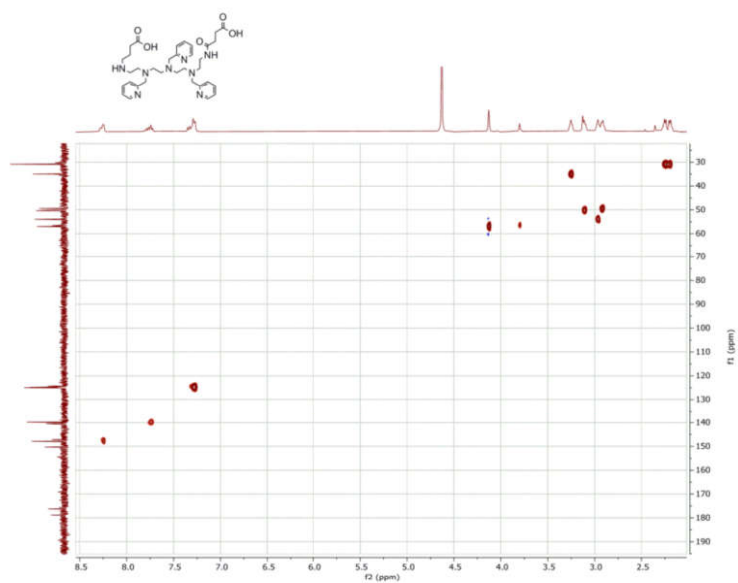


Рисунок П80 - Спектр HSQC соединения **32** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

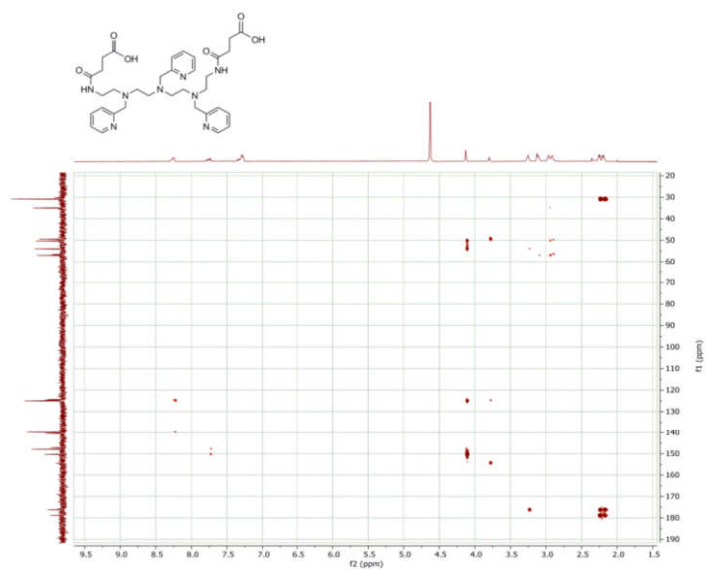


Рисунок П81 - Спектр HMBC соединения **32** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

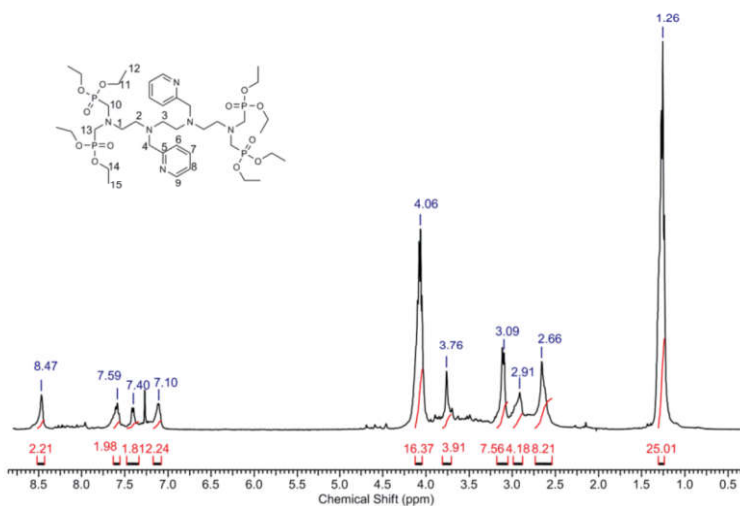


Рисунок П82 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения 33 в  $\text{CDCl}_3$ .

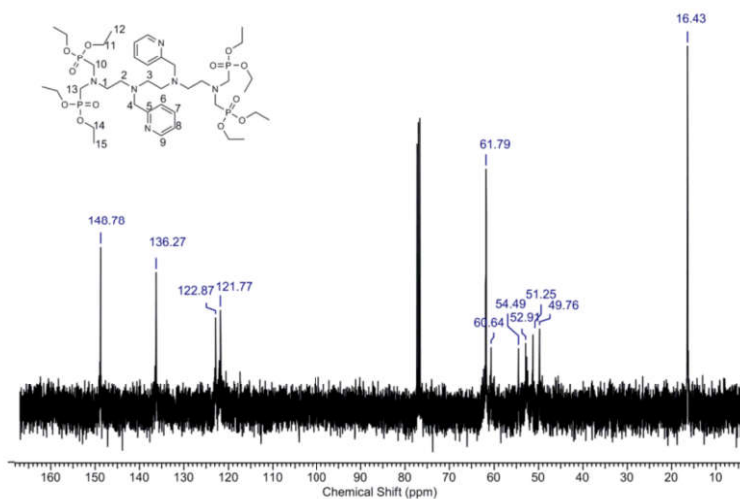


Рисунок П83 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения 33 в  $\text{CDCl}_3$ .

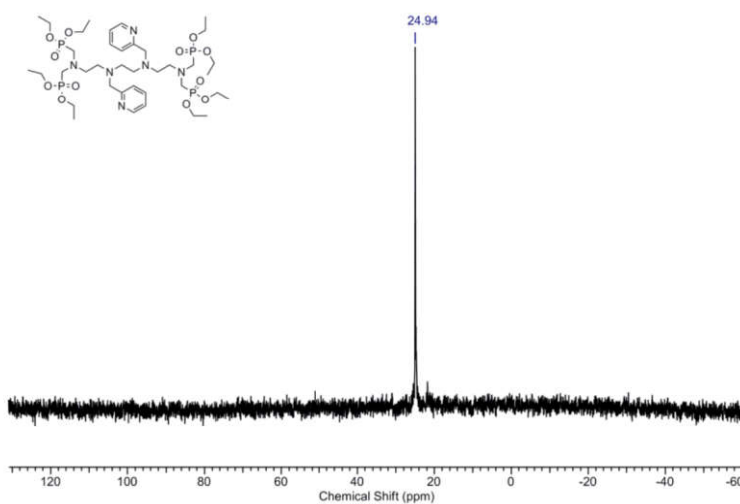


Рисунок П84 - Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР соединения 33.



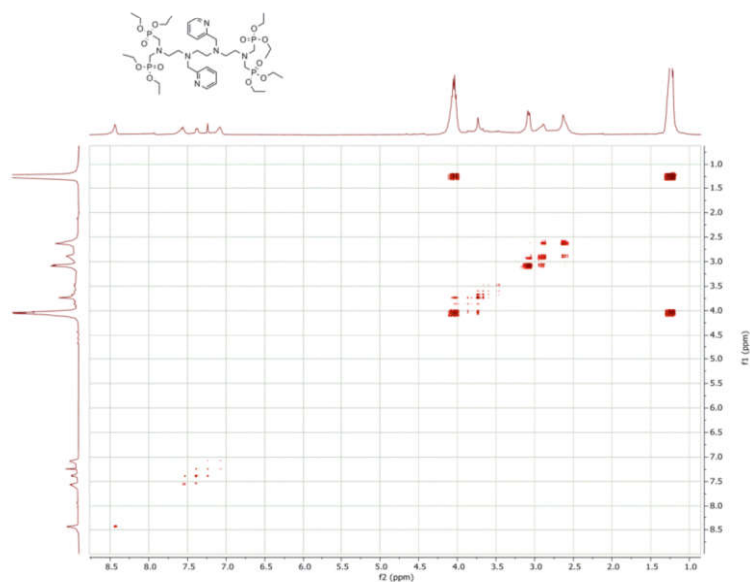


Рисунок П85 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **33** в  $\text{CDCl}_3$ .

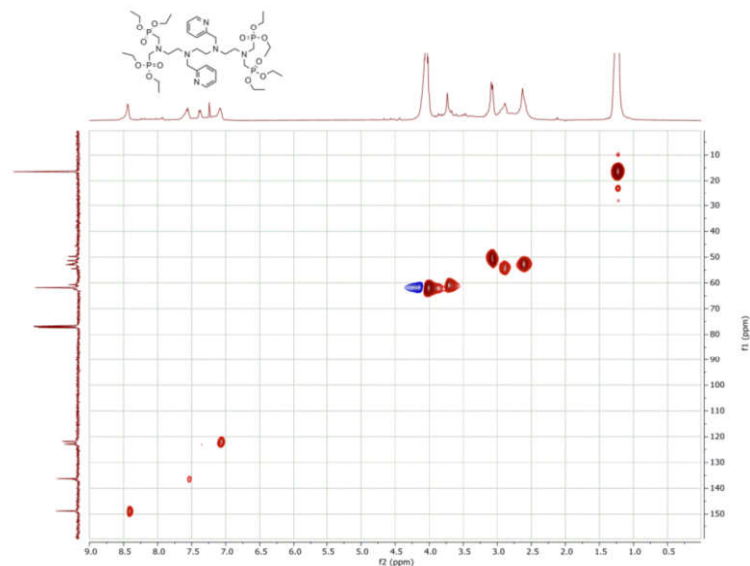


Рисунок П86 - Спектр HSQC соединения **33** в  $\text{CDCl}_3$ .

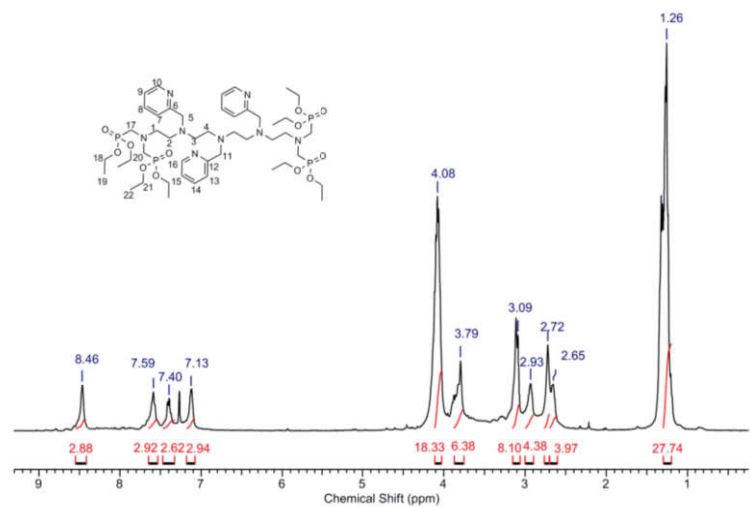


Рисунок П87 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **34** в  $\text{CDCl}_3$ .

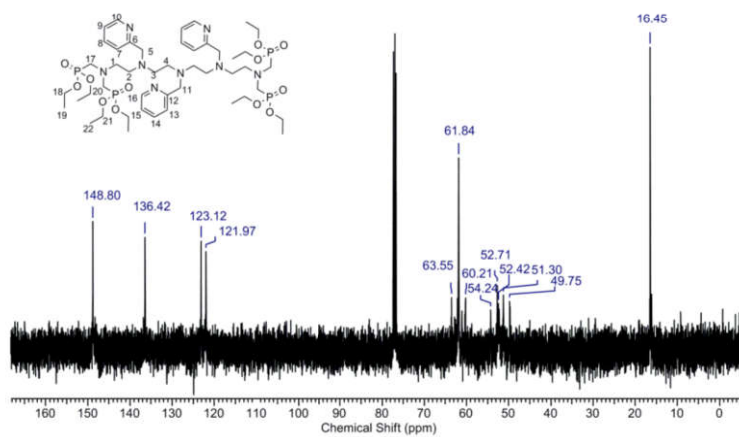


Рисунок П88 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **34** в  $\text{CDCl}_3$ .

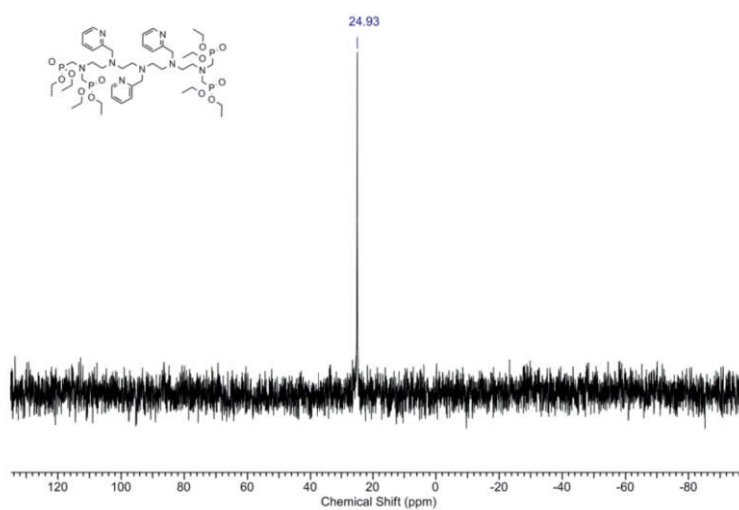


Рисунок П89 - Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР соединения **34**.

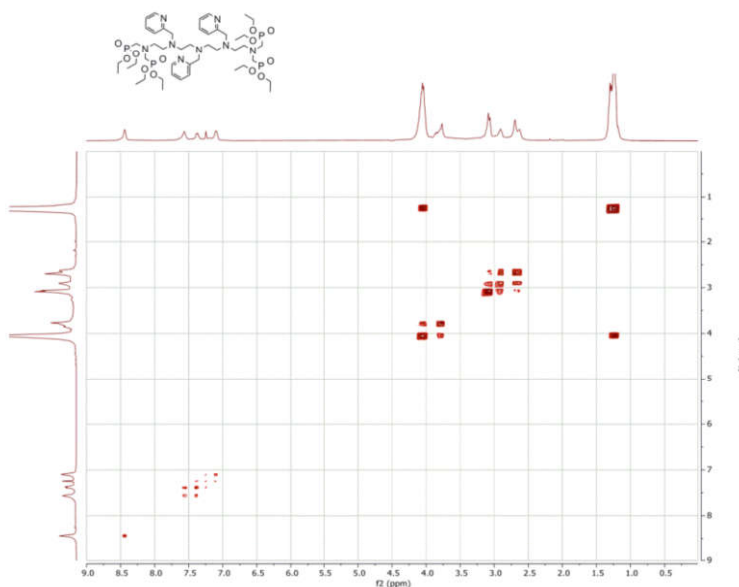


Рисунок П90 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **34** в  $\text{CDCl}_3$ .

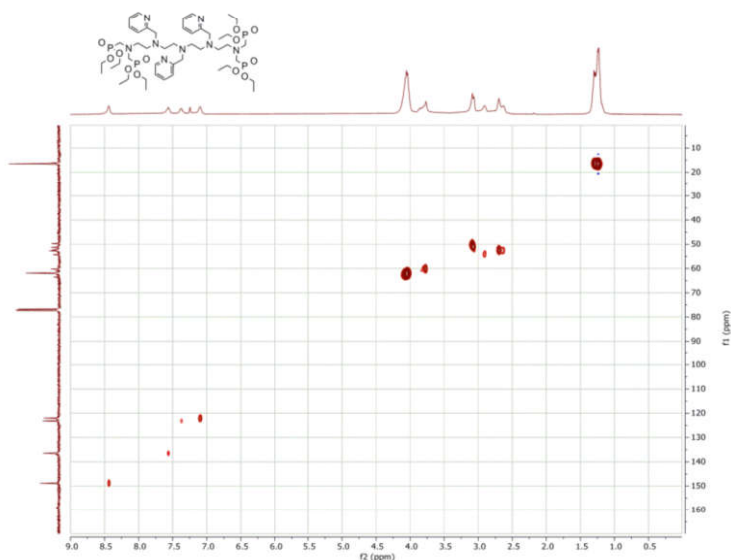


Рисунок П91 - Спектр HSQC соединения 34 в CDCl<sub>3</sub>.

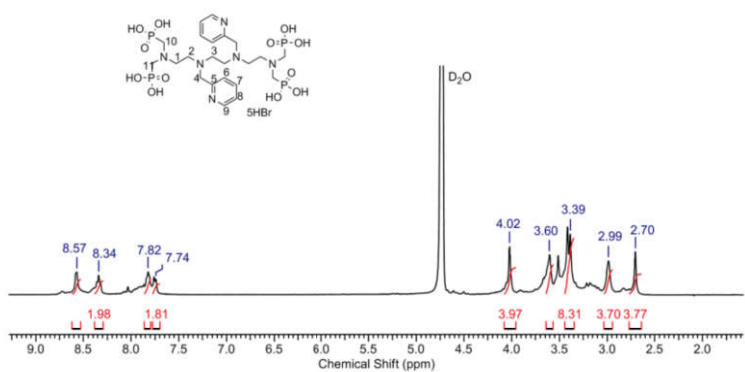


Рисунок П92 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 35 в D<sub>2</sub>O.

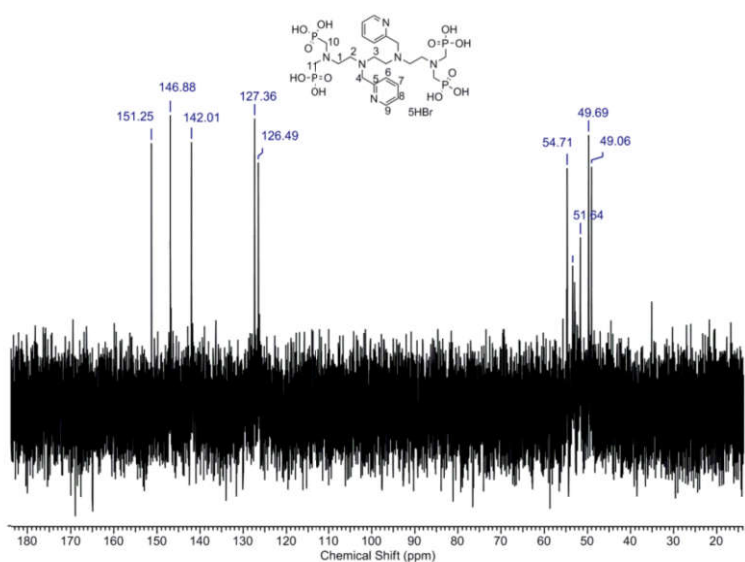


Рисунок П93 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения 35 в D<sub>2</sub>O.

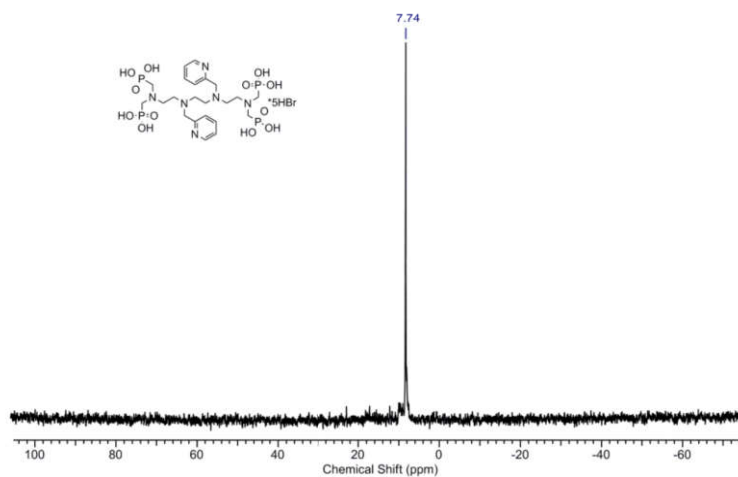


Рисунок П94 - Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР соединения 35.

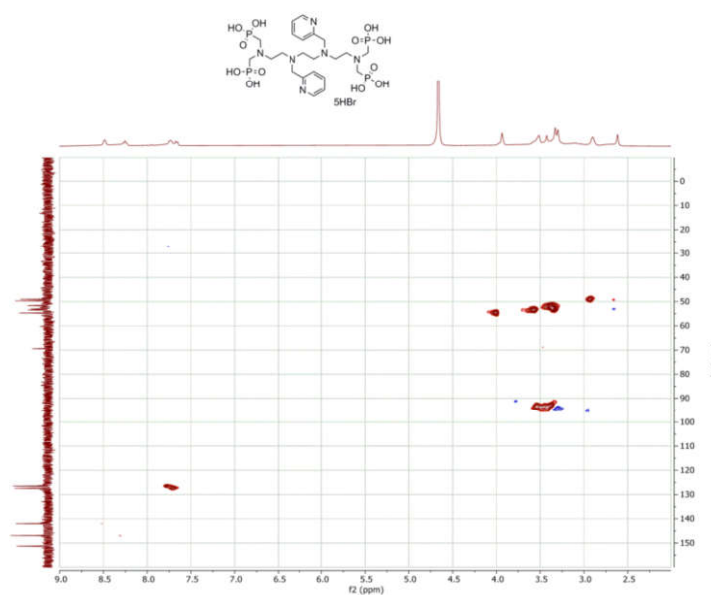


Рисунок П95 - Спектр HSQC соединения 35 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

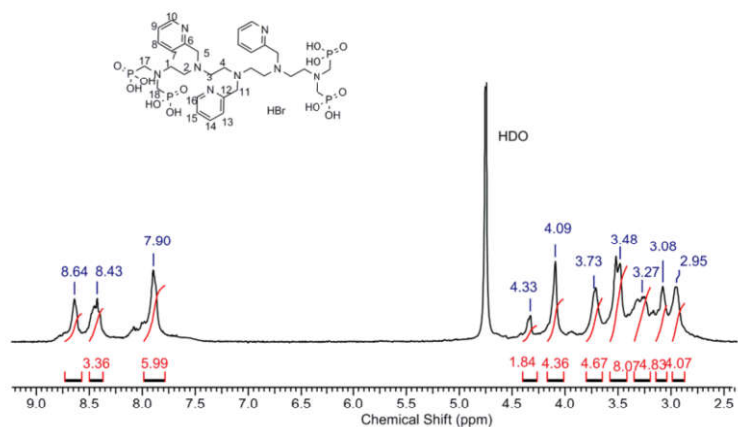


Рисунок П96 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения 36 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

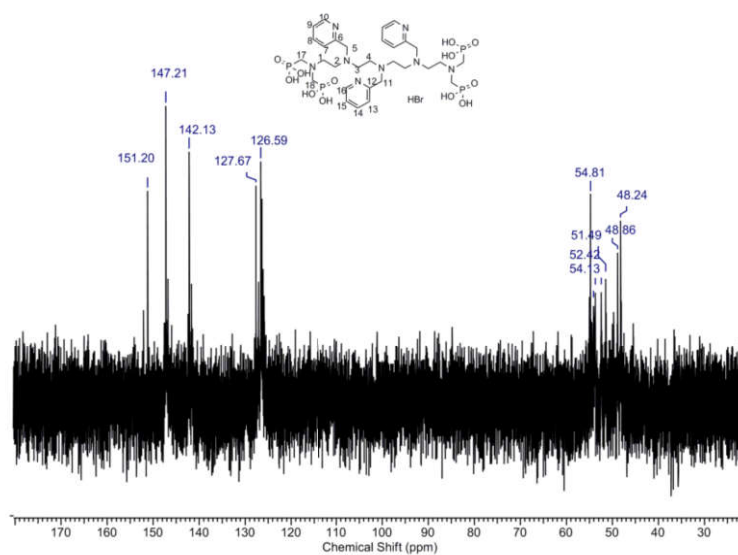


Рисунок П97 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **36** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

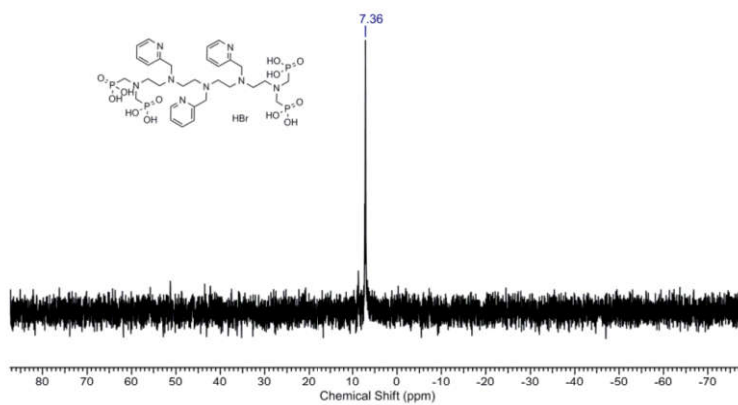


Рисунок П98 - Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР соединения **36**.

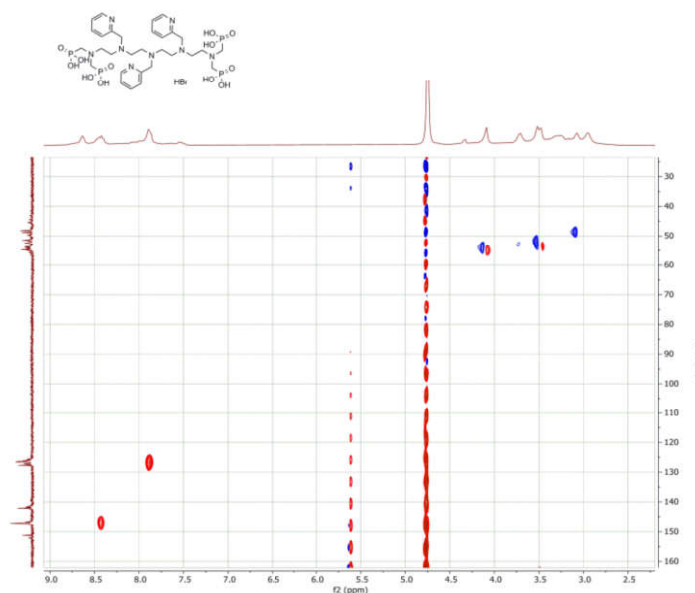


Рисунок П99 - Спектр HSQC соединения **36** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

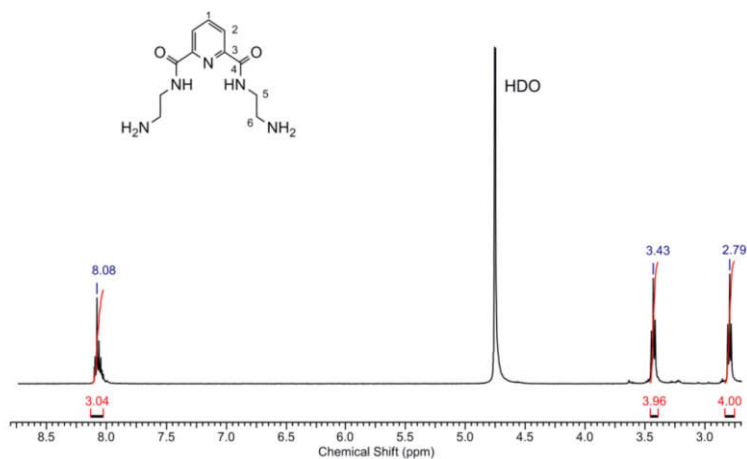


Рисунок П100 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **37** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

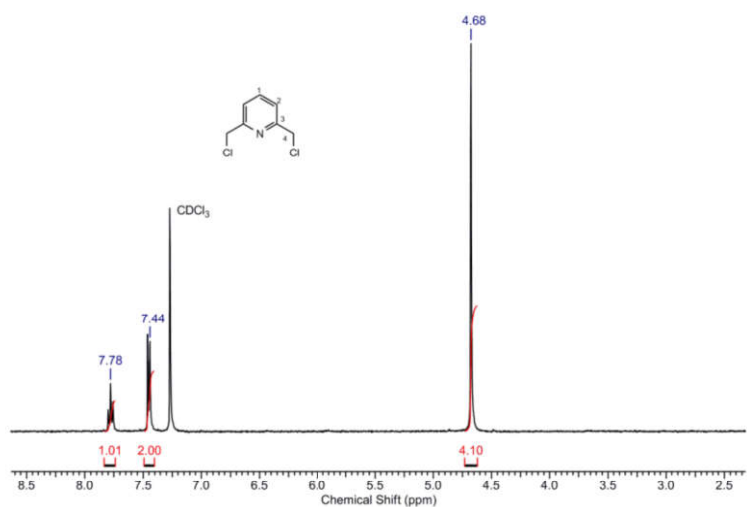


Рисунок П101 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **38** в  $\text{CDCl}_3$ .

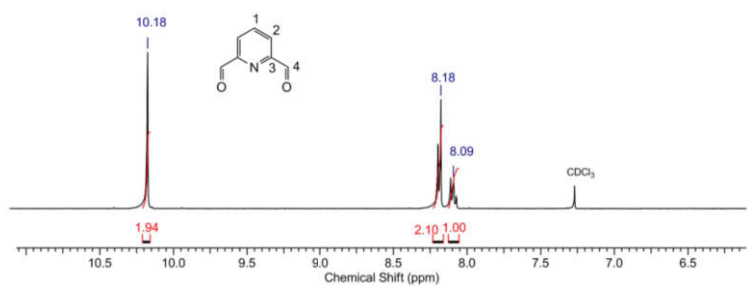


Рисунок П102 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **39** в  $\text{CDCl}_3$ .

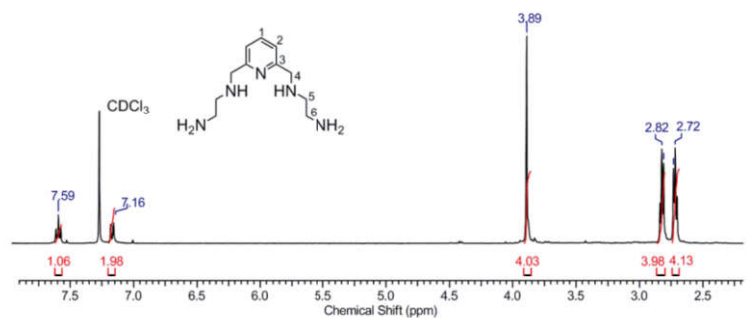


Рисунок П103 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **40** в  $\text{CDCl}_3$ .

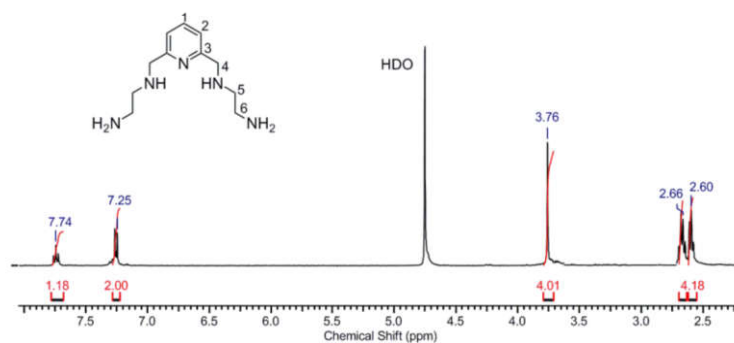


Рисунок П104 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения 40 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

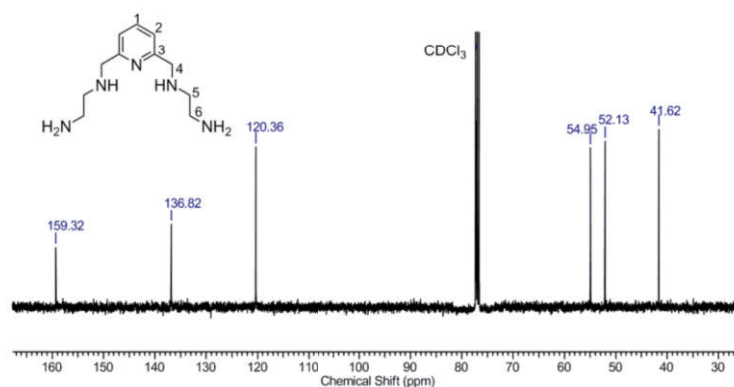


Рисунок П105 - Спектр  $^{13}\text{C-NMR}$  соединения 40 в  $\text{CDCl}_3$ .

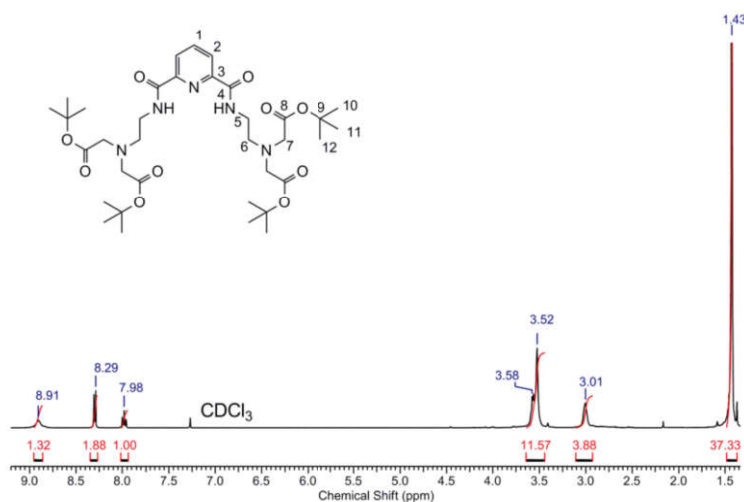


Рисунок П106 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения 41 в  $\text{CDCl}_3$ .

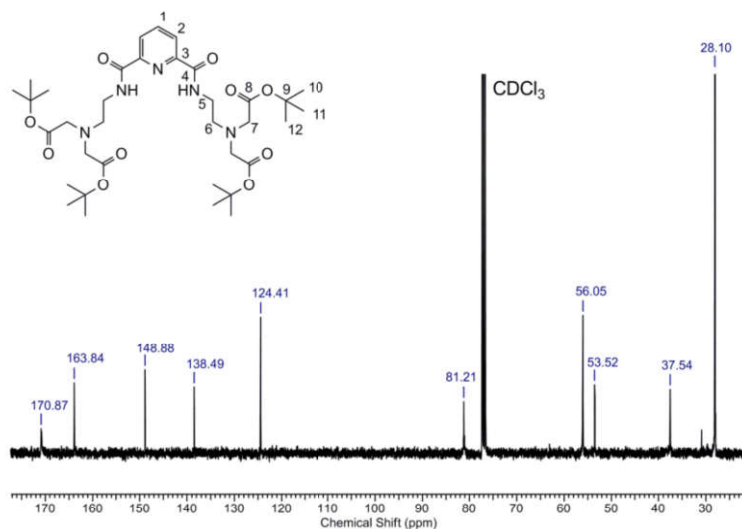


Рисунок П107 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения 41 в  $\text{CDCl}_3$ .

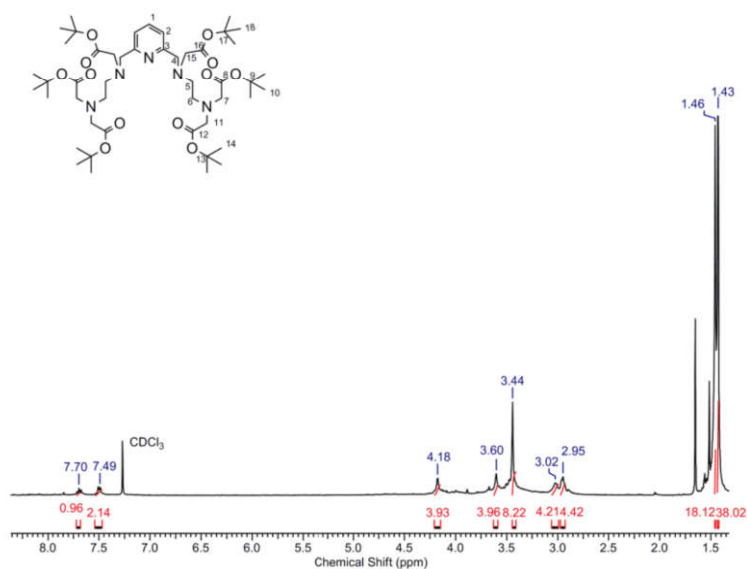


Рисунок П108 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения 42 в  $\text{CDCl}_3$ .

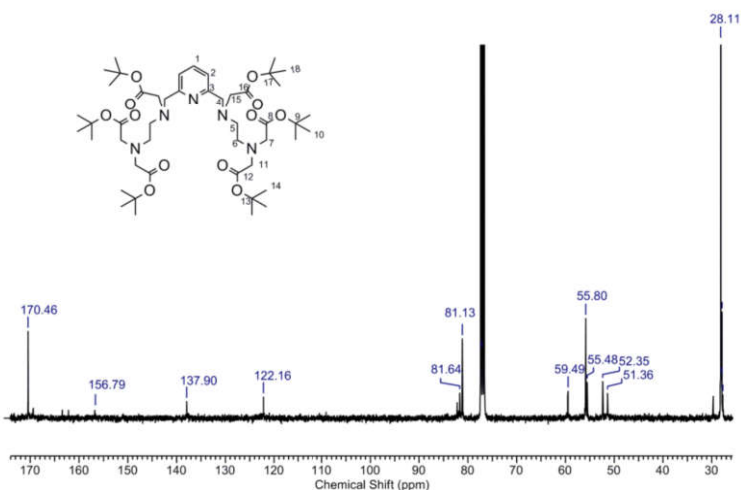


Рисунок П109- Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения 42 в  $\text{CDCl}_3$ .



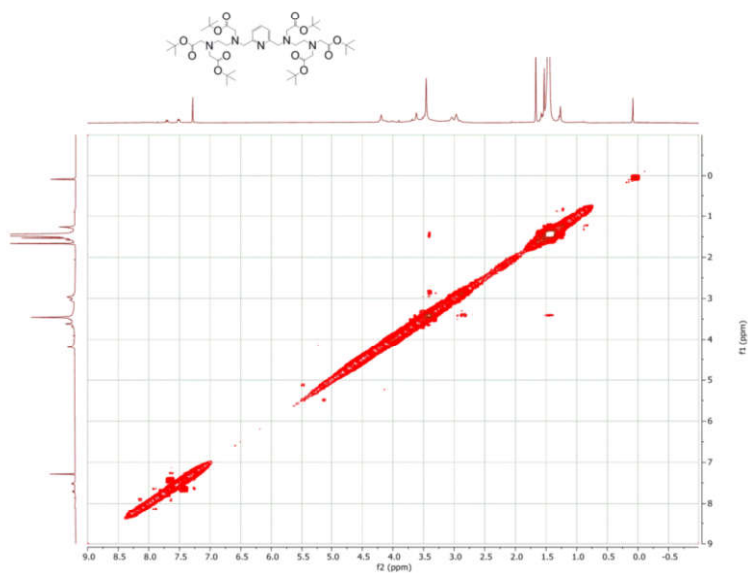


Рисунок П110 - Спектр  $^1\text{H}$ -COSY соединения **42** в  $\text{CDCl}_3$ .

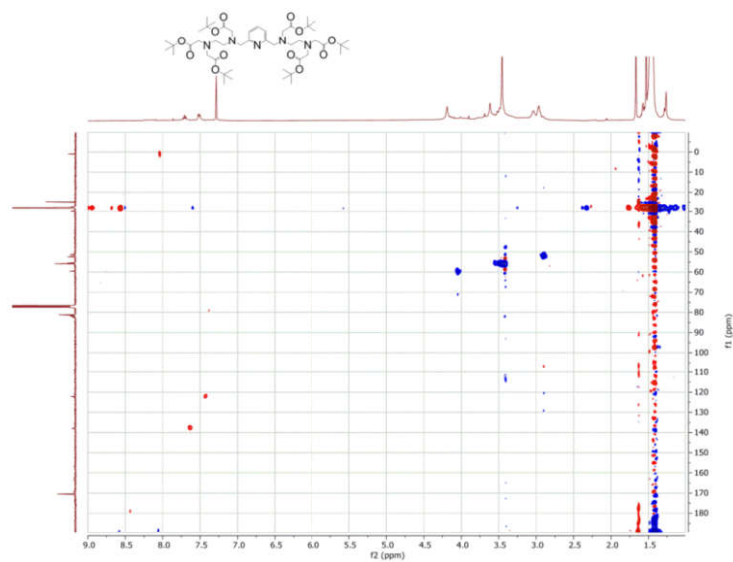


Рисунок П111 - Спектр HSQC соединения **42** в  $\text{CDCl}_3$ .

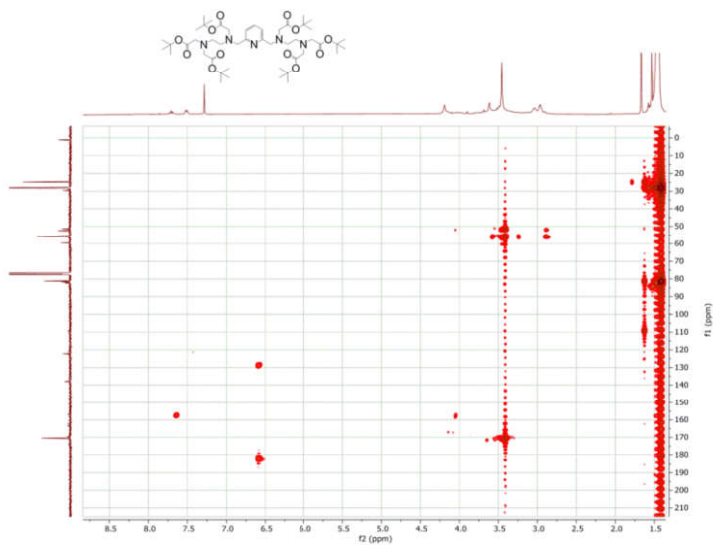


Рисунок П112 - Спектр HMBC соединения **42** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

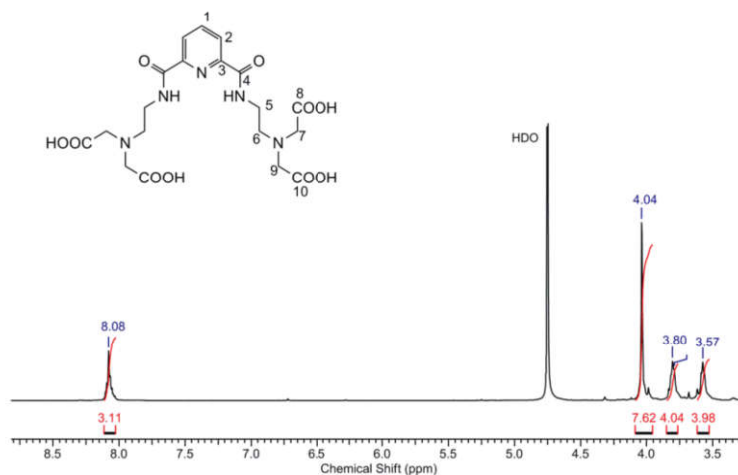


Рисунок П113 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения 43 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

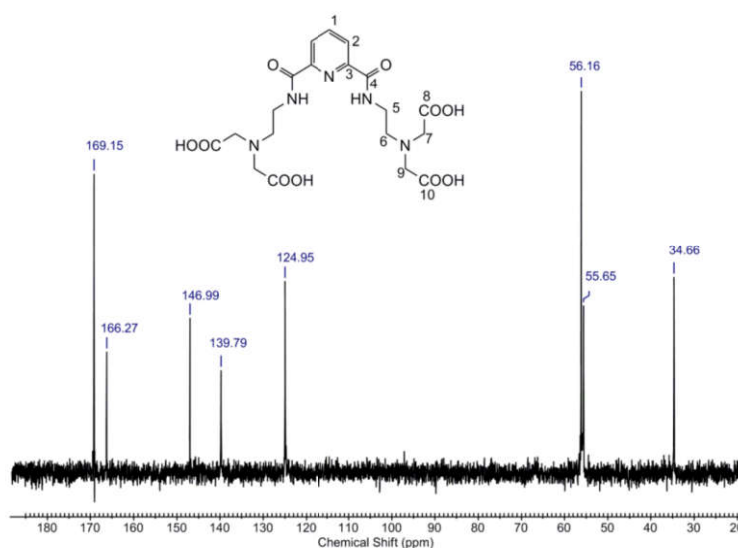


Рисунок П114 - Спектр  $^{13}\text{C-NMR}$  соединения 43 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

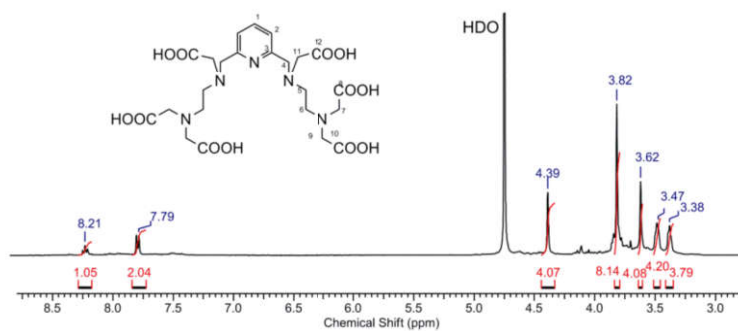


Рисунок П115 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения 44 в  $\text{D}_2\text{O}$ .

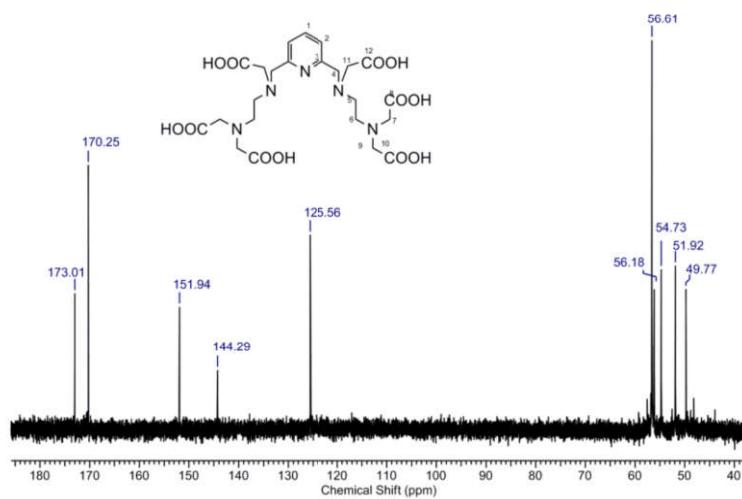


Рисунок П116 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **44** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

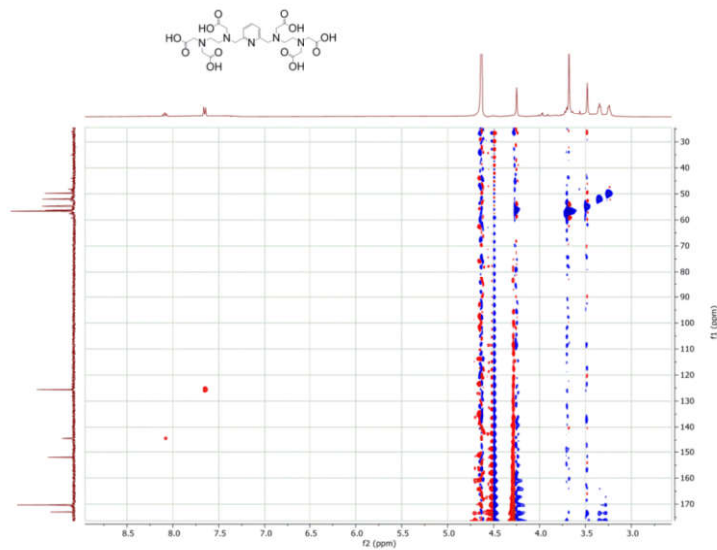


Рисунок П117 - Спектр HSQC соединения **44** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

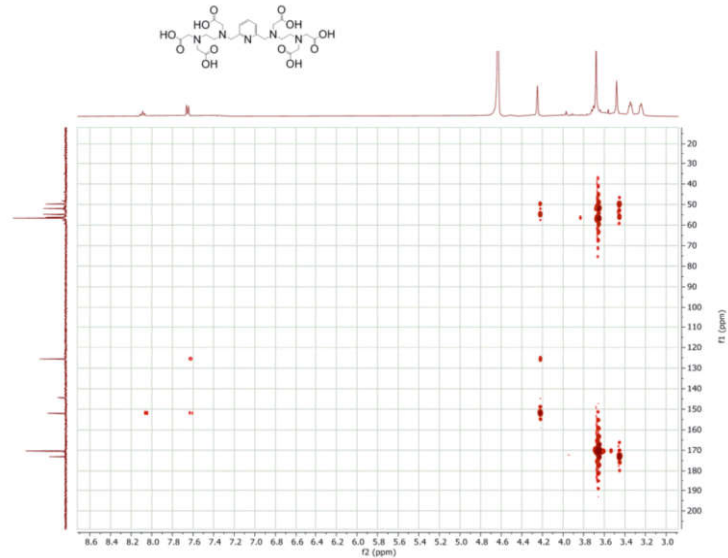


Рисунок П118 - Спектр HMBC соединения **44** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

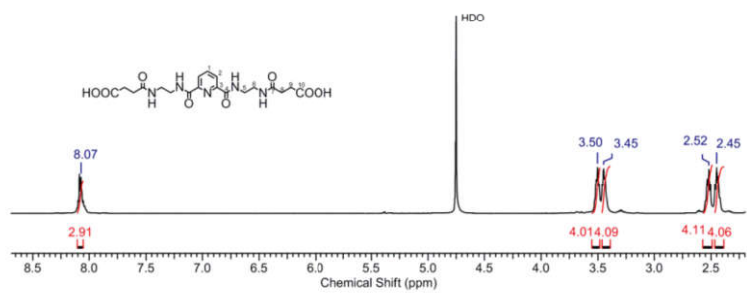


Рисунок П119 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **45** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

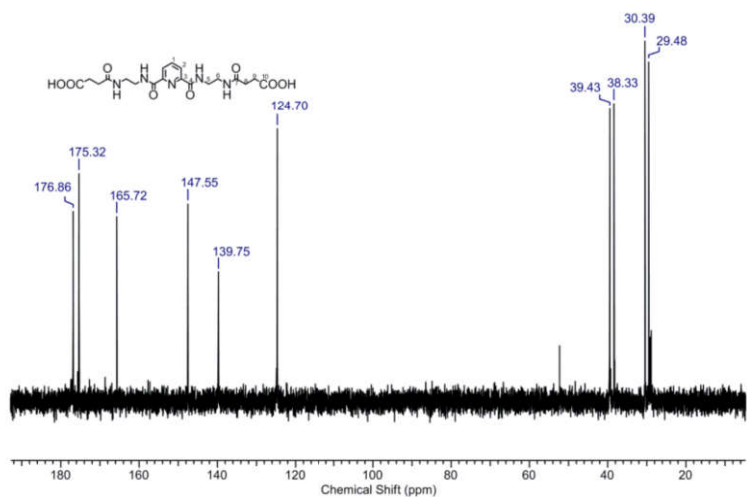


Рисунок П120 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **45** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

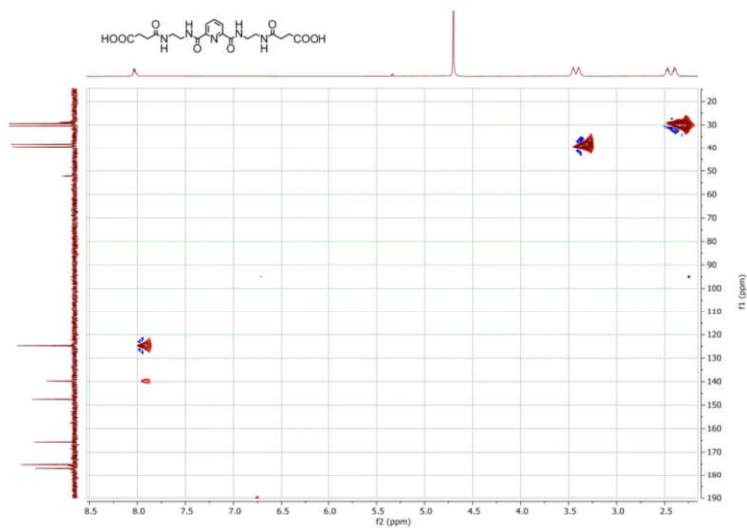


Рисунок П121 - Спектр HSQC соединения **45** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

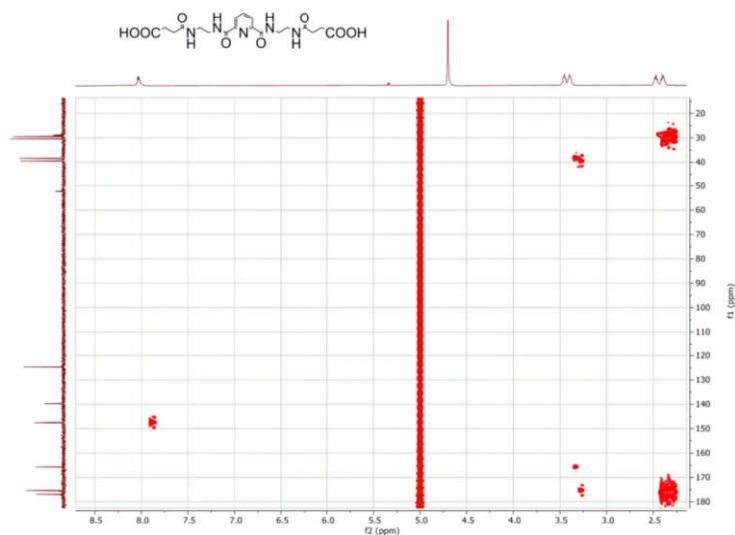


Рисунок П122 - Спектр НМВС соединения 45 в D<sub>2</sub>O.

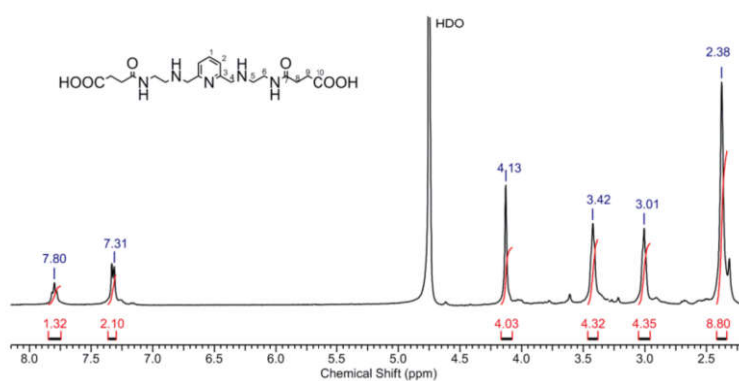


Рисунок П123 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 46 в D<sub>2</sub>O.

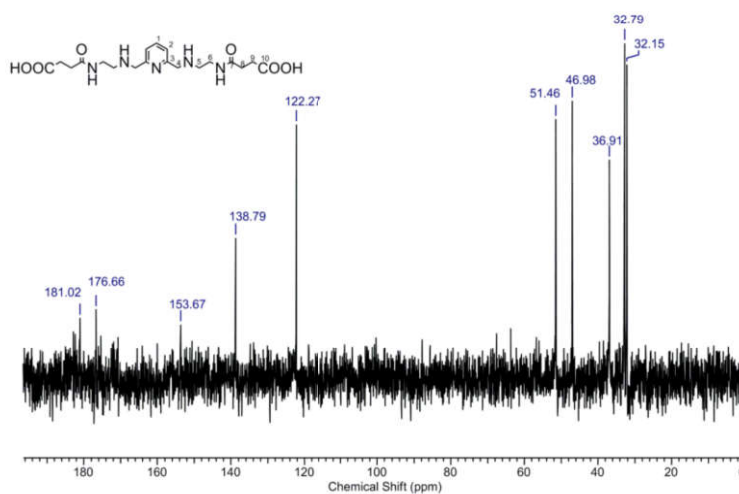


Рисунок П124 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения 46 в D<sub>2</sub>O.

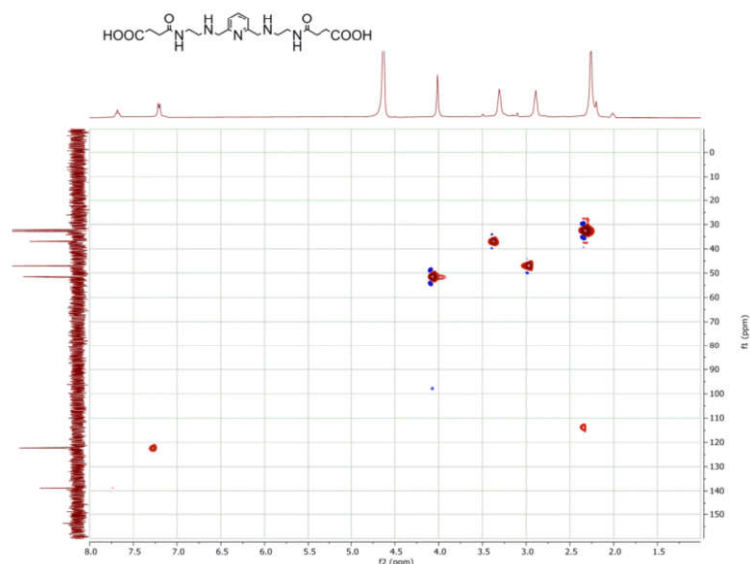


Рисунок П125 - Спектр НМВС соединения 46 в D<sub>2</sub>O.

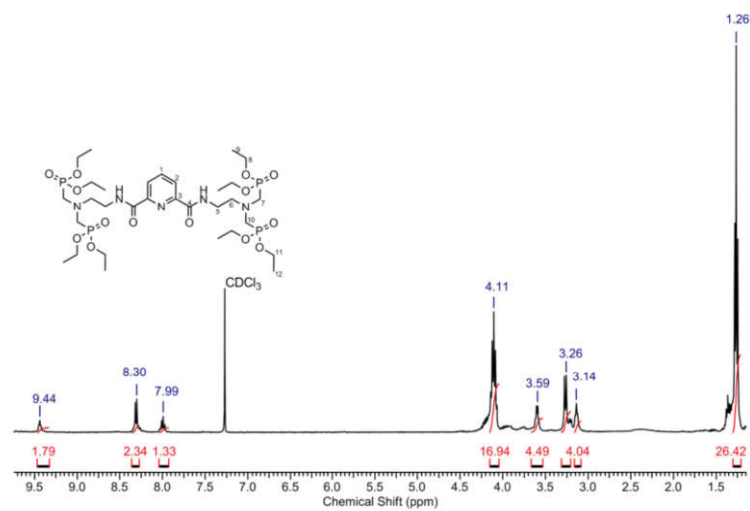


Рисунок П126 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 47 в CDCl<sub>3</sub>.

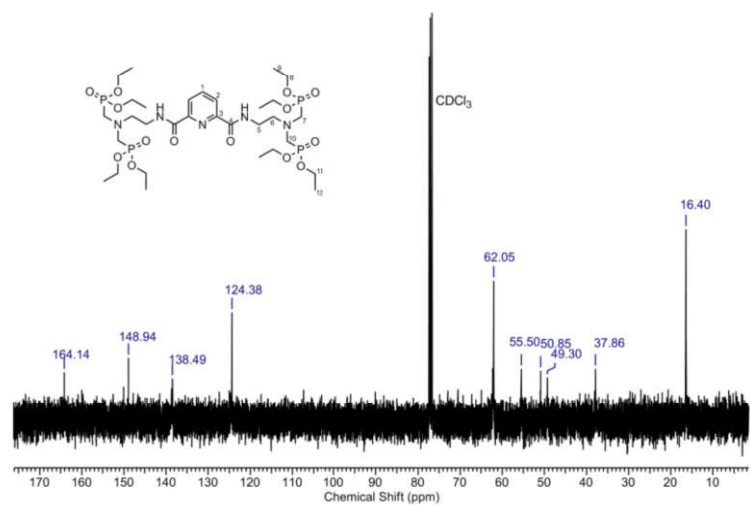


Рисунок П127 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения 47 в CDCl<sub>3</sub>.

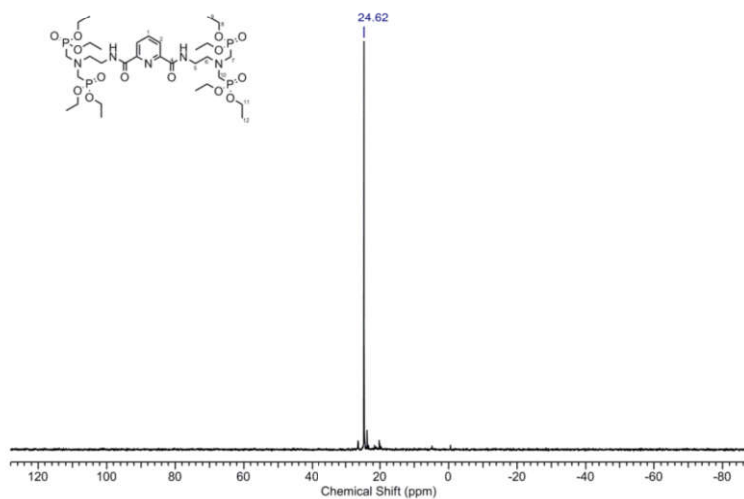


Рисунок П128 - Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР соединения 47.

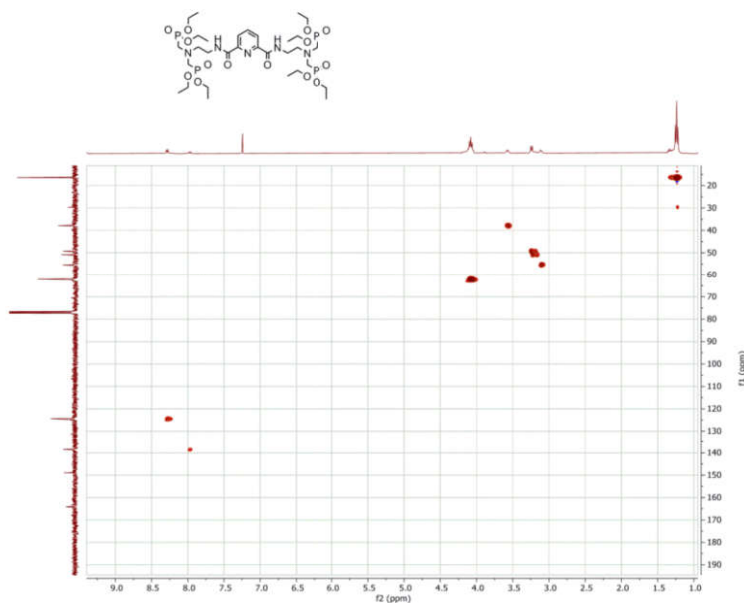


Рисунок П129 - Спектр HSQC соединения 47 в  $\text{CDCl}_3$ .

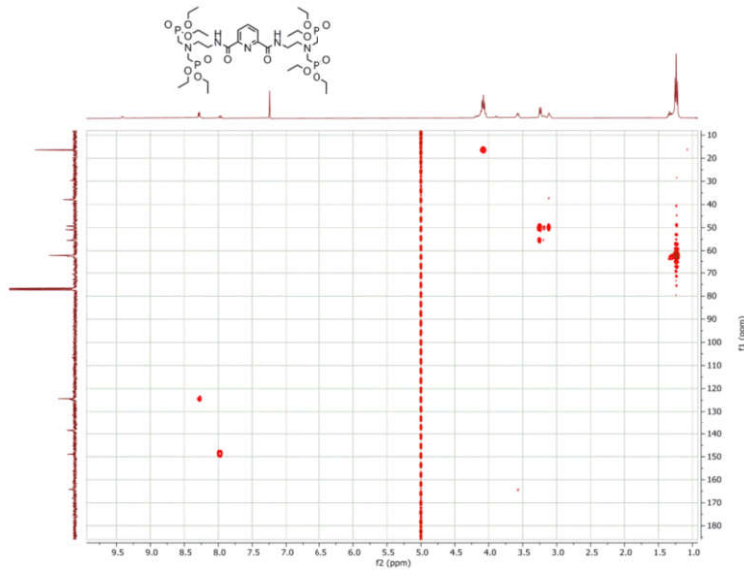


Рисунок П130 - Спектр HMBC соединения 47 в  $\text{CDCl}_3$ .

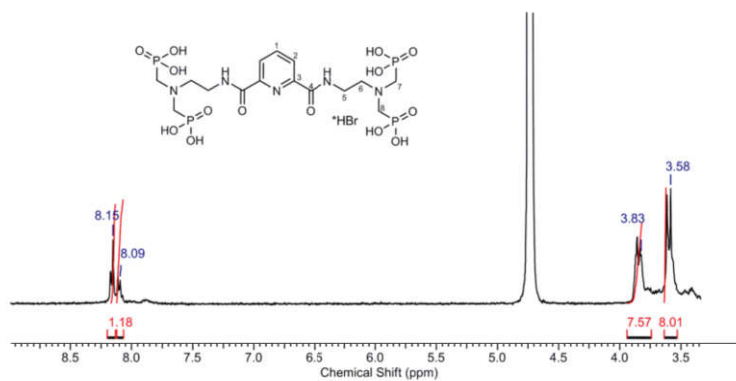


Рисунок П131 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **48** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

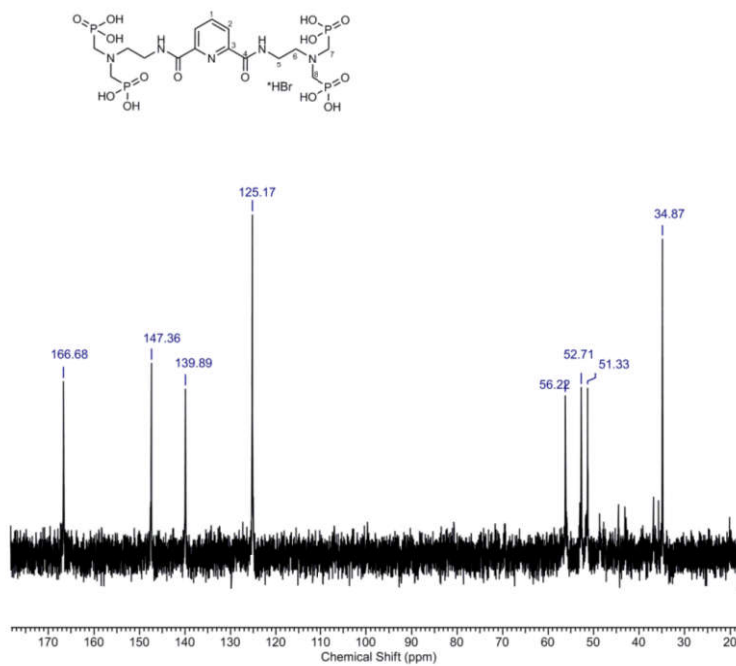


Рисунок П132 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **48** в  $\text{D}_2\text{O}$ .

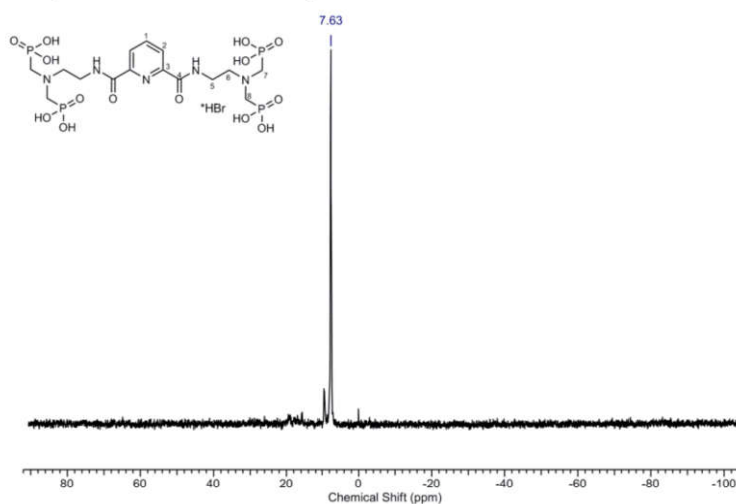


Рисунок П133 - Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР соединения **48**.



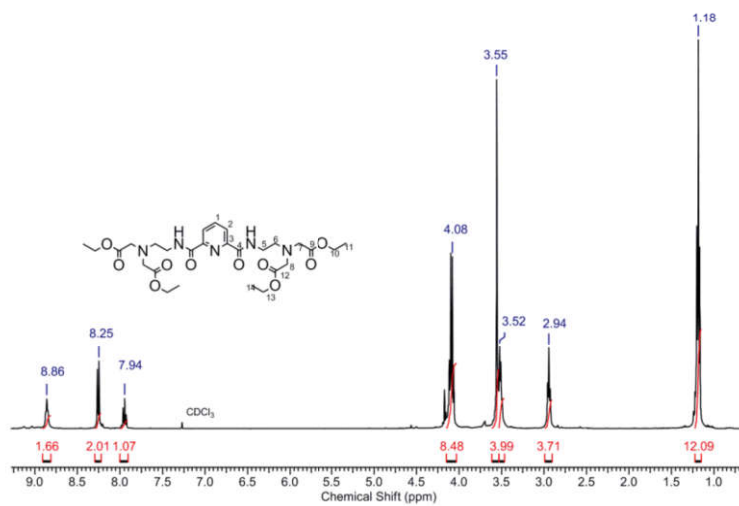


Рисунок П134 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **49** в  $\text{CDCl}_3$ .

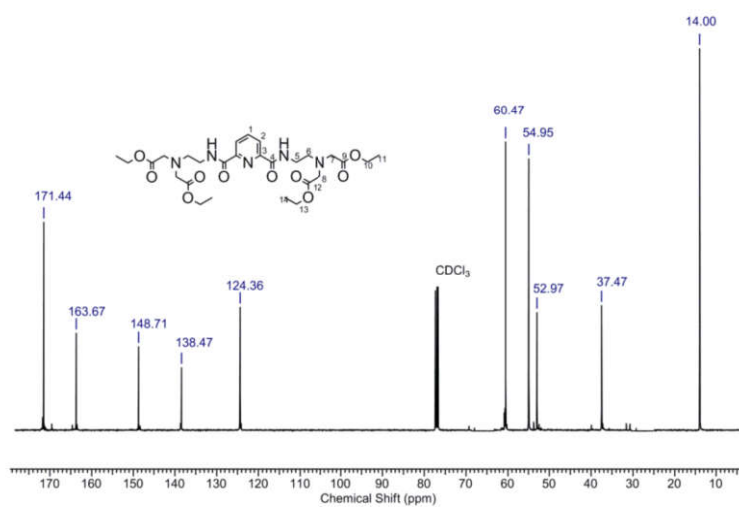


Рисунок П135 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **49** в  $\text{CDCl}_3$ .

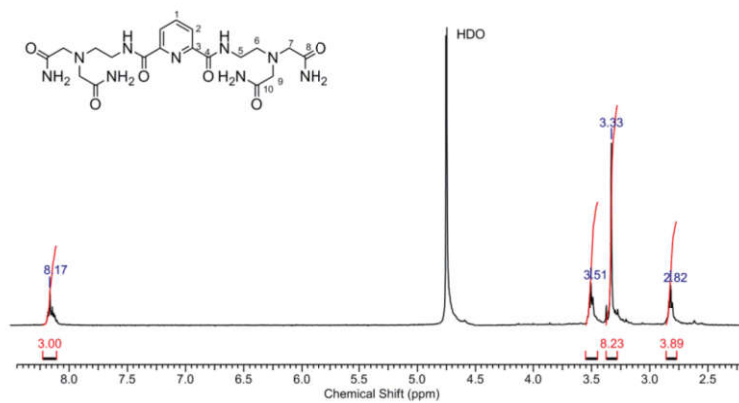


Рисунок П136 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **50** (а) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

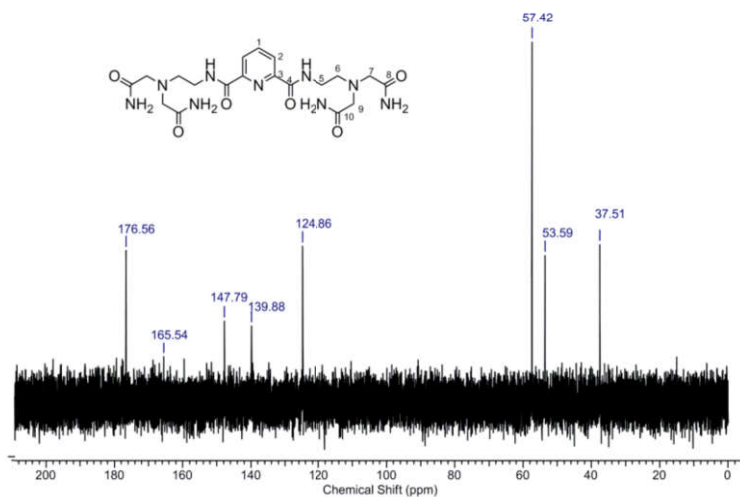


Рисунок П137 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения 50 (а) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

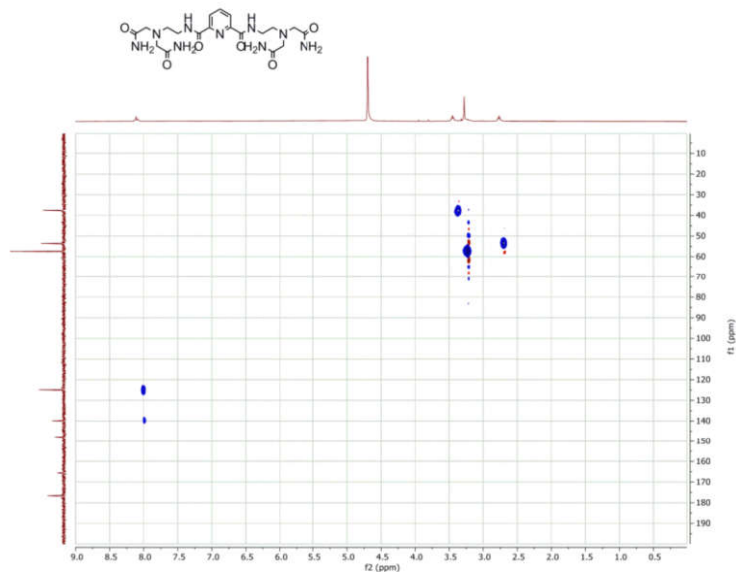


Рисунок П138 - Спектр HSQC соединения 50 (а) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

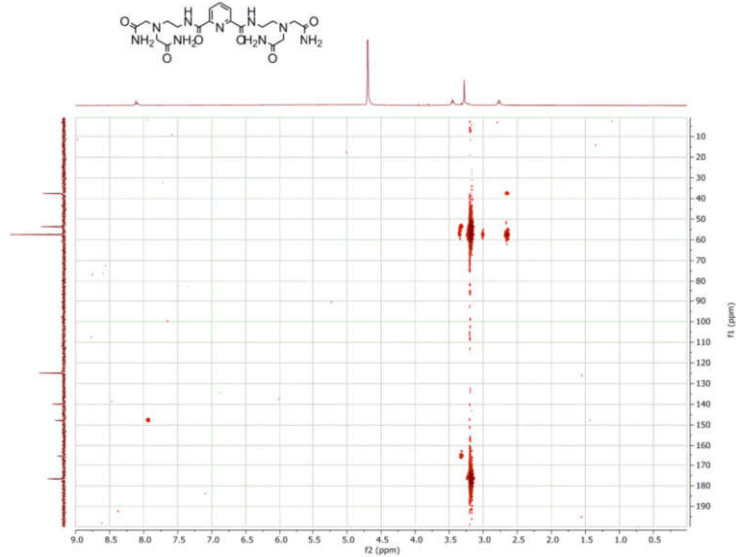


Рисунок П139 - Спектр HMBC соединения 50 (а) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

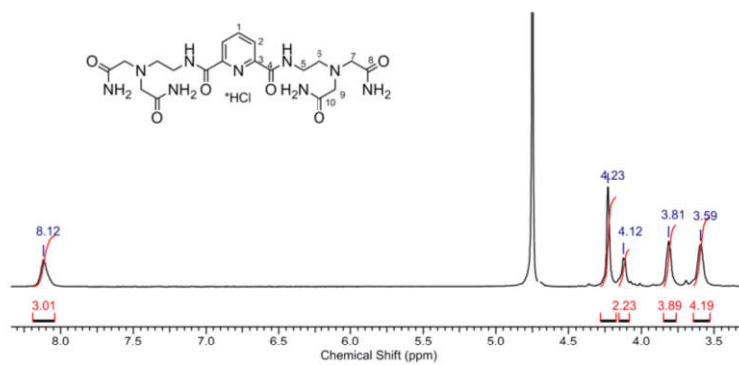


Рисунок П140- Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **50** (б) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

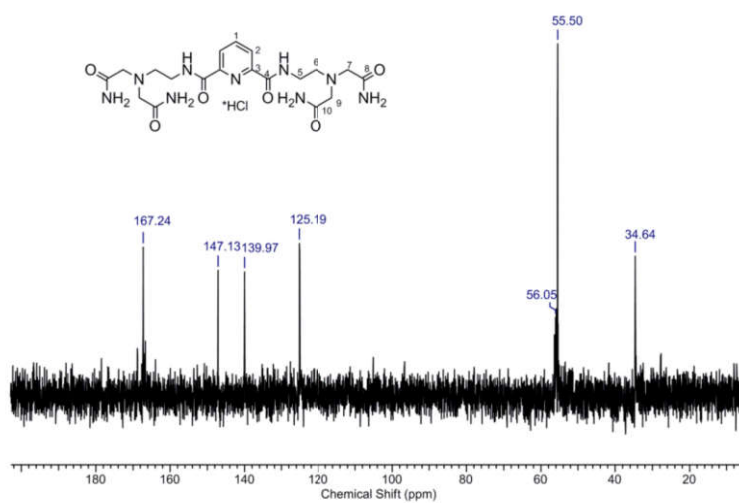


Рисунок П141 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **50** (б) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

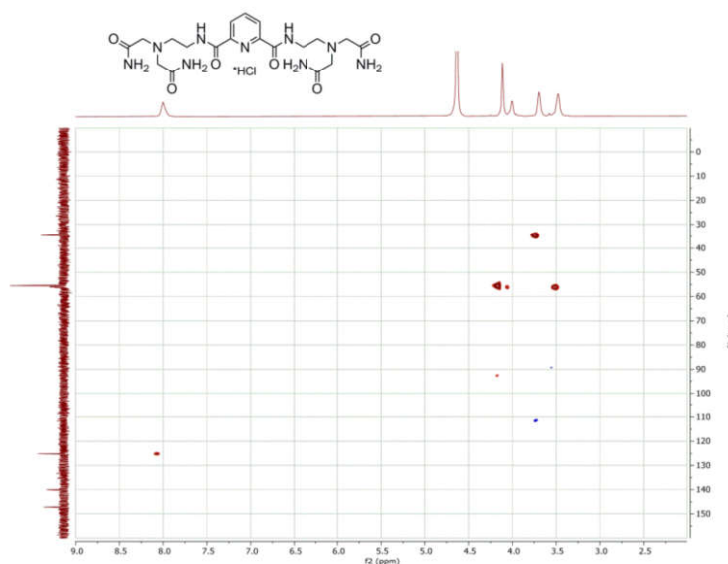


Рисунок П142 - Спектр HSQC соединения **50** (б) в  $\text{D}_2\text{O}$ .

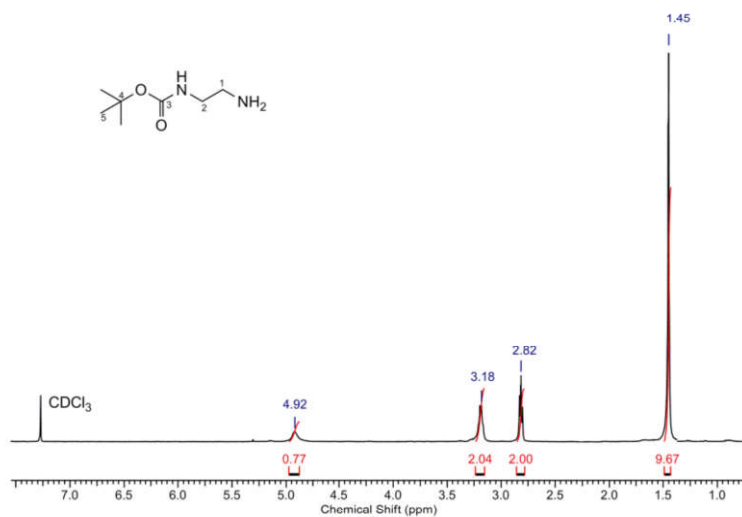


Рисунок П143 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **51** в  $\text{CDCl}_3$ .

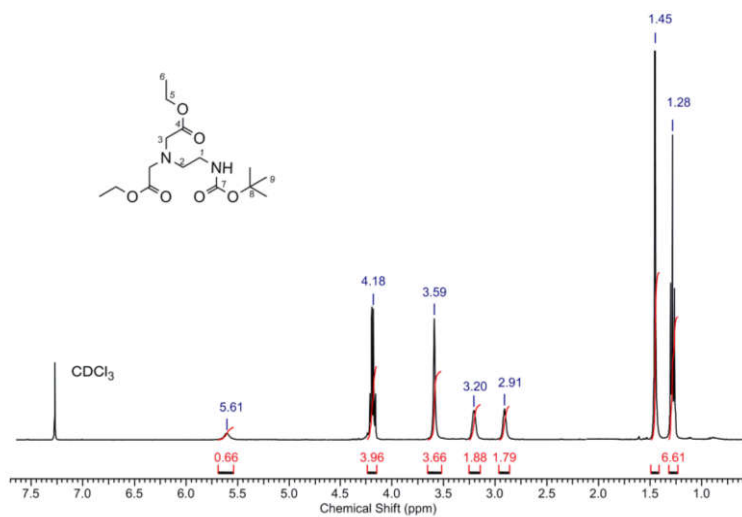


Рисунок П144 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **52** в  $\text{CDCl}_3$ .

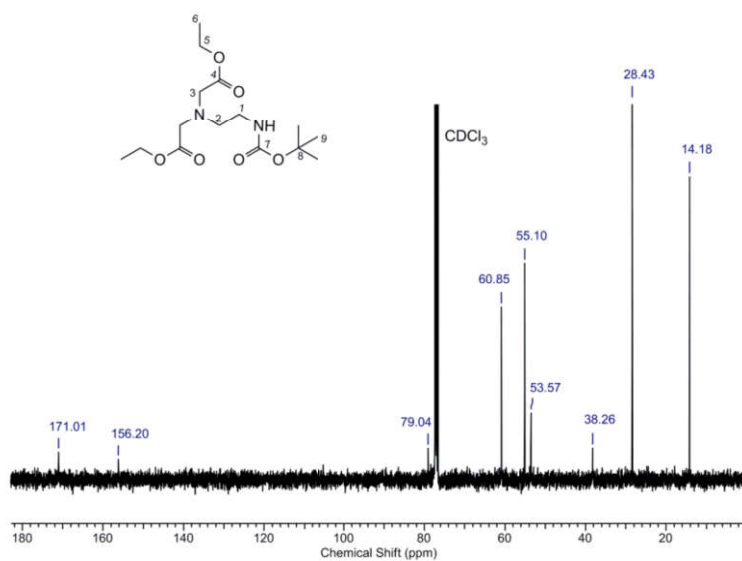


Рисунок П145 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **52** в  $\text{CDCl}_3$ .

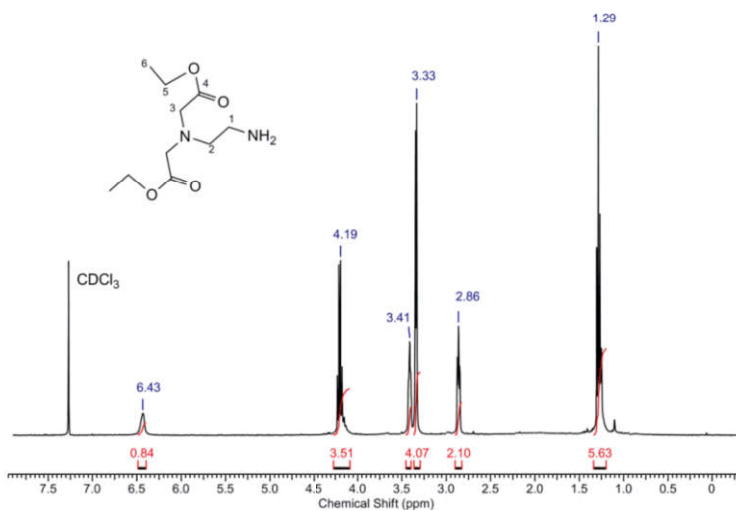


Рисунок П146 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 53 в CDCl<sub>3</sub>.

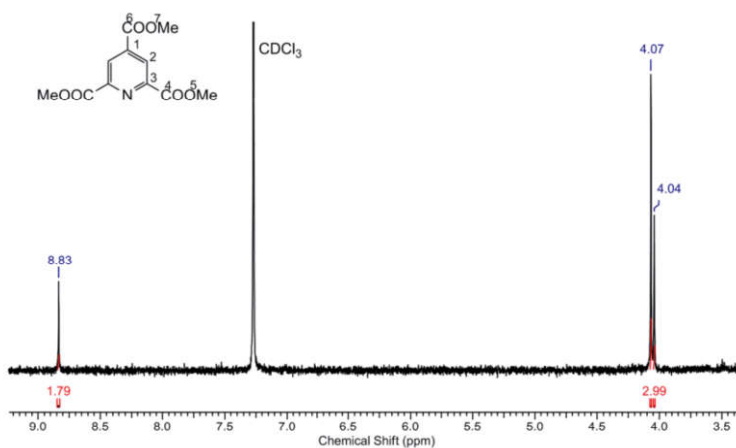


Рисунок П147 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 55 в CDCl<sub>3</sub>.

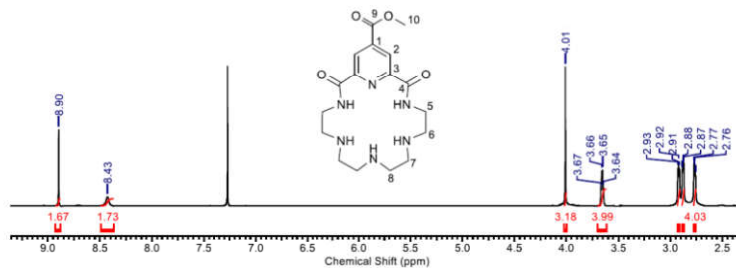


Рисунок П148 - Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР соединения 56 в CDCl<sub>3</sub>.

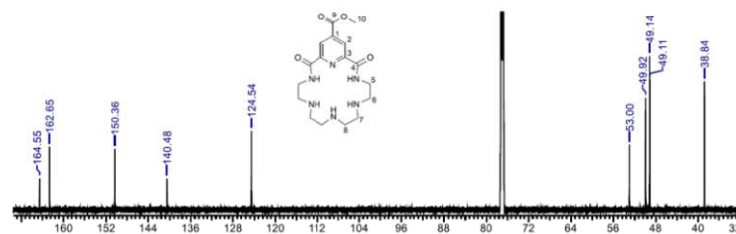


Рисунок П149 - Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР соединения 56 в CDCl<sub>3</sub>.

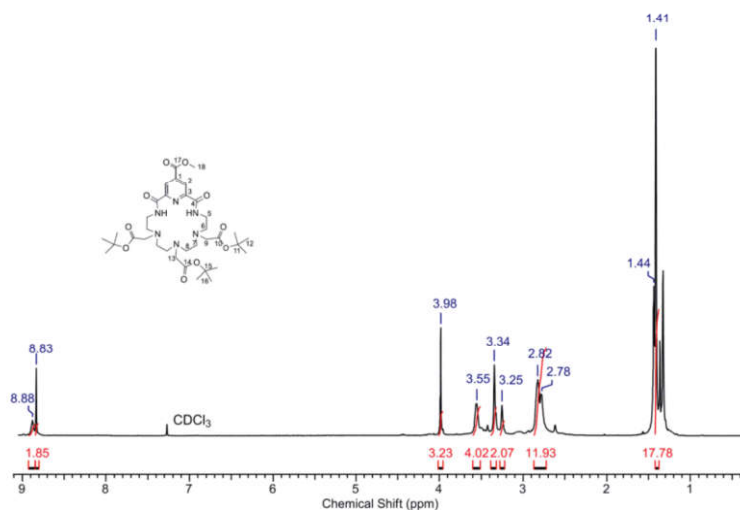


Рисунок П150 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **57** в  $\text{CDCl}_3$ .

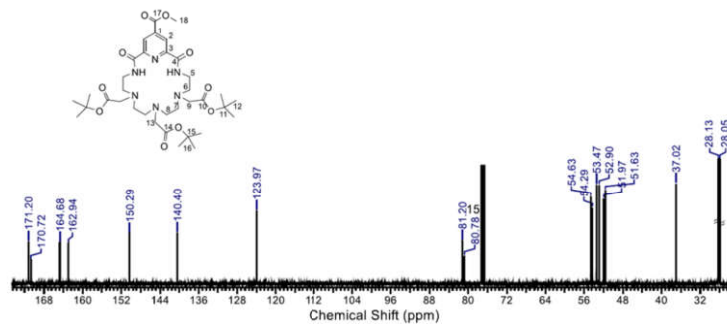


Рисунок П151 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **57** в  $\text{CDCl}_3$ .

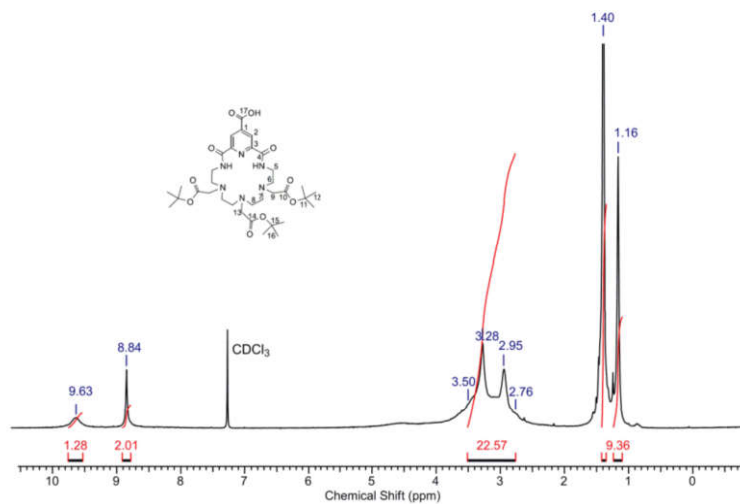


Рисунок П152 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **58** в  $\text{CDCl}_3$ .

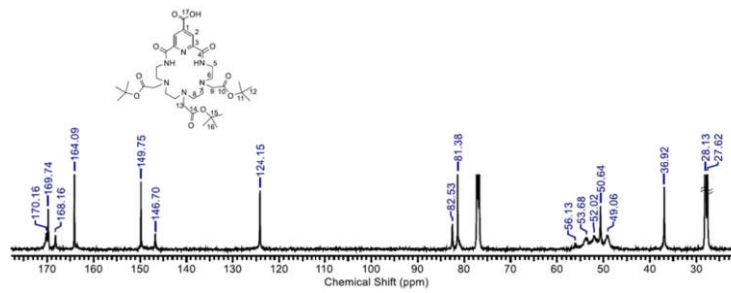


Рисунок П153 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **58** в  $\text{CDCl}_3$ .

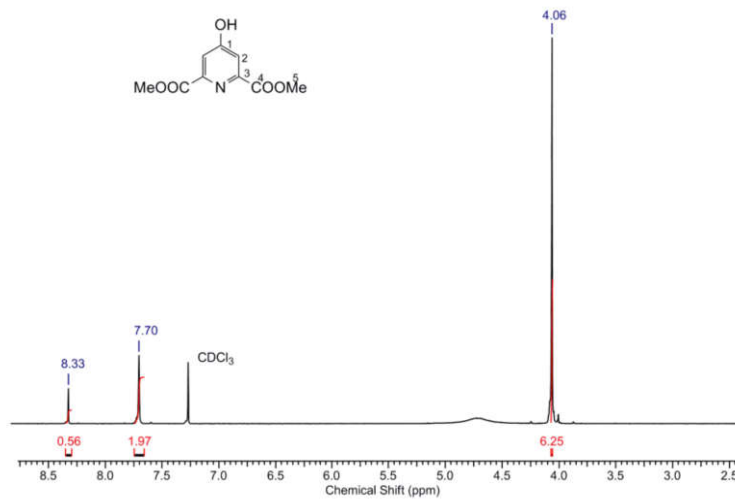


Рисунок П154- Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **59** в  $\text{CDCl}_3$ .

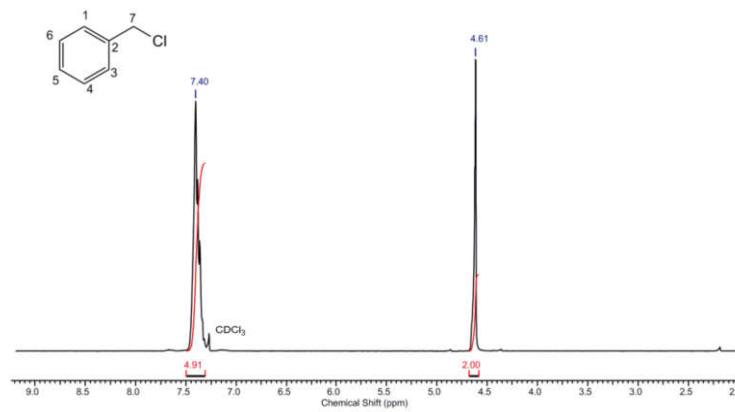


Рисунок П155 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **60** в  $\text{CDCl}_3$ .

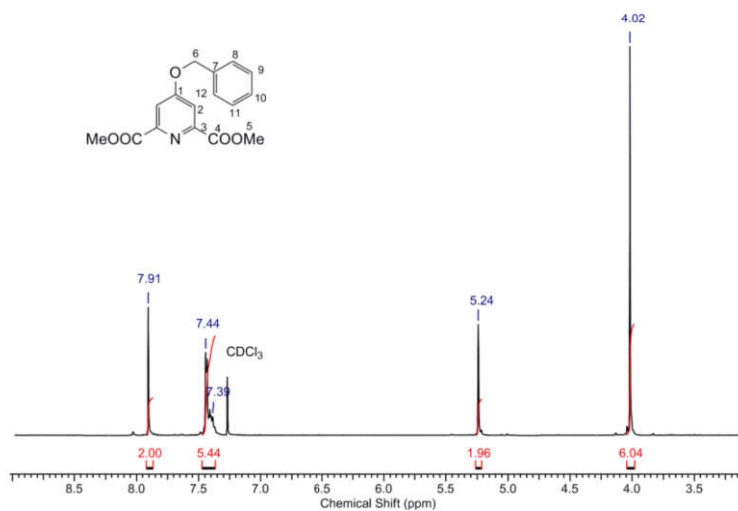


Рисунок П156 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения **61** в  $\text{CDCl}_3$ .

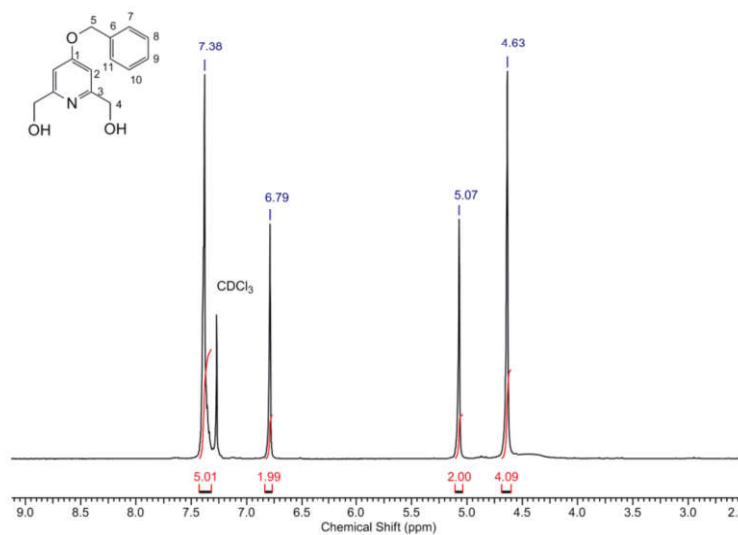


Рисунок П157 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения **62** в  $\text{CDCl}_3$ .

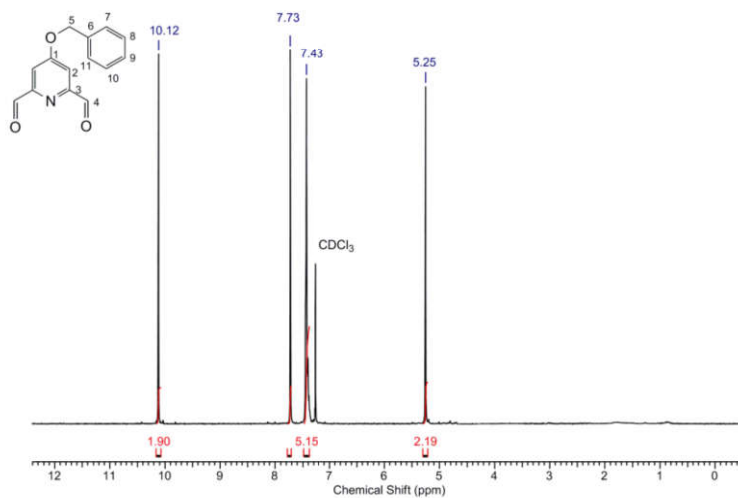


Рисунок П158 - Спектр  $^1\text{H-NMR}$  соединения **63** в  $\text{CDCl}_3$ .



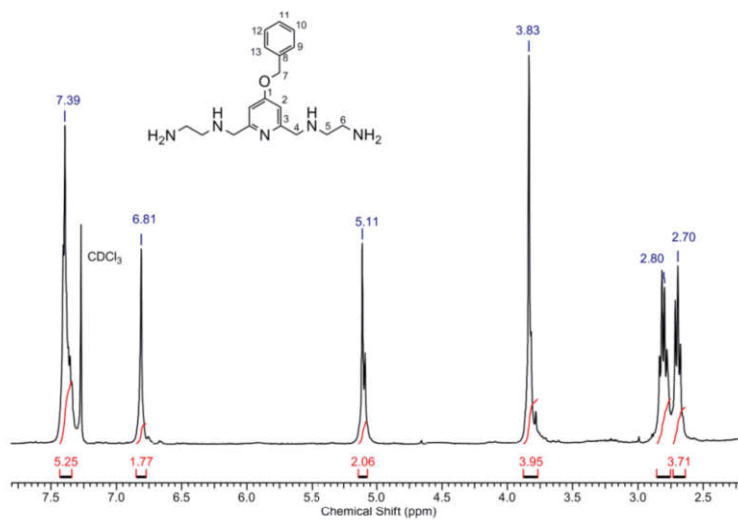


Рисунок П159 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **64** в  $\text{CDCl}_3$ .

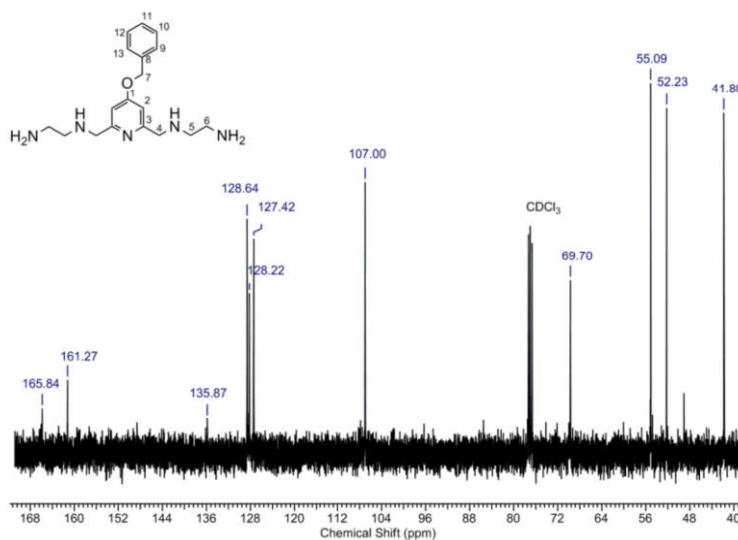


Рисунок П160 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **64** в  $\text{CDCl}_3$ .

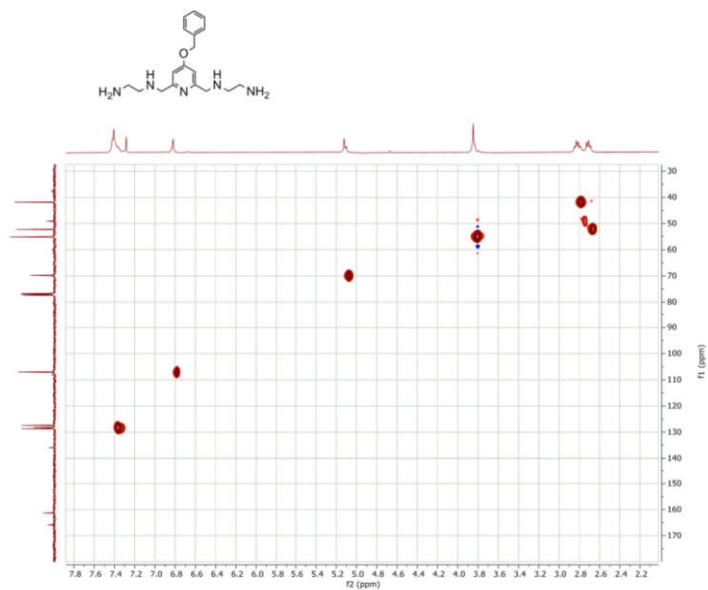


Рисунок П161 - Спектр HSQC соединения **64** в  $\text{CDCl}_3$ .

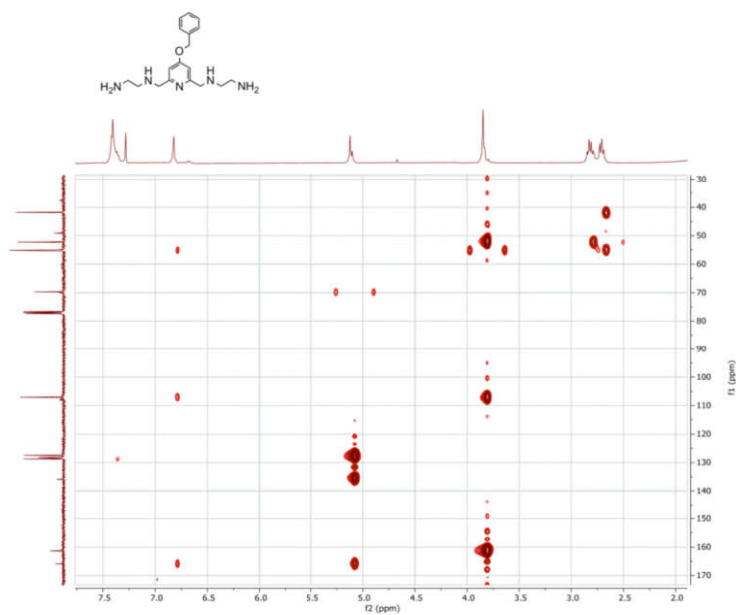


Рисунок П162 - Спектр НМВС соединения **64** в  $\text{CDCl}_3$ .

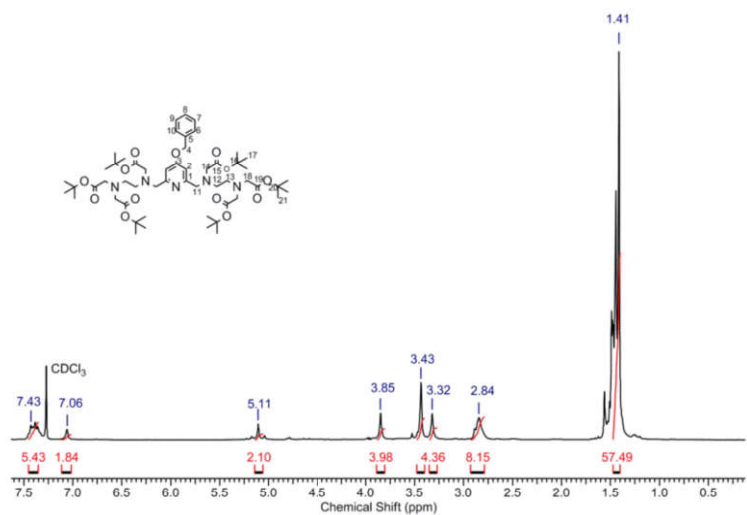


Рисунок П163 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **65** в  $\text{CDCl}_3$ .

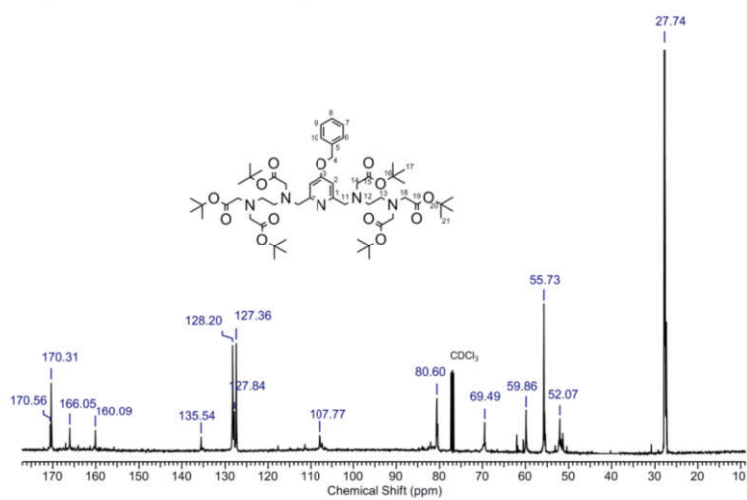


Рисунок П164 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **65** в  $\text{CDCl}_3$ .

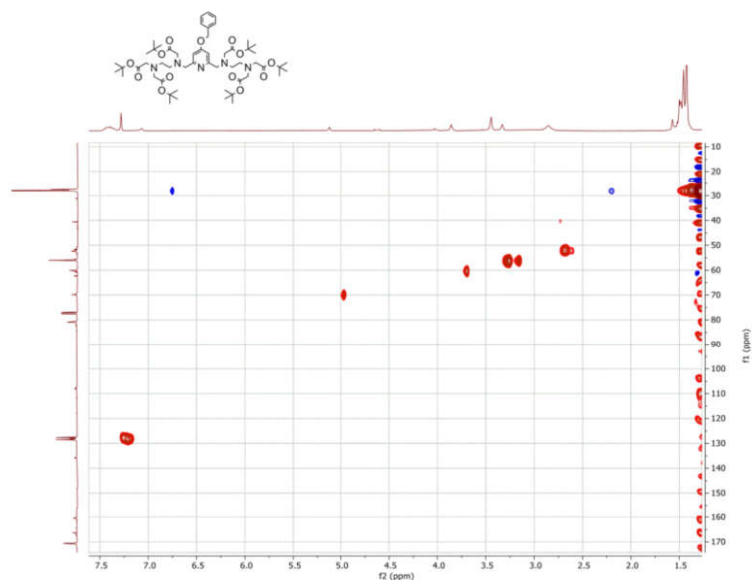


Рисунок П165 - Спектр HSQC соединения **65** в  $\text{CDCl}_3$ .

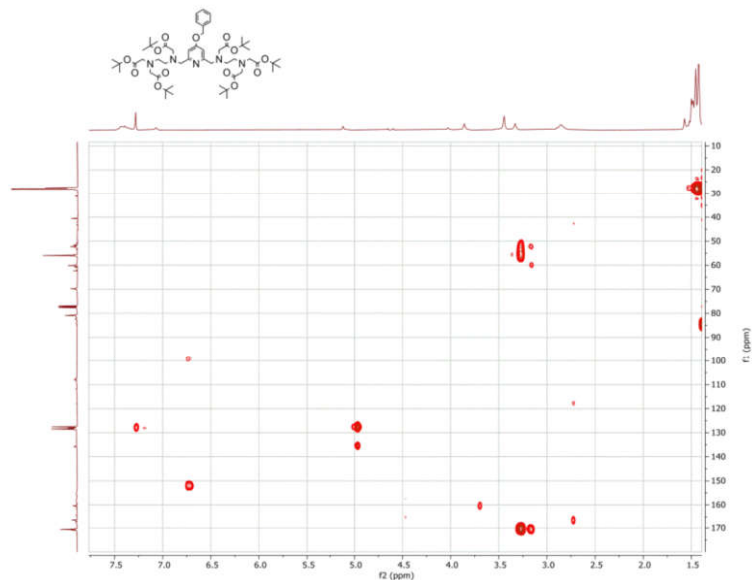


Рисунок П166 - Спектр HMBC соединения **65** в  $\text{CDCl}_3$ .

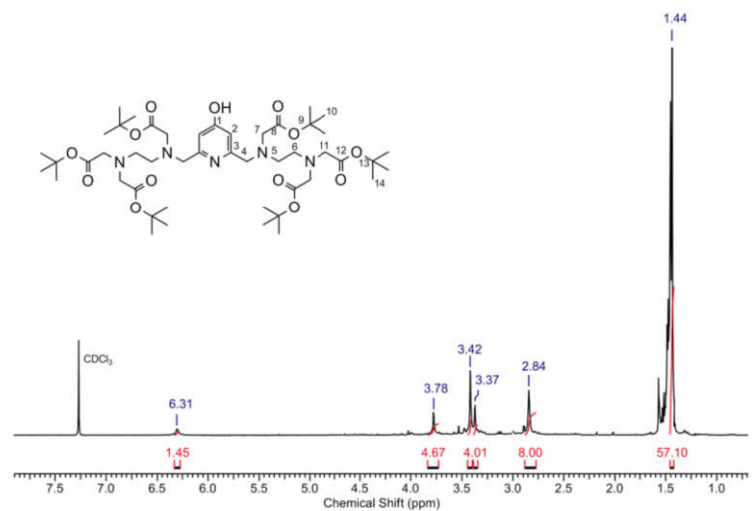


Рисунок П167 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **66** в  $\text{CDCl}_3$ .



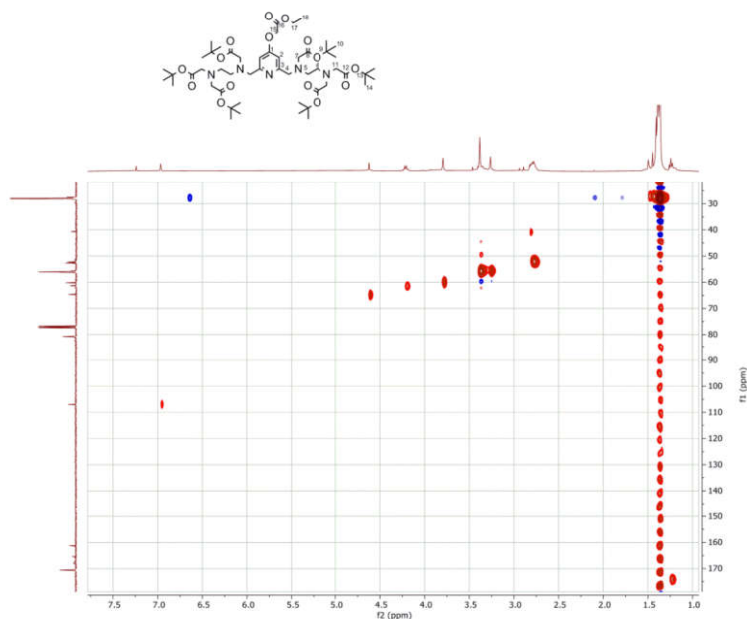


Рисунок П171 - Спектр HSQC соединения **67** в  $\text{CDCl}_3$ .

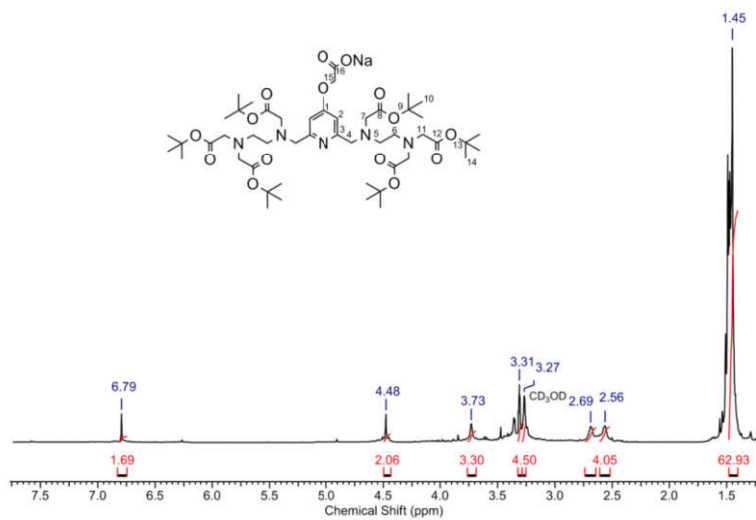


Рисунок П172 - Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения **68** в  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

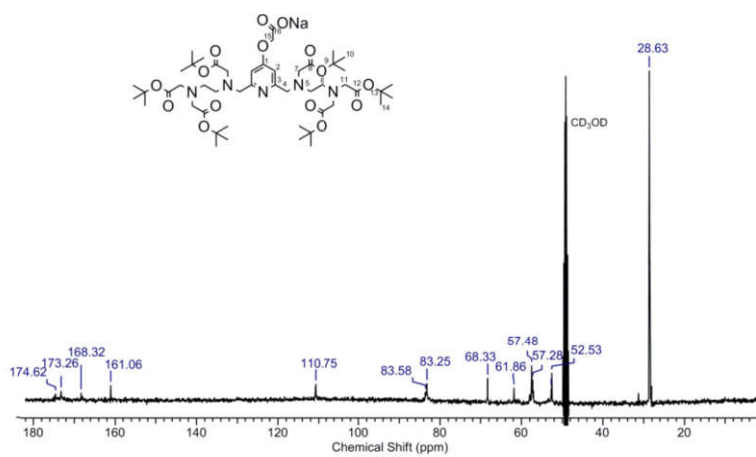


Рисунок П173 - Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения **68** в  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

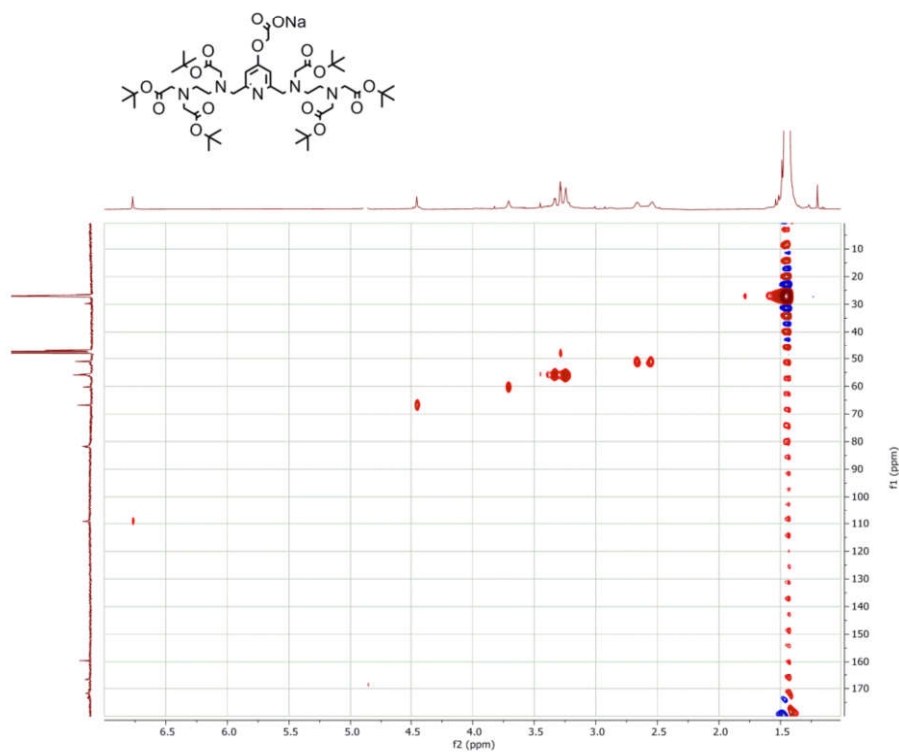


Рисунок П174 - Спектр HSQC соединения **68** в CD<sub>3</sub>OD.

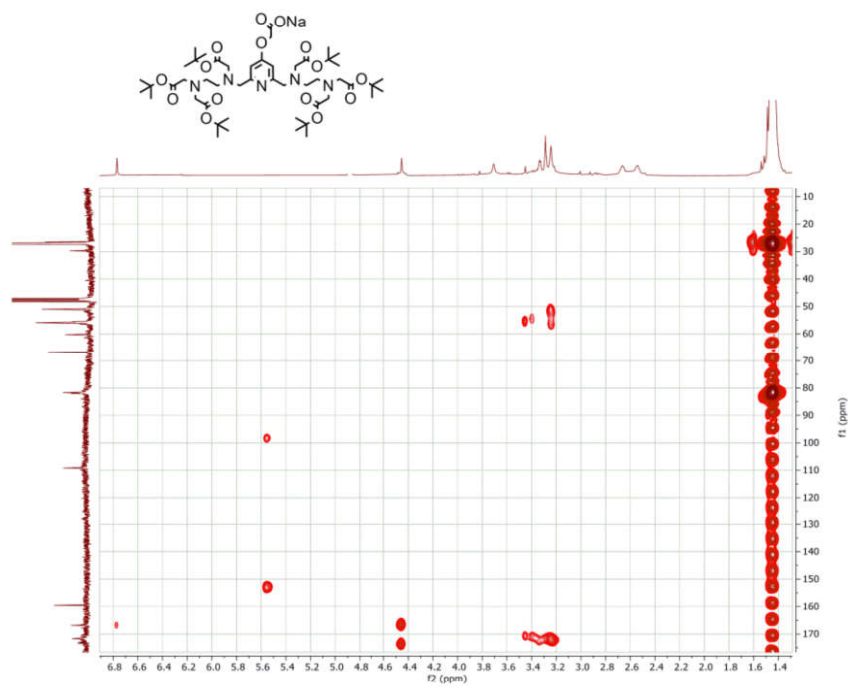


Рисунок П175 - Спектр HMBC соединения **68** в CD<sub>3</sub>OD.

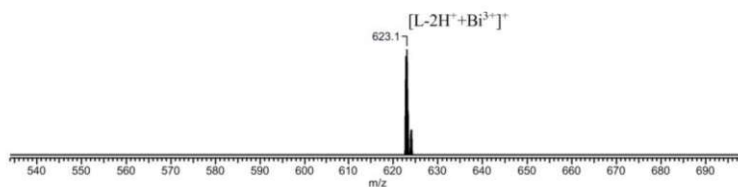


Рисунок П176 – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $21 \cdot Bi^{3+}$ .

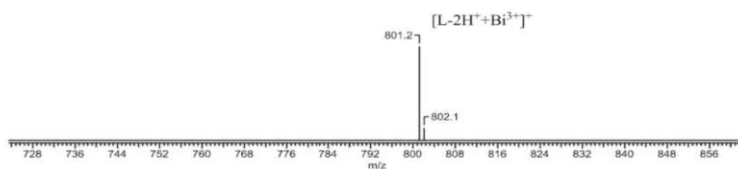


Рисунок П177 – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $22 \cdot Bi^{3+}$ .

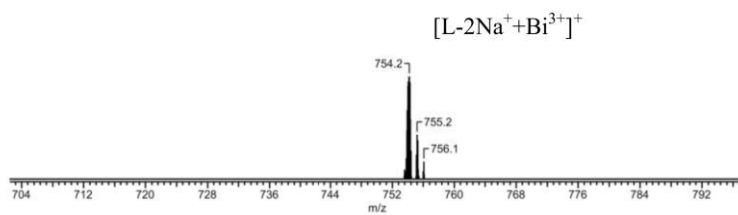


Рисунок П178 – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $17 \cdot Bi^{3+}$ .

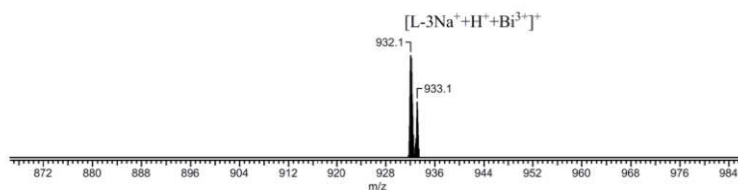


Рисунок П179 – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $18 \cdot Bi^{3+}$ .

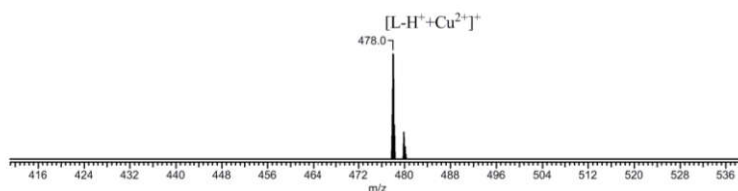


Рисунок П180 – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $21 \cdot Cu^{2+}$ .

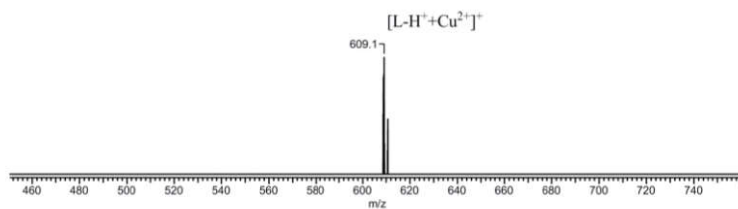


Рисунок П181 – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $22 \cdot Cu^{2+}$ .

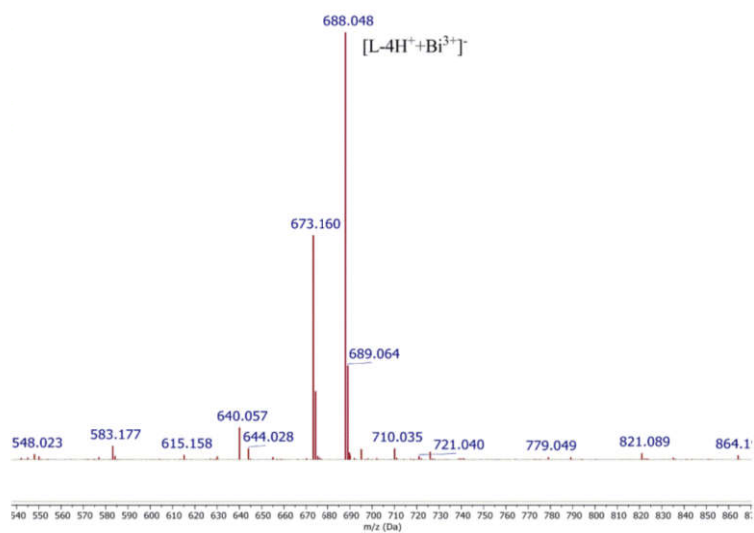


Рисунок П182 – Масс-спектр (МАЛДИ) комплекса  $43 \cdot \text{Bi}^{3+}$ .

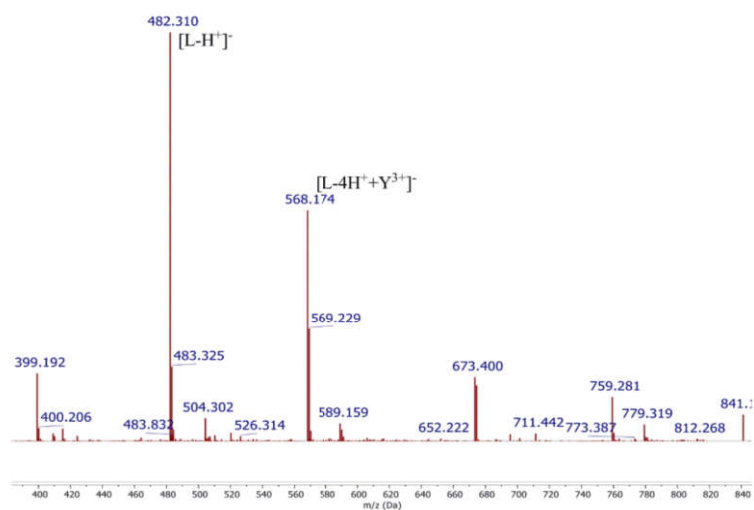


Рисунок П183 – Масс-спектр (МАЛДИ) комплекса  $43 \cdot \text{Y}^{3+}$ .

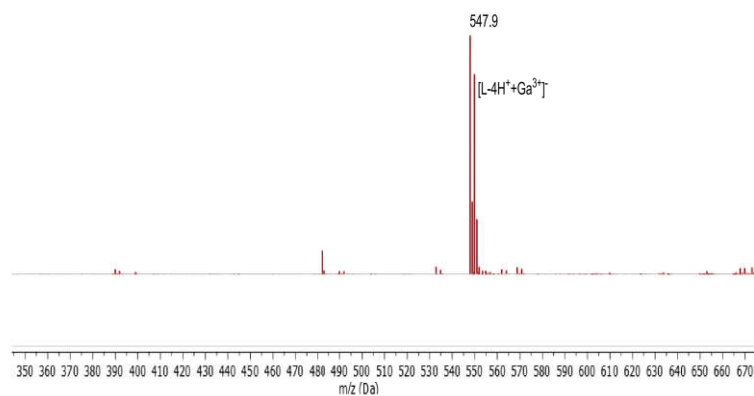


Рисунок П184 – Масс-спектр (МАЛДИ) комплекса  $43 \cdot \text{Ga}^{3+}$ .



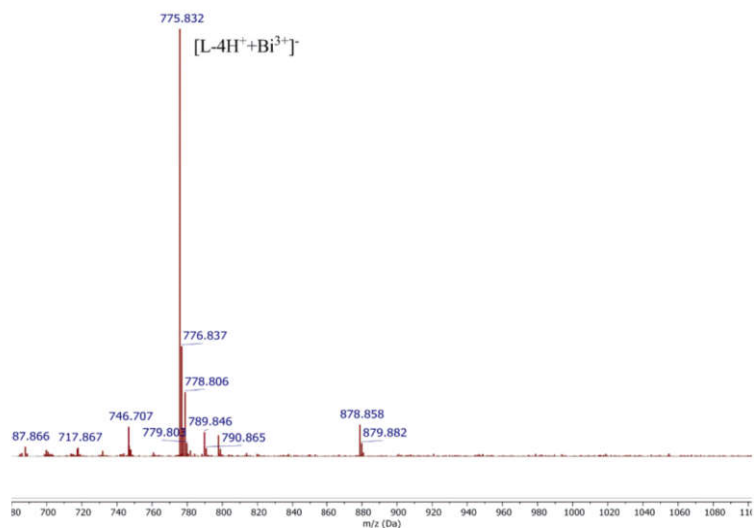


Рисунок П185 – Масс-спектр (МАЛДИ) комплекса  $44 \cdot \text{Bi}^{3+}$ .

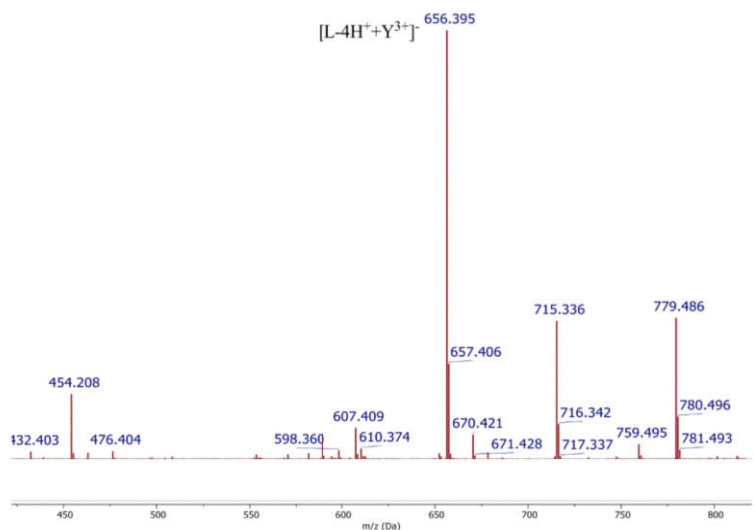


Рисунок П186 – Масс-спектр (МАЛДИ) комплекса  $44 \cdot \text{Y}^{3+}$ .

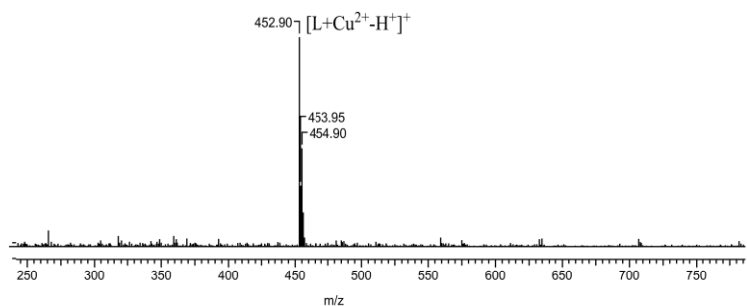
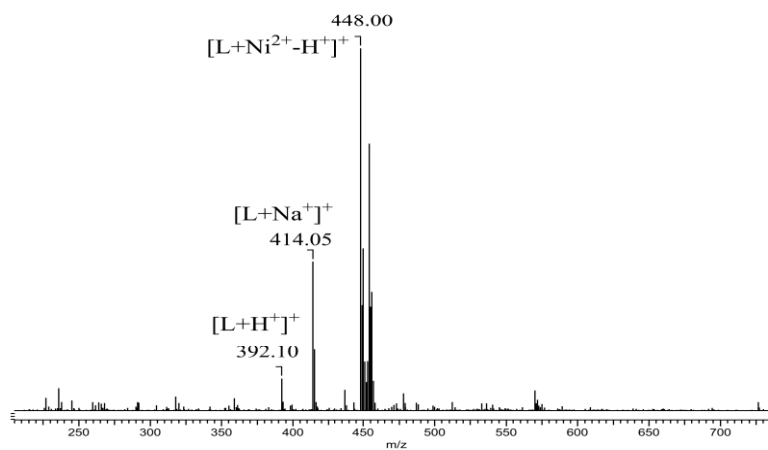
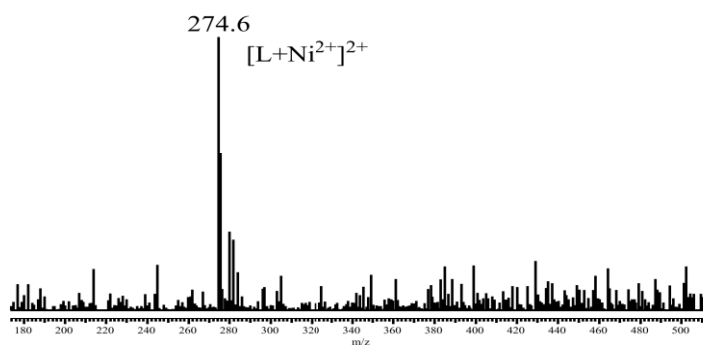


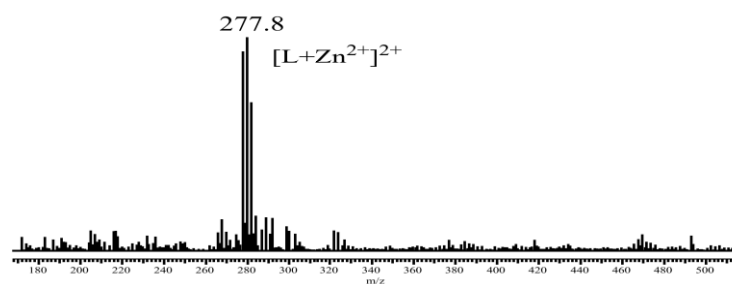
Рисунок П187 – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $13 \cdot \text{Cu}^{2+}$ .



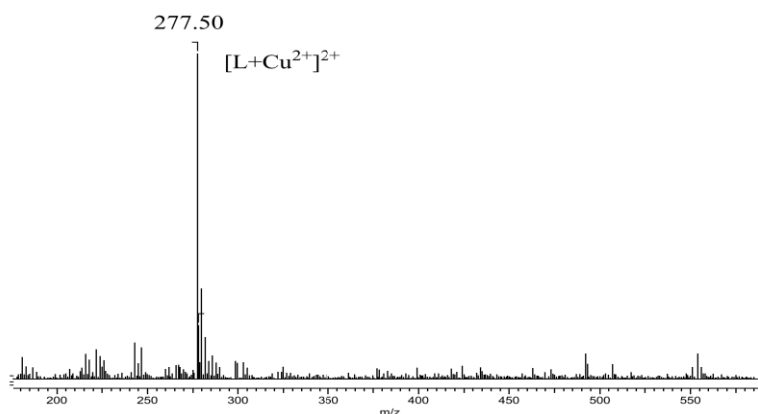
**Рисунок П188** – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $13 \cdot Ni^{2+}$ .



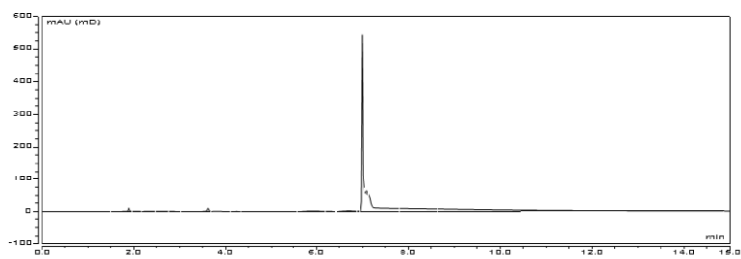
**Рисунок П189** – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $14 \cdot Ni^{2+}$ .



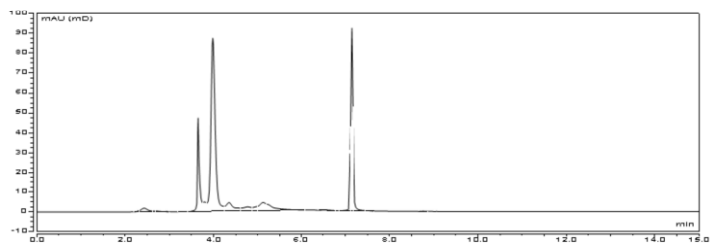
**Рисунок П190** – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $14 \cdot Zn^{2+}$ .



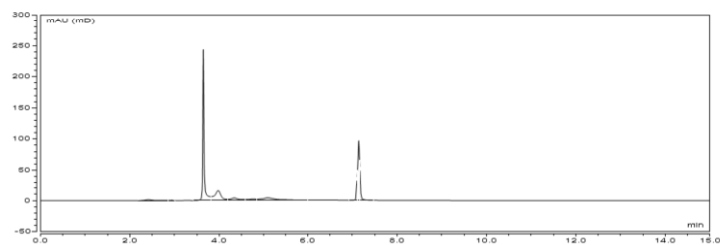
**Рисунок П191** – Масс-спектр (ИЭР) комплекса  $14 \cdot Cu^{2+}$ .



**Рисунок П192** – Хроматограмма ВЭЖХ **14** ( $t_r=6.997$  мин).



**Рисунок П193** – Хроматограмма ВЭЖХ **14•Zn<sup>2+</sup>** ( $t_r=3.648, 3.980$  мин).



**Рисунок П194** – Хроматограмма ВЭЖХ **14•Ni<sup>2+</sup>** ( $t_r=3.642$  мин).

## 7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zubenko A.D., Fedorova O.A. Aromatic and heteroaromatic azacrown compounds: advantages and disadvantages of rigid macrocyclic ligands // Russ. Chem. Rev.– 2020.– Vol. 89. – № 7. – P. 750–786.
2. Nagao Y., Miyasaka T., Hagiwara Y., Fujita E. Total Synthesis of Parabactin, a Spermidine Siderophore t // J. Chem. Soc. Perkin Trans.– 1984.– P. 183–187.
3. Kobayashi, S., Imori, T., Izawa, T., Ohno, M.  $\text{Ph}_3\text{P}-(\text{PyS})_2\text{-CH}_3\text{CN}$  as an Excellent Condensing System for  $\beta$ -Lactam Formation from  $\beta$ -Amino Acids // J. Am. Chem. Soc.– 1981.–Vol. 103. – №9. - P. 2406–2408.
4. Joshua A. V, Scott J.R. A simple method for the direct bis-acylation of the primary amino groups in spermidine and other linear triamines // Tetrahedron Lett.– 1984.– Vol. 25. – № 50.– P. 5725–5728.
5. Husson A., Besselievre R., Husson H.-P. A short and efficient synthesis of phenolcarboxamides // Tetrahedron Letters.– 1983.– Vol. 24. – № 10.– P. 1031–1034.
6. Murahashi S.I., Naota T., Nakajima N. Chemoselective Acylation of Primary Amines in the Presence of Secondary Amines with Acyl Cyanides. Highly Efficient Methods for the Synthesis of Spermidine and Spermine Alkaloid// Chemistry letters.– 1987.– Vol.16. – № 5. - P. 879–882.
7. S. Murahashi , T. Naota, E. Saito. Ruthenium-catalyzed amidation of nitriles with amines // J. Am. Chem. Soc.– 1986.– Vol. 108.– P. 7846–7847.
8. O'Sullivan, M. C., Dalrymple D.M. A One-Step Procedure for the Selective Trifluoroacetylation of Primary Amino Groups of Polyamines // Tetrahedron Lett.– 1995.– Vol. 36. – № 20.– P. 3451–3452.
9. Krakowiak K. E., Bradshaw J. S. Selective protection of the primary amine functions of linear tetraamines using the trityl group // Synthetic communications.– 1998.– Vol. 28. – № 18. – P. 3451-3459.
10. Henneken L., Nörtemann B., Hempel D.C. Influence of physiological conditions

- on EDTA degradation // *Appl. Microbiol. Biotechnol.*– 1995.– Vol. 44. – № 12.– P. 190–197.
11. Falahatgar D., Javadian S.R., Bahram S., Bahrekazemi M. EDTA detoxifies heavy metals on exposed beluga (*Huso huso*) with pollution stress: Growth performance, immunohaematology, blood biochemistry and antioxidant activity // *Aquac. Res.*– 2021.– Vol. 52. – № 9.– P. 4336–4349.
  12. Oviedo C., Rodríguez J. EDTA: The chelating agent under environmental scrutiny // *Quim. Nova.*– 2003.– Vol. 26. – № 6.– P. 901–905.
  13. Method for producing highly pure tetrasodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid [текст]: пат. WO 99/2956 Всемирная организация интеллектуальной собственности: МПК C07C 229/16, 227/02/ CHOI, Cheong, Song. – № PCT/KR98/00294; опубли. 24.09.98.
  14. Egorova B. V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Cationic radionuclides and ligands for targeted therapeutic radiopharmaceuticals // *Russ. Chem. Rev.*– 2019.– Vol. 88. – № 9.– P. 901–924.
  15. Cai Z., Anderson C.J. Chelators for copper radionuclides in positron emission tomography radiopharmaceuticals // *J. Label. Compd. Radiopharm.*– 2014.– Vol. 57. – № 4.– P. 224–230.
  16. Okarvi S.M. Peptide-Based Radiopharmaceuticals: Future Tools for Diagnostic Imaging of Cancers and Other Diseases // *Med. Res. Rev.*– 2004.– Vol. 24. – № 3.– P. 357–397.
  17. Mohamadi A., Miller L.W. Efficient route to pre-organized and linear polyaminopolycarboxylates: Cy-TTHA, Cy-DTPA and mono/di- reactive, tert-butyl protected TTHA/Cy-TTHA // *Tetrahedron Lett.*– Vol. 58. – № 15.– P. 1441–1444.
  18. Способ получения диэтилентриаминпентауксусной кислоты [текст]: пат. 2502726 Рос.Федерация: МПК C07C 229/16, C07C 227/16/ Жук В.В., Яновский В.А., Сачков В.И.; заявитель и патентообладатель Нац. иссл.ТГУ. -

- №2012235321/04; заявл. 16.08.12; опубл. 27.12.13;
19. Способ получения диэтилентриаминпентауксусной кислоты [текст]: пат. CN 102875400 А Китай: МПК C07C 229/16, C07C 227/18/Цун С.Ц., Боюань Ч., Сун Ц.Х.В; заявитель Yantai Wanhua Polyuthan Co. - №201220369602; заявл. 21.09.12; опубл. 16.01.13.
  20. Platas-Iglesias C., Mato-Iglesias M., Djanashvili K., Muller R.N., Vander Elst L., Peters J.A., De Blas A., Rodríguez-Blas T. Lanthanide chelates containing pyridine units with potential application as contrast agents in magnetic resonance imaging // *Chem. - A Eur. J.*— 2004.— Vol. 10. — № 14.— P. 3579–3590.
  21. Ferreirós-Martínez R., Esteban-Gómez D., Platas-Iglesias C., De Blas A., Rodríguez-Blas T. Zn(II), Cd(II) and Pb(II) complexation with pyridinecarboxylate containing ligands // *Dalt. Trans.*— 2008.— № 42.— P. 5754–5765.
  22. Shi X.F., Wang M.M., Huang S. chao, Han J.X., Chu W.C., Xiao C., Zhang E., Qin S. H<sub>2</sub>depda: An acyclic adjuvant potentiates meropenem activity in vitro against metallo-β-lactamase-producing enterobacteriales // *Eur. J. Med. Chem.*— 2019.— Vol. 167.— P. 367–376.
  23. Kálmán F.K., Végh A., Regueiro-Figueroa M., Tóth É., Platas-Iglesias C., Tircsó G. H<sub>4</sub>octapa: Highly stable complexation of lanthanide(III) ions and copper(II) // *Inorg. Chem.*— 2015.— Vol. 54. — № 5.— P. 2345–2356.
  24. Price E.W., Cawthray J.F., Adam M.J., Orvig C. Modular syntheses of H<sub>4</sub>octapa and H<sub>2</sub>dedpa, and yttrium coordination chemistry relevant to <sup>86</sup>Y/<sup>90</sup>Y radiopharmaceuticals // *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*— 2014.— Vol. 43. — № 19.— P. 7176–7190.
  25. de Guadalupe Jaraquemada-Peláez M., Wang X., Clough T.J., CaY., Choudhary N., Emler K., O. Patrick B., Orvig C. H<sub>4</sub>octapa: Synthesis, Solution Equilibria and Complexes with Useful Radiopharmaceutical Metal Ions // *Dalt. Trans.*— 2017. - Vol.46. — №42. — P. 14647-14658.

26. Price E.W., Cawthray J.F., Bailey G.A., Ferreira C.L., Boros E., Adam M.J., Orvig C. H<sub>4</sub>octapa: An acyclic chelator for <sup>111</sup>In radiopharmaceuticals // *J. Am. Chem. Soc.*– 2012.– Vol. 134. – № 20.– P. 8670–8683.
27. Bailey, G. A., Price, E. W., Zeglis, B. M., Ferreira, C. L., Boros, E., Lacasse, M. J., O. Patrick B., Orvig C. H<sub>2</sub>azapa: a Versatile Acyclic Multifunctional Chelator for <sup>67</sup>Ga, <sup>64</sup>Cu, <sup>111</sup>In, and <sup>177</sup>Lu // *Inorg. Chem.*– 2012.– Vol. 51.– P. 12575–12589.
28. Mindt T.L., Struthers H., Brans L., Anguelov T., Schweinsberg C., Maes V., Tourwe D., Schibli, R. “Click to Chelate” : Synthesis and Installation of Metal Chelates// *J. Am. Chem. Soc.*– 2006.– Vol. 128.– P. 15096–15097.
29. Struthers H., Spingler B., Mindt T.L., Schibli R. “Click-to-chelate”: Design and incorporation of triazole-containing metal-chelating systems into biomolecules of diagnostic and therapeutic interest // *Chem. - A Eur. J.*– 2008.– Vol. 14. – № 20.– P. 6173–6183.
30. Wang X., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Cao Y., Pan J., Lin K.S., Patrick B.O., Orvig C. H<sub>2</sub>hox: Dual-Channel Oxine-Derived Acyclic Chelating Ligand for <sup>68</sup>Ga Radiopharmaceuticals // *Inorg. Chem.*– 2019.– Vol. 58. – № 4.– P. 2275–2285.
31. Wang X., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Rodríguez-Rodríguez C., Cao Y., Buchwalder C., Choudhary N., Jermilova U., Ramogida C.F., Saatchi K., Häfeli U.O., Patrick B.O., Orvig C. H<sub>4</sub>octox: Versatile Bimodal Octadentate Acyclic Chelating Ligand for Medicinal Inorganic Chemistry // *J. Am. Chem. Soc.*– 2018.– Vol. 140. – № 45.– P. 15487–15500.
32. Southcott L., Wang X., Choudhary N., Wharton L., Patrick B.O., Yang H., Zarschler K., Kubeil M., Stephan H., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Orvig C. H<sub>2</sub>pyhox - Octadentate Bis(pyridyloxine) // *Inorg. Chem.*– 2021.– Vol. 60. - № 16.– P. 12186–12196.
33. Price E.W., Zeglis B.M., Lewis J.S., Adam M.J., Orvig C. H<sub>6</sub>phospa-trastuzumab: Bifunctional methylenephosphonate-based chelator with <sup>89</sup>Zr, <sup>111</sup>In and <sup>177</sup>Lu // *Dalt. Trans.*– 2014.– Vol. 43. - № 1.– P. 119–131.

34. Kostelnik T.I., Scheiber H., Cappai R., Choudhary N., Lindheimer F., Guadalupe Jaraquemada-Peláez M. De, Orvig C. Phosphonate Chelators for Medicinal Metal Ions // *Inorg. Chem.*– 2021.– Vol. 60. – № 7.– P. 5343–5361.
35. Kostelnik T.I., Wang X., Southcott L., Wagner H.K., Kubeil M., Stephan H., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Orvig C. Rapid Thermodynamically Stable Complex Formation of [<sup>nat/111</sup>In]In<sup>3+</sup>, [<sup>nat/90</sup>Y]Y<sup>3+</sup>, and [<sup>nat/177</sup>Lu]Lu<sup>3+</sup> with H<sub>6</sub>dappa // *Inorg. Chem.*– 2020.– Vol. 59. – № 10.– P. 7238–7251.
36. Martell A. E., Motekaitis R. J., Clarke E. T., Harrison J. J. Synthesis of N,N'-di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-N,N'-diacetic acid (HBED) and derivatives // *N. Can. J. Chem.*– 1986.– Vol. 64.– P. 449.
37. Choudhary N., Scheiber H., Zhang J., Patrick B.O., De Guadalupe Jaraquemada-Peláez M., Orvig C. H<sub>4</sub>HBEDpa: Octadentate Chelate after A. E. Martell // *Inorg. Chem.*– 2021.– Vol. 60. – № 17.– P. 12855–12869.
38. Gracia S., Arrachart G., Marie C., Chapron S., Miguiditchian M., Pellet-Rostaing S. Separation of Am (III) by solvent extraction using water-soluble H<sub>4</sub>tpaen derivatives // *Tetrahedron.*– 2015.– Vol. 71. – № 33.– P. 5321–5336.
39. Keypour H., Dehghani-Firouzabadi A.A., Khavasi H.R. Synthesis and characterization of three novel manganese(II) octaaza macrocyclic Schiff base complexes containing a phenanthroline and two pyridyl units as pendant arms. X-ray crystal structure determination of one manganese(II) complex // *Polyhedron.*– 2009.– Vol. 28. – № 8.– P. 1546–1550.
40. Price T.W., Renard I., Prior T.J., Kubíček V., Benoit D.M., Archibald S.J., Seymour A.M., Hermann P., Stasiuk G.J. Bn<sub>2</sub>DT3A, a Chelator for <sup>68</sup>Ga Positron Emission Tomography: Hydroxide Coordination Increases Biological Stability of [<sup>68</sup>Ga][Ga(Bn<sub>2</sub>DT3A)(OH)]<sup>-</sup> // *Inorg. Chem.*– 2022.– Vol. 61. – № 43.– P. 17059–17067.
41. Southcott L., Wang X., Wharton L., Yang H., Radchenko V., Kubeil M., Stephan H., de Guadalupe Jaraquemada-Peláez M., Orvig C. High denticity oxinate-linear-



- backbone chelating ligand for diagnostic radiometal ions [ $^{111}\text{In}]\text{In}^{3+}$  and [ $^{89}\text{Zr}]\text{Zr}^{4+}$   
// *Dalt. Trans.*– 2021.– Vol. 50. – № 11.– P. 3874–3886.
42. Burdinski D., Lub J., Pikkemaat J.A., Moreno Jalón D., Martial S., Del Pozo Ochoa C. Triethylenetetramine penta- and hexa-acetamide ligands and their ytterbium complexes as paraCEST contrast agents for MRI // *Dalt. Trans.*– 2008.– № 31.– P. 4138–4151.
  43. Pena-Bonhome C., Fiaccabrino D., Rama T., Fernández-Pavón D., Southcott L., Zhang Z., Lin K.S., de Blas A., Patrick B.O., Schaffer P., Orvig C., Jaraquemada-Peláez M. de G., Rodríguez-Blas T. Toward  $^{68}\text{Ga}$  and  $^{64}\text{Cu}$  Positron Emission Tomography Probes: Is  $\text{H}_2\text{dedpa-N,N}'\text{-pram}$  the Missing Link for  $\text{dedpa}$  Conjugation? // *Inorganic Chemistry*.– 2022. – Vol. 62. – №50. - P. 20593-20607.
  44. Ingham A., Kostelnik T.I., McNeil B.L., Patrick B.O., Choudhary N., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Orvig C. Getting a lead on  $\text{Pb}^{2+}$ -amide chelators for  $^{203/212}\text{Pb}$  radiopharmaceuticals // *Dalt. Trans.*– 2021.– Vol. 50. –№ 33.– P. 11579–11595.
  45. Ingham A., Wharton L., El Sayed T., Southcott L., McNeil B. L., Ezhova M. B., Patrick B.O., Jaraquemada-Peláez M.D.G. Orvig, C. $\text{H}_2\text{ampa}$ — Versatile Chelator for [ $^{203}\text{Pb}$ ]  $\text{Pb}^{2+}$ , [ $^{213}\text{Bi}$ ]  $\text{Bi}^{3+}$ , and [ $^{225}\text{Ac}$ ]  $\text{Ac}^{3+}$ // *Inorg. Chem.* – Vol. 61. – №24. – P. 9119-9137.
  46. Hu A., Keresztes I., MacMillan S.N., Yang Y., Ding E., Zipfel W.R., Distasio R.A., Babich J.W., Wilson J.J. Oxyaapa: A Picolinate-Based Ligand with Five Oxygen Donors that Strongly Chelates Lanthanides // *Inorg. Chem.*– 2020.– Vol. 59. – № 7.– P. 5116–5132.
  47. Wharton L., Kurakina E., Radchenko V., Schaffer P., Orvig C. Chemical Promiscuity of Non-Macrocyclic Multidentate Chelating Ligands for Radiometal Ions:  $\text{H}_4\text{neunpa-NH}_2$  vs  $\text{H}_4\text{noneunpa}$  // *Inorg. Chem.*– 2021.– Vol. 60. – № 6.– P. 4076–4092.
  48. Alnahwi A.H., Ait-Mohand S., Dumulon-Perreault V., Dory Y.L., Guérin B.

- Promising Performance of 4HMS, a New Zirconium-89 Octadendate Chelator // ACS Omega.– 2020.– Vol. 5. – № 19.– P. 10731–10739.
49. Guérard F., Beyler M., Lee Y.S., Tripiet R., Gestin J.F., Brechbiel M.W. Investigation of the complexation of  $^{nat}\text{Zr(IV)}$  and  $^{89}\text{Zr(IV)}$  by hydroxypyridinones for the development of chelators for PET imaging applications // Dalt. Trans.– 2017.– Vol. 46. – № 14.– P. 4749–4758.
  50. Carbo-Bague I., Li C., McNeil B.L., Gao Y., McDonagh A.W., Van De Voorde M., Ooms M., Kunz P., Yang H., Radchenko V., Schreckenbach G., Ramogida C.F. Comparative Study of a Decadentate Acyclic Chelate, HOPO-O10, and Its Octadentate Analogue, HOPO-O8, for Radiopharmaceutical Applications // Inorg. Chem.– 2023. – Vol. 62. – № 50. – P. 20549-20566
  51. Deri M.A., Ponnala S., Kozlowski P., Burton-Pye B.P., Cicek H.T., Hu C., Lewis J.S., Francesconi L.C. p-SCN-Bn-HOPO: A Superior Bifunctional Chelator for  $^{89}\text{Zr}$  ImmunoPET // Bioconjug. Chem.– 2015.– Vol. 26.– № 12.– P. 2579–2591.
  52. Deri M.A., Ponnala S., Zeglis B.M., Pohl G., Dannenberg J.J., Lewis J.S., Francesconi L.C. Alternative Chelator for  $^{89}\text{Zr}$  Radiopharmaceuticals: Radiolabeling and Evaluation of 3,4,3-(LI-1,2-HOPO) // J. Med. Chem.– 2014.– Vol. 57.– P. 4849–486.
  53. Deblonde G.J., Sturzbecher-hoehne M., Abergel R.J. Solution Thermodynamic Stability of Complexes Formed with the Octadentate Hydroxypyridinonate Ligand 3,4,3-LI(1,2-HOPO): A Critical Feature for Efficient Chelation of Lanthanide(IV) and Actinide(IV) Ions// Inorg. Chem.– 2013.– Vol. 52. – № 15.– P. 8805-8811.
  54. Xu J., Durbin P.W., Kullgren B., Ebbe S.N., Uhlir L.C., Raymond K.N. Synthesis and initial evaluation for in vivo chelation of Pu(IV) of a mixed octadentate spermine-based ligand containing 4-carbamoyl-3-hydroxy-1-methyl-2(1H)-pyridinone and 6-carbamoyl-1-hydroxy-2(1H)-pyridinone // J. Med. Chem.– 2002.– Vol. 45. – № 18.– P. 3963–3971.
  55. Xu J., Kullgren B., Durbin P.W., Raymond K.N. Specific Sequestering Agents for

- the Actinides. Synthesis and Initial Evaluation of Multidentate 4-Carbamoyl-3-hydroxy-1-methyl-2(LH)-pyridinone Ligands for in Vivo Plutonium(IV) Chelation // *J. Med. Chem.*– 1995.– Vol. 38. – № 14.– P. 2606–2614.
56. Burgada R., Bailly T., Noel J.P., Gomis J.M., Valleix A., Ansoborlo E., Hengen-Napoli M.H., Paquet F., Gourmelon P. Synthesis of 3,4,3, LI-1,2 HOPO labelled with  $^{14}\text{C}$  // *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*– 2001.– Vol. 44.– P. 13–19.
  57. Feiner I.V.J., Brandt M., Cowell J., Demuth T., Vugts D., Gasser G., Mindt T.L. The Race for Hydroxamate-Based Zirconium-89 Chelators.– 2021. – *Cancers.* – Vol. 13. – №17. – P. 4466.
  58. Govindan S. V., Michel R.B., Griffiths G.L., Goldenberg D.M., Mattes M.J. Deferoxamine as a chelator for  $^{67}\text{Ga}$  in the preparation of antibody conjugates // *Nucl. Med. Biol.*– 2005.– Vol. 32. – № 5.– P. 513–519.
  59. Bergeron R.J., Wiegand J., Wollenweber M., McManis J.S., Algee S.E., Ratliff-Thompson K. Synthesis and biological evaluation of naphthyl-desferrithiocin iron chelators // *J. Med. Chem.*– 1996.– Vol. 39. – № 8.– P. 1575–1581.
  60. Bergeron R.J., Pegram J.J. An Efficient Total Synthesis of Desferrioxamine B // *J. Org. Chem.*– 1988.– Vol. 53. – № 14.– P. 3131–3134.
  61. Sarbisheh E.K., Salih A.K., Raheem S.J., Lewis J.S., Price E.W. A High-Denticity Chelator Based on Desferrioxamine for Enhanced Coordination of Zirconium-89 // *Inorg. Chem.*– 2020.– Vol. 59. – № 16.– P. 11715–11727.
  62. Ramogida C.F., Cawthray J.F., Boros E., Ferreira C.L., Patrick B.O., Adam M.J., Orvig C.  $\text{H}_2\text{CHXdedpa}$  and  $\text{H}_4\text{CHXoctapa}$ -Chiral acyclic chelating ligands for  $^{67/68}\text{Ga}$  and  $^{111}\text{In}$  radiopharmaceuticals // *Inorg. Chem.*– 2015.– Vol. 54. – № 4.– P. 2017–2031.
  63. Camera L., Kinuya S., Garmestani K., Wu C., Brechbiel M.W., Pai L.H., McMurry T.J., Gansow O.A., Pastan I., Paik C.H., Carrasquillo J.A. Evaluation of the serum stability and in vivo biodistribution of CHX-DTPA and other ligands for yttrium labeling of monoclonal antibodies // *J. Nucl. Med.*– 1994.– Vol. 35. – №

- 5.– P. 882–889.
64. Wu C., Kobayashi H., Sun B., Yoo T.M., Paik C.H., Gansow O.A., Carrasquillo J.A., Pastan I., Brechbiel M.W. Stereochemical influence on the stability of radio-metal complexes in vivo. Synthesis and evaluation of the four stereoisomers of 2-(p- nitrobenzyl)-trans-CyDTPA // *Bioorganic Med. Chem.*– 1997.– Vol. 5. – № 10.– P. 1925–1934.
65. Price E.W., Edwards K.J., Carnazza K.E., Carlin S.D., Zeglis B.M., Adam M.J., Orvig C., Lewis J.S. A comparative evaluation of the chelators H<sub>4</sub>octapa and CHX-A''-DTPA with the therapeutic radiometal <sup>90</sup>Y // *Nuclear Medicine and Biology.*– 2016.– Vol. 43. – № 9.– P. 566–576.
66. Wang X., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Cao Y., Ingham A., Rodríguez-Rodríguez C., Pan J., Wang Y., Saatchi K., Häfeli U.O., Lin K.S., Orvig C. H<sub>2</sub>CHXhox: Rigid Cyclohexane-Reinforced Nonmacrocyclic Chelating Ligand for [<sup>nat/67/68</sup>Ga]Ga<sup>3+</sup> // *Inorg. Chem.*– 2020.– Vol. 59. – № 7.– P. 4895–4908.
67. Pellegatti L., Zhang J., Drahos B., Villette S., Suzenet F., Guillaumet G., Petoud S., Tóth É. Pyridine-based lanthanide complexes: Towards bimodal agents operating as near infrared luminescent and MRI reporters // *Chem. Commun.*– 2008.– Vol. 60. – № 48.– P. 6591–6593.
68. Laine S., Bonnet C.S., Kálmán F.K., Garda Z., Pallier A., Caillé F., Suzenet F., Tircsó G., Tóth É. Mn<sup>2+</sup> complexes of open-chain ligands with a pyridine backbone: Less donor atoms lead to higher kinetic inertness // *New J. Chem.*– 2018.– Vol. 42. – № 10.– P. 8012–8020.
69. Mukkala V. M, Sund C., Kwiatkowski M., Pasanen P., Högberg M., Kankare J., Takalo H. New Heteroaromatic Complexing Agents and Luminescence of Their Europium(III) and Terbium(III) Chelates // *Helv. Chim. Acta.*– 1992.– Vol. 75. – № 5.– P. 1621–1632.
70. Li L., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Kuo H.T., Merkens H., Choudhary N., Gitschtaler K., Jermilova U., Colpo N., Uribe-Munoz C., Radchenko V., Schaffer

- P., Lin K.S., Bénard F., Orvig C. Functionally Versatile and Highly Stable Chelator for  $^{111}\text{In}$  and  $^{177}\text{Lu}$ : Proof-of-Principle Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting // *Bioconjug. Chem.*– 2019.– Vol. 30. – № 5.– P. 1539–1553.
71. Li L., de Guadalupe Jaraquemada-Peláez M., Alucio-Sarduy E., Wang X., Barnhart T.E., Cai W., Radchenko V., Schaffer P., Engle J.W., Orvig C. Coordination chemistry of [Y(pypa)]-and comparison immuno-PET imaging of [ $^{44}\text{Sc}$ ]Sc- And [ $^{86}\text{Y}$ ]Y-pypa-phenyl-TRC105 // *Dalt. Trans.*– 2020.– Vol. 49. – № 17.– P. 5547–5562.
72. Southcott L., Li L., Patrick B.O., Stephan H., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Orvig C. [Zr(pypa)]: Thermodynamically Stable and Kinetically Inert Binary Nonadentate Complex for Radiopharmaceutical Applications // *Inorg. Chem.*– 2021.– Vol. 60. – № 23.– P. 18082–18093.
73. Jaraquemada-Peláez M. D. G., Wang X., Orvig C., Li, L., Sakheie M., Radchenko V., Shaffer P., Alucio-Sarduy E., Jiang D., Kuo. H.T., Lin K.S. Benard F., Barhart T.E., Cai W., Engle J.W. Thermodynamic Stability, Radiolabeling, and Biodistribution of a Prostate-Specific-Membrane-Antigen-Targeting Conjugate// *InorgChem.* – Vol. 59. – №3. – P. 1985-1995.
74. Eychenne R., Chérel M., Haddad F., Guérard F., Gestin J.F. Overview of the most promising radionuclides for targeted alpha therapy: The “hopeful eight” // *Pharmaceutics.*– 2021.– Vol. 13. – № 6. – P.906.
75. Ferrier M.G., Li Y., Chyan M.K., Wong R., Li L., Spreckelmeyer S., Hamlin D.K., Mastren T., Fassbender M.E., Orvig C., Wilbur D.S. Thorium chelators for targeted alpha therapy: Rapid chelation of thorium-226 // *J. Label. Compd. Radiopharm.*– 2020.– Vol. 63. – № 12.– P. 502–516.
76. Li L., Rousseau J., Jaraquemada-Peláez M.D.G., Wang X., Robertson A., Radchenko V., Schaffer P., Lin K.S., Bénard F., Orvig C.  $^{225}\text{Ac}$ -H<sub>4</sub>py<sub>4</sub>pa for Targeted Alpha Therapy // *Bioconjug. Chem.*– 2021.– Vol. 32. – № 7.– P. 1348–1363.

77. Abada S., Lecointre A., Elhabiri M., Charbonnière L.J. Formation of very stable and selective Cu(II) complexes with a non-macrocyclic ligand: Can basicity rival pre-organization? // *Dalt. Trans.*– 2010.– Vol. 39. – № 38.– P. 9055–9062.
78. Abada S., Lecointre A., Christine C., Ehret-Sabatier L., Saupe F., Orend G., Brasse D., Ouadi A., Hussenet T., Laquerrière P., Elhabiri M., Charbonnière L.J. Phosphonated chelates for nuclear imaging // *Org. Biomol. Chem.* – 2014.– Vol. 12. – № 47.– P. 9601–9620.
79. Elhabiri M., Abada S., Sy M., Nonat A., Choquet P., Esteban-Gómez D., Cassino C., Platas-Iglesias C., Botta M., Charbonnière L.J. Importance of outer-sphere and aggregation phenomena in the relaxation properties of phosphonated gadolinium complexes with potential applications as MRI contrast agents // *Chem. – A Eur. J.*– 2015.– Vol. 21. – № 17.– P. 6535–6546.
80. Hu A., Aluicio-Sarduy E., Brown V., Macmillan S.N., Becker K. V., Barnhart T.E., Radchenko V., Ramogida C.F., Engle J.W., Wilson J.J. Py-Macrodipa: A Janus Chelator Capable of Binding Medicinally Relevant Rare-Earth Radiometals of Disparate Sizes // *J. Am. Chem. Soc.*– 2021.– Vol. 143. – № 27.– P. 10429–10440.
81. Vermeulen K., Vandamme M., Bormans G., Cleeren F. Design and Challenges of Radiopharmaceuticals // *Semin. Nucl. Med.*– 2019.– Vol. 49. – № 5.– P. 339–356.
82. Kostelnik T.I., Orvig C. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy // *Chem. Rev.*– 2019.– Vol. 119. – № 2.– P. 902–956.
83. Liu S. The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals // *Chem. Soc. Rev.*– 2004.– Vol. 33. – № 7.– P. 445–461.
84. Ramogida C.F., Orvig C. Tumour targeting with radiometals for diagnosis and therapy // *Chem. Commun.*– 2013.– Vol. 49. – № 42.– P. 4720–4739.
85. Sarko D., Eisenhut M., Haberkorn U., Mier W. Bifunctional Chelators in the Design and Application of Radiopharmaceuticals for Oncological Diseases // *Curr. Med. Chem.*– 2012.– Vol. 19. – № 17.– P. 2667–2688.
86. Zoller F., Eisenhut M., Haberkorn U., Mier W. Endoradiotherapy in cancer

- treatment - Basic concepts and future trends // *Eur. J. Pharmacol.*– 2009.– Vol. 625. –№ 1–3.– P. 55–62.
87. Price E.W., Orvig C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals // *Chem. Soc. Rev.*– 2014.– Vol. 43. – № 1.– P. 260–290.
88. Carter K.P., Deblonde G.J.P., Lohrey T.D., Bailey T.A., An D.D., Shield K.M., Lukens W.W., Abergel R.J. Developing scandium and yttrium coordination chemistry to advance theranostic radiopharmaceuticals // *Commun. Chem.*– 2020.– Vol. 3. – № 1.– P. 1–7.
89. Bartholomä M.D. Recent developments in the design of bifunctional chelators for metal-based radiopharmaceuticals used in Positron Emission Tomography // *Inorganica Chim. Acta.*– 2012.– Vol. 389.– P. 36–51.
90. Mewis R.E., Archibald S.J. Biomedical applications of macrocyclic ligand complexes // *Coord. Chem. Rev.*– 2010.– Vol. 254. – № 15–16.– P. 1686–1712.
91. Leygue N., Enel M., Diallo A., Mestre-Voegtli B., Galaup C., Picard C. Efficient Synthesis of a Family of Bifunctional Chelators Based on the PCTA[12] Macrocyclic Suitable for Bioconjugation // *European J. Org. Chem.*– 2019.– Vol. 2019. – № 18.– P. 2899–2913.
92. Lattuada L., Barge A., Cravotto G., Giovenzana G.B., Teid L. The synthesis and application of polyamino polycarboxylic bifunctional chelating agents // *Chem. Soc. Rev.*– 2011.– Vol. 40. – № 5.– P. 3019–3049.
93. Wadas T.J., Wong E.H., Weisman G.R., Anderson C.J. Coordinating radiometals of copper, gallium, indium, yttrium, and zirconium for PET and SPECT imaging of disease // *Chem. Rev.*– 2010.– Vol. 110. – № 5.– P. 2858–2902.
94. Sneddon D., Cornelissen B. Emerging chelators for nuclear imaging // *Curr. Opin. Chem. Biol.*– 2021.– Vol. 63.– P. 152–162.
95. Vágner A., D'Alessandria C., Gambino G., Schwaiger M., Aime S., Maiocchi A., Tóth I., Baranyai Z., Tei L. A rigidified AAZTA-like ligand as efficient chelator for  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceuticals // *ChemistrySelect.*– 2016.– Vol. 1. – № 2.– P. 163–

- 171.
96. Boros E., Marquez B. V., Ikotun O.F., Lapi S.E., Ferreira C.L. Coordination Chemistry and Ligand Design in the Development of Metal Based Radiopharmaceuticals // *Ligand Des. Med. Inorg. Chem.*— 2014.— P. 47–79.
  97. Pérez-Malo M., Szabó G., Eppard E., Vagner A., Brücher E., Tóth I., Maiocchi A., Suh E.H., Kovács Z., Baranyai Z., Rösch F. Improved Efficacy of Synthesizing  $M^{III}$ -Labeled DOTA Complexes in Binary Mixtures of Water and Organic Solvents. A Combined Radio- and Physicochemical Study // *Inorg. Chem.*— 2018.— Vol. 57.— № 10.— P. 6107–6117.
  98. Datta D. On Pearson 's HSAB Principle // *Inorg. Chem.*— 1992.— Vol. 31. — № 4.— P. 2797–2800.
  99. Калмыкова Т.П., Егорова Б.В., Калмыков С.Н.. Макроциклические и ациклические лиганды, содержащие пиколилатные группы, как потенциальные хелаторы для применения в ядерной медицине // *Вестн. Моск. ун-та.*— 2022.— Т. 63 - № 1.— С. 3–47.
  100. Byegård J., Skarnemark G., Skålberg M. The stability of some metal EDTA, DTPA and DOTA complexes: Application as tracers in groundwater studies // *J. Radioanal. Nucl. Chem.*— 1999.— Vol. 241. — № 2.— P. 281–290.
  101. Price E.W., Zeglis B.M., Cawthray J.F., Lewis J.S., Adam M.J., Orvig C. What a Difference a Carbon Makes:  $H_4octapa$  vs  $H_4C3octapa$ , Ligands for In-111 and Lu-177 Radiochemistry// *Inorg Chem.*— 2015. — Vol. 53. — №19. — P. 10412-10431.
  102. Baranyai Z., Uggeri F., Giovenzana G.B., Bényei A., Brücher E., Aime S. Equilibrium and kinetic properties of the lanthanoids(III) and various divalent metal complexes of the heptadentate ligand AAZTA // *Chem. – A Eur. J.*— 2009.— Vol. 15. — № 7.— P. 1696–1705.
  103. Deri M.A., Zeglis B.M., Francesconi L.C., Lewis J.S. PET imaging with  $^{89}Zr$ : From radiochemistry to the clinic // *Nuclear Medicine and Biology.*— 2013.— Vol. 40. — № 1.— P. 3–14.



104. Kalmykova T.P., Egorova B. V., Kalmykov S.N. Ligands Bearing Picolinate Groups as Potential Chelators for Application in Nuclear Medicine // *Moscow Univ. Chem. Bull.*– 2022.– Vol. 77. – № 1.– P. 1–37.
105. Koudelková M., Vinšová H., Jedináková-Křížová V. Isotachophoretic determination of stability constants of Ho and Y complexes with diethylenetriaminepentaacetic acid and 1,4,7,10-tetraazadodecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid // *Journal of Chromatography A.*– 2003.– Vol. 990. – № 1–2.– P. 311–316.
106. Tsionou M.I., Knapp C.E., Foley C.A., Munteanu C.R., Cakebread A., Imberti C., Eykyn T.R., Young J.D., Paterson B.M., Blower P.J., Ma M.T. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling // *RSC Adv.*– 2017.– Vol. 7. – № 78.– P. 49586–49599.
107. Klika K.D., Da Pieve C., Kopka K., Smith G., Makarem A. Synthesis and application of a thiol-reactive HBED-type chelator for development of easy-to-produce Ga-radiopharmaceutical kits and imaging probes // *Org. Biomol. Chem.*– 2021.– Vol. 19. – № 8.– P. 1722–1726.
108. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: Combining imaging and therapy // *Bioconjug. Chem.*– 2011.– Vol. 22. – № 10.– P. 1879–1903.
109. Lim E.K., Kim T., Paik S., Haam S., Huh Y.M., Lee K. Nanomaterials for theranostics: Recent advances and future challenges // *Chem. Rev.*– 2015.– Vol. 115. – № 1.– P. 327–394.
110. Chakravarty R., Chakraborty S. A review of advances in the last decade on targeted cancer therapy using  $^{177}\text{Lu}$ : focusing on  $^{177}\text{Lu}$  produced by the direct neutron activation route. // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*– 2021.– Vol. 11. – № 6.– P. 443–475.
111. Okamoto S., Shiga T., Tamaki N. Clinical perspectives of theranostics // *Molecules.*– 2021.– Vol. 26. – № 8. – P. 2232.
112. Cieslik P., Kubeil M., Zarschler K., Ullrich M., Brandt F., Anger K., Wadepohl H.,

- Kopka K., Bachmann M., Pietzsch J., Stephan H., Comba P. Toward Personalized Medicine: One Chelator for Imaging and Therapy with Lutetium-177 and Actinium-225 // *J. Am. Chem. Soc.*– 2022.– Vol. 144. – № 47.– P. 21555–21567.
113. Polivanova A.G., Solovieva I.N., Botev D.O., Yuriev D.Y., Mylnikova A.N., Oshchepkov M.S. Bifunctional gallium cation chelators // *Fine Chemical Technologies.*– 2022.– Vol. 17. – № 2.– P. 107–130.
114. Davey P.R.W.J., Paterson B.M. Modern Developments in Bifunctional Chelator Design for Gallium Radiopharmaceuticals // *Molecules.*– 2023.– Vol. 28. – № 1. – P. 203.
115. Ouadi A., Bultel K., De France-Robert A., Loussouarn A., Morandau L., Gestin J.F. Synthesis of a new bifunctional chelating agent for samarium complexation // *Tetrahedron Lett.*– 2004.– Vol. 45. – № 7.– P. 1395–1397.
116. Southcott L., Wharton L., Rousseau J., Merkens H., Yang H., Bénard F., Orvig C. Trastuzumab-conjugated oxine-based ligand for [<sup>89</sup>Zr]Zr<sup>4+</sup> immunoPET // *J. Inorg. Biochem.*– 2022.– Vol. 235. – P. 111936.
117. Eder M., Wängler B., Knackmuss S., LeGall F., Little M., Haberkorn U., Mier W., Eisenhut M. Tetrafluorophenolate of HBED-CC: A versatile conjugation agent for <sup>68</sup>Ga-labeled small recombinant antibodies // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*– 2008.– Vol. 35. – № 10.– P. 1878–1886.
118. Eder M., Krivoshein A. V., Backer M., Backer J.M., Haberkorn U., Eisenhut M. ScVEGF-PEG-HBED-CC and scVEGF-PEG-NOTA conjugates: comparison of easy-to-label recombinant proteins for [<sup>68</sup>Ga]PET imaging of VEGF receptors in angiogenic vasculature // *Nucl. Med. Biol.*– 2010.– Vol. 37. – № 4.– P. 405–412.
119. Jerzyk K., Kludkiewicz D., Pijarowska-Kruszyna J., Jaron A., Maurin M., Sikora A., Kordowski L., Garnuszek P. Synthesis of HBED-CC-tris(tert-butyl ester) using a solid phase and a microwave reactor // *Tetrahedron.*– 2021.– Vol. 84.– P. 132018.
120. Shende P., Gandhi S. Current strategies of radiopharmaceuticals in theranostic

- applications // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*– 2021.– Vol. 64. – P. 102594.
121. Pinho S.L.C., Faneca H., Geraldes C.F.G.C., Rocha J., Carlos L.D., Delville M.H. Silica nanoparticles for bimodal MRI-optical imaging by grafting Gd<sup>3+</sup> and Eu<sup>3+</sup>/Tb<sup>3+</sup> complexes // *Eur. J. Inorg. Chem.*– 2012.– № 16.– P. 2828–2837.
  122. Jaymand M., Davatgaran Taghipour Y., Rezaei A., Derakhshankhah H., Abazari M.F., Samadian H., Hamblin M.R. Radiolabeled carbon-based nanostructures: New radiopharmaceuticals for cancer therapy? // *Coord. Chem. Rev.*– 2021.– Vol. 440.– P. 213974.
  123. Manoharan P., Lamarca A., Navalkissoor S., Calero J., Chan P.S., Julyan P., Sierra M., Caplin M., Valle J. Safety, tolerability and clinical implementation of “ready-to-use” 68 gallium-DOTA0-Tyr3-octreotide (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC) (SomaKIT TOC) for injection in patients diagnosed with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) // *ESMO Open.*– 2020.– Vol. 5. – № 2. – P. e000650.
  124. Hennrich U., Benešová M. [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC The First FDA-Approved 68Ga-.pdf // *Pharmaceuticals.*– 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 38.
  125. Hennrich U., Kopka K. Lutathera®: The first FDA-and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy // *Pharmaceuticals.*– 2019.– Vol. 12. – № 3. - P. 114.
  126. Al Shaer D., Al Musaimi O., Albericio F., de la Torre B.G. 2018 FDA Tides Harvest // *Pharmaceuticals.*– 2019.– Vol. 12. – № 2. – P. 52.
  127. Chong H.S., Chen Y., Kang C.S., Sin I., Zhang S., Wang H. Pyridine-containing octadentate ligand NE3TA-PY for formation of neutral complex with <sup>177</sup>Lu(III) and <sup>90</sup>Y(III) for radiopharmaceutical applications: Synthesis, DFT calculation, radiolabeling, and in vitro complex stability // *J. Inorg. Biochem.*– 2021.– Vol. 221.– P. 111436.
  128. Perk L.R., Visser O.J., Stigter-Van Walsum M., Vosjan M.J.W.D., Visser G.W.M., Zijlstra J.M., Huijgens P.C., Van Dongen G.A.M.S. Preparation and evaluation of <sup>89</sup>Zr-Zevalin for monitoring of <sup>90</sup>Y-Zevalin biodistribution with positron emission

- tomography // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.– 2006.– Vol. 33. – № 11.– P. 1337–1345.
129. Rizvi S.N.F., Visser O.J., Vosjan M.J.W.D., Van Lingen A., Hoekstra O.S., Zijlstra J.M., Huijgens P.C., Van Dongen G.A.M.S., Lubberink M. Biodistribution, radiation dosimetry and scouting of  $^{90}\text{Y}$ - ibritumomab tiuxetan therapy in patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma using  $^{89}\text{Zr}$ -ibritumomab tiuxetan and PET // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.– 2012.– Vol. 39. – № 3.– P. 512–520.
130. Wang Y., Li M., Dai S., Li Y. The Role of Tc-99m DTPA Renal Dynamic Scintigraphy in Retroperitoneal Liposarcoma // Biomed Res. Int.– 2020.– Vol. 2020.
131. Shchukina A.A., Zubenko A.D., Fedorova O.A. A novel method for the synthesis of acyclic ligands with combined chelating groups // Tetrahedron.– 2024.– Vol. 150.– 133773.
132. Zubenko A.D., Shchukina A.A., Chernikova E.Y., Egorova B. V., Ikonnikova I.S., Priselkova A.B., Larenkov A.A., Bubenshchikov V.B., Mitrofanov A.A., Fedorov Y. V., Fedorova O.A. Synthesis of new acyclic chelators  $\text{H}_4\text{aPyta}$  and  $\text{H}_6\text{aPyha}$  and their complexes with  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ , and  $\text{Bi}^{3+}$  // Dalt. Trans.– 2024.– Vol 53. – №3.– P. 1141–1155.
133. Egorova B. V., Kalmykova T.P., Zubenko A.D., Shchukina A.A., Karnoukhova V.A., Likhosherstova D. V., Priselkova A.B., Fedorov Y. V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Comparative Study of Macrocyclic and Acyclic Picolinate Derivatives for Chelation of Copper Cations // Eur. J. Inorg. Chem.– 2021.– Vol. 2021. – № 45.– P. 4700–4709.
134. Zubenko A.D., Shchukina A.A., Fedorova O.A. Synthetic Approaches to the Bifunctional Chelators for Radionuclides Based on Pyridine-Containing Azacrown Compounds // Synth.– 2020.– Vol. 52. – № 7.– P. 1087–1095.
135. Щукина А.А., Зубенко А.Д., Карноухова В.А., Федоров Ю.В., Федорова О.А. Новое пиридиназакраун-соединение  $\text{Py}_3\text{Am}$  и изучение кристаллической

- структуры его комплексов с катионами  $Zn^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  // Журнал структурной химии.– 2024.– Т. 65. – № 3.– 124070.
136. Бахарева А.А., Зубенко А.Д. Федорова.О.А. Разработка новых хелаторов для радиофармпрепаратов // Успехи в химии и химической технологии.– 2019.– Т. 33. – № 7.– Р. 18–20.
137. Щукина А.А., Зубенко А.Д. Федорова.О.А. Синтез новых ациклических лигандов для катионов радионуклидов // Успехи в химии и химической технологии.– 2020.– Т. 34. – № 8.– Р. 28–30.
138. Fedorov Y. V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N., Oshchepkov M.S., Nelubina Y. 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.
139. Garofalo A., Parat A., Bordeianu C., Ghobril C., Kueny-Stotz M., Walter A., Jouhannaud J., Begin-Colin S., Felder-Flesch D. Efficient synthesis of small-sized phosphonated dendrons: Potential organic coatings of iron oxide nanoparticles // New J. Chem.– 2014.– Vol. 38. – № 11.– P. 5226–5239.
140. Justyna K., Małolepsza J., Kusy D., Maniukiewicz W., Błażewska K.M. The mckenna reaction – avoiding side reactions in phosphonate deprotection // Beilstein J. Org. Chem.– 2020.– Vol. 16.– P. 1436–1446.
141. Aleshin G.Y., Egorova B. V., Priselkova A.B., Zamurueva L.S., Khabirova S.Y., Zubenko A.D., Karnoukhova V.A., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Zinc and copper complexes with azacrown ethers and their comparative stability in vitro and in vivo // Dalt. Trans.– 2020.– Vol. 49. – № 19.– P. 6249–6258.
142. Khabirova S., Aleshin G., Anokhin E., Shchukina A., Zubenko A., Fedorova O., Averin A., Trusov L., Kalmykov S. Novel candidate theranostic radiopharmaceutical based on strontium hexaferrite nanoparticles conjugated with azacrown ligand // Dalt. Trans.– 2023.– Vol. 52. – № 6.– P. 1731–1741.

143. Khabirova S., Aleshin G., Plakhova T., Zubenko A., Shchukina A., Fedorova O., Averin A., Belova E., Bazarkina E., Kvashnina K., Kalmykov S. CeO<sub>2</sub>-Azacrown Conjugate as a Nanoplatform for Combined Radiopharmaceuticals // *Nanomaterials*.– 2022.– Vol. 12. – № 24.– P. 1–12.
144. Knighton R.C., Soro L.K., Troadec T., Mazan V., Nonat A.M., Elhabiri M., Saffon-Merceron N., Djenad S., Tripier R., Charbonniere L.J. Formation of Heteropolynuclear Lanthanide Complexes Using Macrocyclic Phosphonated Cyclam-Based Ligands // *Inorg. Chem.*– 2020.– Vol. 59. – № 14.– P. 10311–10327.
145. Dorazio S.J., Olatunde A.O., Tsitovich P.B., Morrow J.R. Comparison of divalent transition metal ion paraCEST MRI contrast agents Topical Issue on Metal-Based MRI Contrast Agents. Guest editor: Valerie C. Pierre // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*.– 2014.– Vol. 19. – № 2.– P. 191–205.
146. Ahenkorah S., Cassells I., Deroose C.M., Cardinaels T., Burgoyne A.R., Bormans G., Ooms M., Cleeren F. Bismuth-213 for targeted radionuclide therapy: From atom to bedside // *Pharmaceutics*.– 2021.– Vol. 13. – № 5.– P. 1–25.
147. Shannon R.D. Revised Effective Ionic Radii and Systematic Studies of Interatomic Distances in Halides and Chalcogenides // *Acta Cryst.*– 1976.– Vol. A32.– P. 751.
148. Egorova B. V., Matzova 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 // *Nucl. Med. Biol.*– 2018.– Vol. 60.– P. 1–10.
149. Kubíček V., Havlíčková J., Kotek J., Tircsó G., Hermann P., Tóth É., Lukeš I. Gallium(III) complexes of DOTA and DOTA-Monoamide: Kinetic and thermodynamic studies // *Inorg. Chem.*– 2010.– Vol. 49. – № 23.– P. 10960–10969.

150. Abozeid S.M., Snyder E.M., Lopez A.P., Steuerwald C.M., Sylvester E., Ibrahim K.M., Zaky R.R., Abou-El-Nadar H.M., Morrow J.R. Nickel(II) complexes as paramagnetic shift and paraCEST agents // *Eur. J. Inorg. Chem.*– 2018.– Vol. 2018. – № 18.– P. 1902–1908.
151. Pradhan R.N., Chakraborty S., Bharti P., Kumar J., Ghosh A., Singh A.K. Seven coordinate Co(II) and six coordinate Ni(II) complexes of an aromatic macrocyclic triamide ligand as paraCEST agents for MRI // *Dalt. Trans.*– 2019.– Vol. 48. – № 24.– P. 8899–8910.
152. DeGrado T.R., Pandey M.K., Byrne J.F., Engelbrecht H.P., Jiang H., Packard A.B., Thomas K.A., Jacobson M.S., Curran G.L., Lowe V.J. Preparation and preliminary evaluation of <sup>63</sup>Zn-zinc citrate as a novel PET imaging biomarker for zinc // *J. Nucl. Med.*– 2014.– Vol. 55. – № 8.– P. 1348–1354.
153. Belle C., Bougault C., Averbuch M.T., Durif A., Pierre J.L., Latour J.M., Le Pape L. Paramagnetic NMR investigations of high-spin nickel(II) complexes. Controlled synthesis, structural, electronic, and magnetic properties of dinuclear vs mononuclear species // *J. Am. Chem. Soc.*– 2001.– Vol. 123. – № 33.– P. 8053–8066.
154. Prema D., Oshin K., Desper J., Levy C.J. Mono- and dinuclear nickel(II) complexes of resolved Schiff-base ligands with extended quinoline substituents // *Dalt. Trans.*– 2012.– Vol. 41. – № 16.– P. 4998–5009.
155. Gu Y.Q., Shen W.Y., Zhou Y., Chen S.F., Mi Y., Long B.F., Young D.J., Hu F.L. A pyrazolopyrimidine based fluorescent probe for the detection of Cu<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> and its application in living cells // *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*– 2019.– Vol. 209.– P. 141–149.
156. Chou L.Y.T., Ming K., Chan W.C.W. Strategies for the intracellular delivery of nanoparticles // *Chem. Soc. Rev.*– 2011.– Vol. 40. – № 1.– P. 233–245.
157. Datta A., Mishra S., Manna K., Saha K. Das, Mukherjee S., Roy S. Pro-Oxidant Therapeutic Activities of Cerium Oxide Nanoparticles in Colorectal Carcinoma

- Cells // ACS Omega.– 2020.– Vol. 5. – № 17.– P. 9714–9723.
158. Lisjak D., Mertelj A. Anisotropic magnetic nanoparticles: A review of their properties, syntheses and potential applications // Prog. Mater. Sci.– 2018.– Vol. 95.– P. 286–328.
159. Singh A., Dilnawaz F., Mewar S., Sharma U., Jagannathan N.R., Sahoo S.K. Composite Polymeric Magnetic Nanoparticles for Co-Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Anticancer Drugs and MRI Imaging for Cancer Therapy // ACS Appl. Mater. Interfaces.– 2011.– Vol. 3. – № 3.– P. 842–856.
160. Yu K.K., Li K., Hou J.T., Yu X.Q. Coumarin-TPA derivative: A reaction-based ratiometric fluorescent probe for Cu(I) // Tetrahedron Lett.– 2013.– Vol. 54. – № 43.– P. 5771–5774.
161. Whiting M., Harwood K., Hossner F., Turner P.G., Wilkinson M.C. Selection and development of the manufacturing route for EP1 antagonist GSK269984B // Org. Process Res. Dev.– 2010.– Vol. 14. – № 4.– P. 820–831.
162. Moelands M.A.H., Schamhart D.J., Folkertsma E., Lutz M., Spek A.L., Klein Gebbink R.J.M. Facial triad modelling using ferrous pyridinyl proline complexes: Synthesis and catalytic applications // J. Chem. Soc. Dalton Trans.– 2014.– Vol. 43. – № 18.– P. 6769–6785.
163. 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. – № 5.– P. 244–250.
164. Liu X., Bouwman E. Synthesis and photophysical properties of a highly luminescent EuIII-containing hybrid thin film // Polyhedron.– 2016.– Vol. 118.– P. 25–29.
165. Shao Y., Sheng X., Li Y., Jia Z.L., Zhang J.J., Liu F., Lu G.Y. DNA binding and cleaving activity of the new cleft molecule N,N'-bis(guanidinoethyl)-2,6-pyridinedicarboxamide in the absence or in the presence of copper(II) //



- Bioconjug. Chem.– 2008.– Vol. 19. – № 9.– P. 1840–1848.
166. Li M.Y., Hu P.Z., Zhu J.C., Liu Y., Xu K.X. Synthesis, spectrum, crystal structure and antibacterial activities of new polydentate schiff base ligands containing a pyridine ring and amide moieties // Chinese J. Chem.– 2005.– Vol. 23. – № 4.– P. 437–442.
167. Sprakel V.S.I., Elemans J.A.A.W., Feiters M.C., Lucchese B., Karlin K.D., Nolte R.J.M. Synthesis and characterization of PY2- and TPA-appended diphenylglycoluril receptors and their bis-CuI complexes // European J. Org. Chem.– 2006.– № 10.– P. 2281–2295.
168. Abeyayehu A., Dutta R., Lee C.H. Synthesis, Characterization and Properties of Expanded Porphyrins: A New Family of Alkylidenyl Porphyrin Homologues Bearing meso-Exocyclic Double Bonds // Chem. – A Eur. J.– 2016.– Vol. 22. – № 39.– P. 13850–13856.
169. Sawicki M., Lecerclé D., Grillon G., Le Gall B., Sérandour A.L., Poncy J.L., Bailly T., Burgada R., Lecouvey M., Challeix V., Leydier A., Pellet-Rostaing S., Ansoborlo E., Taran F. Bisphosphonate sequestering agents. Synthesis and preliminary evaluation for in vitro and in vivo uranium(VI) chelation // Eur. J. Med. Chem.– 2008.– Vol. 43. – № 12.– P. 2768–2777.
170. Hatai J., Pal S., Bandyopadhyay S. An inorganic phosphate (Pi) sensor triggers “turn-on” fluorescence response by removal of a Cu<sup>2+</sup> ion from a Cu<sup>2+</sup>-ligand sensor: Determination of Pi in biological samples // Tetrahedron Lett.– 2012.– Vol. 53. – № 33.– P. 4357–4360.
171. Legenzov E.A., Muralidharan S., Woodcock L.B., Eaton G.R., Eaton S.S., Rosen G.M., Kao J.P.Y. Designing Molecular Probes to Prolong Intracellular Retention: Application to Nitroxide Spin Probes // Bioconjug. Chem.– 2016.– Vol. 27. – № 12.– P. 2923–2930.
172. Syper L., Klock K. Synthesis of ubiquinone and menaquinone analogues by oxidative demethylation of alkenylhydroquinone ethers with argentic oxide or

- ceric ammonium nitrat. // *Tetrahedron*.– 1980.– Vol. 36.– P. 129.
173. Enel M., Leygue N., Saffon N., Galaup C., Picard C. Facile Access to the 12-Membered Macrocyclic Ligand PCTA and Its Derivatives with Carboxylate, Amide, and Phosphinate Ligating Functionalities // *European J. Org. Chem.*– 2018.– Vol. 2018. – № 15.– P. 1765–1773.
174. Rasheed O.K., McDouall J.J.W., Muryn C.A., Raftery J., Vitorica-Yrezabal I.J., Quayle P. The assembly of “S<sub>3</sub>N”-ligands decorated with an azo-dye as potential sensors for heavy metal ions // *Dalt. Trans.*– 2017.– Vol. 46. – № 16.– P. 5229–5239.
175. Horváth G., Rusa C., Köntös Z. A new Efficient Method for the Preparation of 2,6-Pyridinediethyl Ditosylates from Dimethyl 2,6- Pyridinedicarboxylates // *Synth. Commun.*– 1999.– Vol. 29. – № 21.– P. 3719–3731.
176. Tang J., Liu H., He K., Zhang X. A practical and convenient Blanc-type chloromethylation catalyzed by zinc chloride under solvent-free conditions // *Synth. Commun.*– 2019.– Vol. 49. – № 7.– P. 925–932.
177. Busto E., González-Álvarez A., Gotor-Fernández V., Alfonso I., Gotor V. Optically active macrocyclic hexaazapyridinophanes decorated at the periphery: Synthesis and applications in the NMR enantiodiscrimination of carboxylic acids // *Tetrahedron*.– 2010.– Vol. 66. – № 32.– P. 6070–6077.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Zubenko A. D, **Shchukina A. A.**, Chernikova E. Y., Egorova B.V., Ikonnikova I.S., Priselkova A.B., Larenkov A.A., Bubenshchikov V.B., Mitrofanov A.A., Fedorov Y.V., Fedorova O.A. Synthesis of new acyclic chelators  $H_4apyta$  and  $H_6apyha$  and their complexes with  $Cu^{2+}$ ,  $Ga^{3+}$ ,  $Y^{3+}$ , and  $Bi^{3+}$ // Dalton Transactions. — 2024. — Vol. 53. — № 3. — P. 1141–1155.
2. **Shchukina A. A.**, Zubenko A. D., Fedorova O. A. A novel method for the synthesis of acyclic ligands with combined chelating groups // Tetrahedron. — 2024. — Vol. 150. — 133773.
3. **Щукина А.А.**, Зубенко А.Д., Карноухова В.А., Федоров Ю.В., Федорова О.А. Новое пиридиназакраун-соединение  $Pu3Am$  и изучение кристаллической структуры его комплексов с катионами  $Zn^{2+}$  и  $Ni^{2+}$ // Журнал структурной химии. — 2024. — Т. 65. — № 3. — 124070.
4. Khabirova S., Aleshin G., Anokhin E., **Shchukina A.**, Zubenko A., Fedorova O., Averin A., Trusov L., Kalmykov S. Novel candidate theranostic radiopharmaceutical based on strontium hexaferrite nanoparticles conjugated with azacrown ligand // Dalton Transactions. — 2023. — Vol. 52. — № 6. — P. 1731–1741.
5. Khabirova S., Aleshin G., Plakhova T., Zubenko A., **Shchukina A.**, Fedorova O., Averin A., Belova E., Bazarkina E., Kvashnina K., Kalmykov S.  $CeO_2$ -Azacrown Conjugate as a Nanoplatfrom for Combined Radiopharmaceuticals// Nanomaterials. — 2022. — Vol. 12. — № 24. — 4484.
6. Egorova B.V., Kalmykova T.P., Zubenko A.D., **Shchukina A.A.**, Karnoukhova V.A., Likhosherstova D.V., Priselkova A.B., Fedorov Y.V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. Comparative study of macrocyclic and acyclic picolinate derivatives for chelation of copper cations// European Journal of Inorganic Chemistry. —2021. — Vol. 2021. — №. 45. — P. 4700-4709.
7. Zubenko A. D., **Shchukina A. A.**, Fedorova O. A. Synthetic approaches to the bifunctional chelators for radionuclides based on pyridine containing azacrown compounds // Synthesis. — 2020. — Vol. 52. — №07 — P. 1087-1095.

8. **Щукина А. А.**, Зубенко А. Д., Федорова О. А. Синтез новых ациклических лигандов для катионов радионуклидов // Успехи в химии и химической технологии. — 2020. — Т. 34. — № 8. — С. 28–30.
9. **Бахарева А. А.**, Зубенко А. Д., Федорова О. А. Разработка новых хелаторов для радиофармпрепаратов // Успехи в химии и химической технологии. — 2019. — Т. 33. — № 7. — С. 18–20.