

УДК 547-304.9; 547-304.2

Щукина А.А., Зубенко А.Д., Федорова О.А.

СИНТЕЗ НОВЫХ АЦИКЛИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ ДЛЯ КАТИОНОВ РАДИОНУКЛИДОВ

Щукина Анна Алексеевна, выпускница кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей факультета нефтегазохимии и полимерных материалов, e-mail: annbakhareva@yandex.ru;

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Миусская площадь, д. 9; инженер-исследователь Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Москва, Россия, ул. Вавилова, д. 28

Зубенко Анастасия Дмитриевна, к.х.н., научный сотрудник Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., профессор Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова

Настоящая работа посвящена разработке новых комплексонов, способных быстро и прочно связывать катионы радионуклидов в водных растворах. В ходе работы произведен синтез двух типов ациклических лигандов, содержащих в одной молекуле жесткий пиридиновый и гибкий полиаминный фрагмент, с пиридилными и карбоксильными хелатирующими группами. Полученные хелаторы обладают перспективными свойствами для дальнейшего изучения их комплексообразования с катионами Ga^{3+} , In^{3+} , Zr^{4+} и Bi^{3+} с целью создания радиофармпрепаратов на их основе.

Ключевые слова: комплексоны, радиофармпрепараты, лиганды, хелатирующие группы, хелаторы, радионуклиды.

SYNTHESIS OF NEW ACYCLIC LIGANDS FOR RADIONUCLIDE CATIONS

Shchukina A.A.^{1,2}, Zubenko A.D.¹, Fedorova O.A.^{1,2}¹A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia²D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

The present work is devoted to the development of new complexones that can quickly and firmly bind radionuclide cations in aqueous solutions. In the course of the work, two types of acyclic ligands were synthesized containing a rigid pyridine and flexible polyamine fragment with pyridyl and carboxyl chelating groups in one molecule. The obtained chelators have promising properties for further studying their complexation with cations Ga^{3+} , In^{3+} , Zr^{4+} and Bi^{3+} in order to create radiopharmaceuticals based on them.

Keywords: complexones, radiopharmaceuticals, ligands, chelating groups, chelators, radionuclides.

В последние десятилетия значительное развитие наблюдается в клинической радионуклидной терапии онкологических и других заболеваний человека с использованием радиофармацевтических веществ. Эта область ядерной медицины широко исследуется, так как лечение радионуклидами в некоторых случаях более эффективно, чем другие методы при терапии опухолевых заболеваний [1]. Радиофармацевтические препараты - это препараты, содержащие в своем составе радионуклид, обычно используемые в ядерной медицине для диагностики или терапии различных заболеваний. Они представляют собой молекулы, разработанные для доставки терапевтических доз ионизирующего излучения к конкретным больным органам [2].

Одним из ключевых компонентов радиофармпрепаратов является комплексон, способный связывать радионуклид и соединяться с биологическим вектором. Также необходимым условием является наличие функциональной группы, с помощью которой комплексон, содержащий радионуклид, будет соединяться с биомолекулой, которая в свою очередь имеет сродство к рецепторам на раковой клетке.

Основными требованиями к комплексонам для возможности их применения в качестве компонентов радиофармпрепаратов являются: высокая термодинамическая устойчивость комплекса для возможности связывания с биологическим вектором; быстрая кинетика комплексообразования, так как в основном используются короткоживущие радиоизотопы; возможность образовывать комплексы при комнатной температуре при работе с конъюгатами теплочувствительных молекул (антител) и при работе с короткоживущими радионуклидами (например, $^{212/213}Bi$, ^{68}Ga , ^{44}Sc и ^{62}Cu) [3], а также кинетическая инертность комплекса, нецитотоксичность и радиационная устойчивость. Кроме того, комплексы должны хорошо растворяться в воде и быть достаточно гидрофильными для возможности их выведения через мочевыделительную систему. Существующие в настоящее время комплексоны имеют определенные недостатки, поэтому по-прежнему остается высокой потребность в разработке новых лигандов, которые быстро образуют комплексы и в то же время проявляют высокую

термодинамическую и кинетическую стабильность [4].

Целью данной работы является разработка новых хелаторов, способных быстро и прочно связывать катионы радионуклидов в водных растворах. Известно, что макроциклические лиганды образуют комплексы медленно, но обладают высокой устойчивостью *in vivo*. В то время как алициклические лиганды образуют комплексы быстрее, однако, оказываются менее стабильными в биологических средах. Для решения данных проблем мы предлагаем идею комбинации в одной молекуле лиганда жесткого и гибкого фрагментов. В качестве жесткого фрагмента выступает пиридиновый цикл, в качестве гибкого – полиаминная цепочка. Таким образом, в рамках данной работы необходимо синтезировать два типа ациклических комплексонов: в первый тип пиридин введен в качестве заместителя в полиаминную цепочку, во втором – входит в ее состав, придавая большую жесткость молекуле. Для обеспечения большей устойчивости образуемых комплексов в структуру лигандов включены карбоксильные группы. Сравнение комплексообразующих свойств полученных лигандов с катионами радионуклидов, таких как ^{68}Ga , ^{111}In , ^{89}Zr , ^{213}Bi , позволит выявить наиболее перспективные для их применения в радиофармацевтике.

Для получения лигандов первого типа нами был использован разработанный нами ранее оригинальный метод синтеза ациклических соединений [5]. На первом этапе был осуществлен

синтез амидных азакраун-соединений **1** и **2** по реакции макроциклизации между диметилловым эфиром 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты и триэтилентетраамином или тетраэтиленпентаамином по ранее разработанной методике [6]. Синтез проводили в метаноле при комнатной температуре (Схема 1). Далее азакраун-соединения **1** и **2** алкилировали 2-хлорметилпиридином при кипячении в ацетонитриле в присутствии карбоната калия в качестве основания [7]. На следующей стадии амидные группы в производных **3** и **4** гидролизировали под действием 4М соляной кислоты, что позволило разрушить макроциклы и выделить ациклические продукты **5** и **6** в виде гидрохлоридов с выходами 73 и 79% соответственно. Преимуществом такого подхода к синтезу ациклических лигандов является получение производных, содержащих незамещенные первичные аминогруппы, которые далее могут быть модифицированы. Поэтому на следующей стадии соединения **5** и **6** алкилировали *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты в присутствии основания. В дальнейшем планируется провести гидролиз *трет*-бутиловых эфирных групп для получения целевых комплексонов первого типа (Схема 1). Таким образом, в составе лигандов комбинируются различные по природе донорные группы, что должно повлиять на сродство к тем или иным катионам металлов и привести к интересным комплексообразующим свойствам разработанных хелаторов.

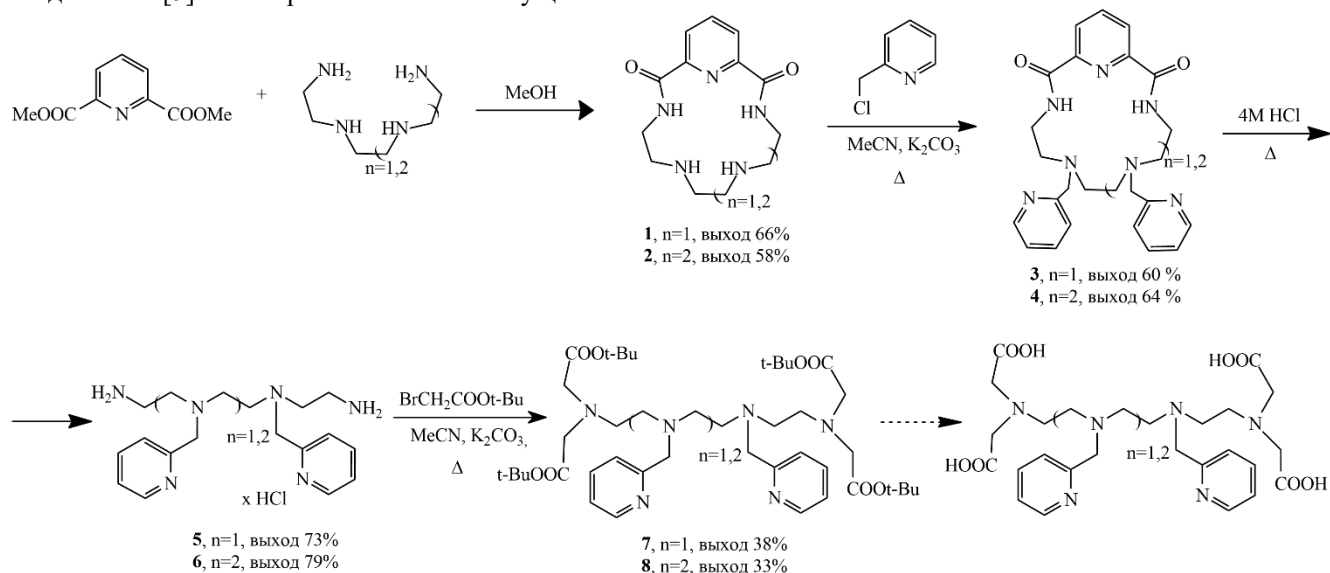


Схема 1. Синтез лигандов первого типа.

Лиганды второго типа получали также исходя из диметилового эфира 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (Схема 2). К нему прибавляли этилендиамин в 10-кратном избытке. Реакция проводилась при комнатной температуре с использованием метанола в качестве растворителя. Затем полученный диамид **9** алкилировали *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты при

кипячении в ацетонитриле в присутствии основания. Гидролиз *трет*-бутиловых сложноэфирных групп проводился при кипячении в воде без добавления кислоты в качестве катализатора, что позволило не затронуть амидные группы соединения **10** и получить лиганд **11** с четырьмя карбоксильными хелатирующими группами.

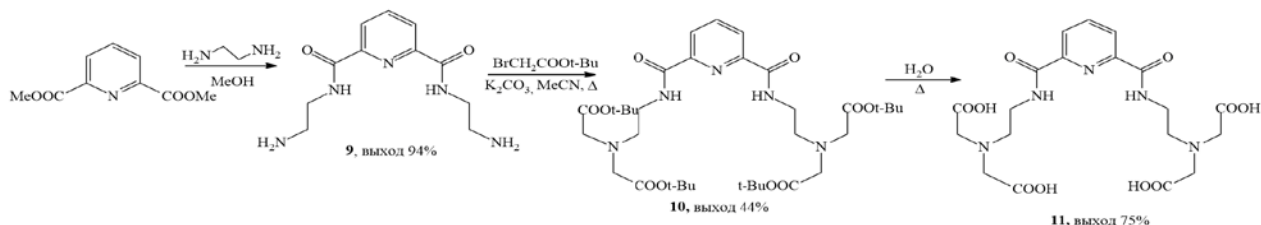


Схема 2. Синтез лиганда второго типа с 4 хелатирующими карбоксильными группами

Стоит отметить, что лиганд **11** в качестве фрагментов, придающих структуре жесткость, содержит не только пиридин, но и амидные группы. Такое строение, с одной стороны, способствует хорошей предорганизации хелатора для связывания катиона металла, с другой стороны, наличие амидов вместо аминов как менее донорных координационных центров может снижать устойчивость комплексов. Поэтому нами был предложен альтернативный синтез лиганда второго типа, который представлен на Схеме 3. В качестве исходного соединения использовался 2,6-дихлорметилпиридин. При его взаимодействии с 40-

кратным избытком этилендиамина образовывался продукт **12**. Реакцию проводили в ацетонитриле при комнатной температуре. Избыток амина позволяет предотвратить образование побочных олигомеров и также выступает в качестве основания. Затем соединение **12** алкилировали *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты, что давало производное **13**, которое на следующем этапе гидролизировали при кипячении в воде (Схема 3). В результате был получен лиганд второго типа, содержащий шесть хелатирующих карбоксильных групп.

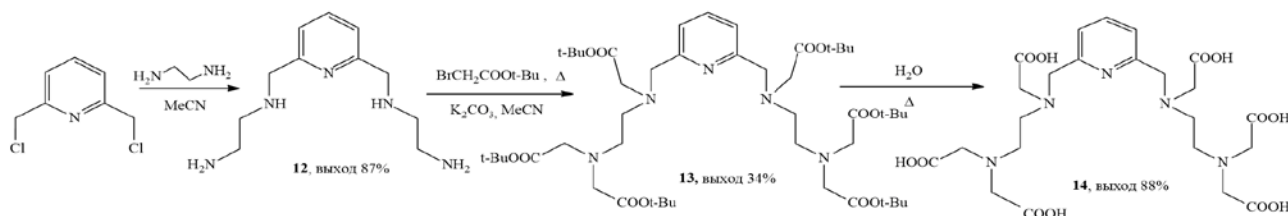


Схема 3. Синтез лиганда второго типа с 6 хелатирующими карбоксильными группами

Таким образом, в ходе работы впервые были синтезированы новые различные по строению ациклические комплексоны, содержащие пиридин в своей структуре в качестве жесткого фрагмента, а также от шести до двенадцати донорных центров, что должно благоприятно сказаться на их комплексообразующих свойствах. На следующих этапах планируется исследовать термодинамическую и кинетическую устойчивость комплексов разработанных лигандов с катионами Ga^{3+} , In^{3+} , Zr^{4+} и Bi^{3+} для оценки возможности применения в радиофармпрепаратах.

Синтез и исследования выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 16-13-10226, подтверждение структуры полученных соединений проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИХЭОС РАН.

Список литературы

- Petrev V.M., Afanaseva E.L., Skvortsov V.G. Osteotropic radiopharmaceuticals based on phosphonic acids for the treatment of bone metastases in humans // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2008. – Vol. 42. – №5. – P. 233-240.
- Liu S. The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals // Chem.Soc.Rev. – 2004. – №33. – P. 445-461.

- 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. – №52. Vol.07. – P.1087-1095.
- Forsterova M., Jandurova Z., Marques F. Chemical and biological evaluation of ^{153}Sm and ^{166}Ho complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrakis(methylphosphonicacid monoethylester) (H4dotpOEt) // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2008. – №102. – P.1531-1540.
- Бахарева А.А., Зубенко А.Д., Федорова О.А. Разработка новых хелаторов для радиофармпрепаратов // Успехи в химии и химической технологии. – 2019. – № 7. – Стр. 18-20.
- Fedorov Y., Fedorova O., Peregudov A., Kalmykov S., Egorova B., Arkhipov D., Zubenko A., Oshchepkov M. Complex formation of pyridine-azacrown ether amide macrocycles with proton and heavy metal ions in aqueous solution // J. Phys. Org. Chem. – 2016. – Vol. 29. – P. 244-250.
- Fedorov Yu.V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N., Oshchepkov M.S., Nelubina Yu.V., Arkhipov D.E., Egorova B.V., Zubenko A.D. Potentiometric studies of complex formation of amidopyridine macrocycles bearing pendant arms with proton and heavy metal ions in aqueous solution // Polyhedron. – 2017. – Vol. 124. – P. 229-236.