

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА  
НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 546.271-386

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КЛОЗО-ДЕКАБОРАТНОГО  
АНИОНА С ПЕПТИДНОЙ СВЯЗЬЮ – ПУТЬ К СОЗДАНИЮ  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ БОРСОДЕРЖАЮЩИХ СОЕДИНЕНИЙ<sup>#</sup>

© 2019 г. А. В. Нелюбин<sup>1</sup>, И. Н. Клюкин<sup>1</sup>, А. П. Жданов<sup>1, \*</sup>,  
М. С. Григорьев<sup>2</sup>, К. Ю. Жижин<sup>1</sup>, Н. Т. Кузнецов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

<sup>2</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,  
Ленинский пр-т, 31, корп. 4, Москва, 119991 Россия

\*E-mail: zhdanov@igic.ras.ru

Поступила в редакцию 24.05.2019 г.

После доработки 31.05.2019 г.

Принята к публикации 17.06.2019 г.

Предложен новый многостадийный синтез N-борилированного дипептида R-GlyPheOEt, в основе которого лежит реакция нуклеофильного присоединения производных аминокислот к аниону  $[2-B_{10}H_9NCCH_3]^-$ . Продукты каждой стадии исследованы методами ЯМР- и ИК-спектроскопии, ESI-масс-спектрометрии. Методом PCA установлена структура монокристалла  $(NBu_4)[2-B_{10}H_9NH=C(NH_2CH_2COO^+C_4H_9)CH_3]$ .

**Ключевые слова:** клозо-декаборатный анион, нитрильные производные, нуклеофильное присоединение, дипептиды

DOI: 10.1134/S0044457X19120122

## ВВЕДЕНИЕ

<sup>10</sup>B-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) представляет собой перспективный метод терапии для ряда опухолевых заболеваний [1]. Основной задачей при создании веществ для БНЗТ является получение соединений, сочетающих высокую селективность накопления в опухолевых тканях и низкую токсичность. История применения различных аминокислот в качестве векторных групп насчитывает уже более пятидесяти лет [2].

Наиболее изучены борсодержащие аминокислоты на основе бороновых кислот [3–7]. Низкое содержание бора в пересчете на одну молекулу действующего вещества в подобных соединениях требует использования больших количеств препарата для достижения терапевтических концентраций (15–20 мкг на 1 г опухолевой ткани) [8]. Использование в качестве борсодержащей группы производных карборанов позволяет преодолеть этот недостаток [9–12]. Высокая липофильность карборановых фрагментов требует введения в транспортные группы различных гидрофильных доменов. Для повышения селективности доставки и снижения токсичности подобные соединения

часто используют в виде различных липосомальных форм [13–15]. Препараты на основе кластерных анионов бора не имеют указанных недостатков [16–18]. Особый интерес для потенциального применения в качестве агентов для БНЗТ представляют производные клозо-декаборатного аниона. Это связано с их низкой токсичностью, стабильностью в биологических средах и широко развитыми методами функционализации [19–26]. Удобный метод получения замещенных клозо-декаборатов может быть основан на реакциях нуклеофильного присоединения к экзополитрическому нитрильному заместителю [27–38] и [2+3]-циклоприсоединения [39, 40].

Цель настоящей работы – получение конъюгатов нитрильного производного клозо-декаборатного аниона с глицином и дальнейшее использование полученного производного как стартового соединения для создания веществ для БНЗТ методами пептидного синтеза.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Элементный анализ** на углерод, водород и азот осуществляли на автоматическом газовом анализаторе CHNS-3 FA 1108 Elemental Analyser (Carlo Erba). Определение бора методом ICP MS выполнено на атомно-эмиссионном спектрометре с ин-

<sup>#</sup> Статья публикуется по итогам конкурса научных работ в рамках IX Конференции молодых ученых по общей и неорганической химии (Москва, 2019, ИОНХ РАН).

дуктивно-связанной плазмой iCAP 6300 Duo в ЦКП “Научно-аналитического центра ФГУП “ИРЕА” Национального исследовательского центра Курчатовский институт”.

**ИК-спектры** соединений записывали на ИК-фурье-спектрофотометре Инфралюм ФТ-08 (НПФ АП “Люмекс”) в области 4000–400 см<sup>-1</sup> с разрешением 1 см<sup>-1</sup>. Образцы готовили в виде раствора в хлороформе.

**Спектры**<sup>1</sup> ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>11</sup>B, <sup>13</sup>C растворов исследуемых веществ в CD<sub>3</sub>CN записывали на импульсном фурье-спектрометре Bruker MSL-300 (Германия) на частотах 300.3, 96.32 и 75.49 МГц соответственно с внутренней стабилизацией по дейтерию. В качестве внешних стандартов использовали тетраметилсилан или эфират трехфтористого бора.

**Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ)** проводили на ионообменной ВЭЖХ-системе “СТАЙЕР” (НПКФ “Аквилон”) со спектрофотометрическим детектором UVV 104 с переменной длиной волны (200–360 нм) на колонке Knauer Eurospher 110 Si.

**Рентгеноструктурный анализ** соединения **2** выполнен в ЦКП ИФХЕ РАН на автоматическом четырехкружном дифрактометре с двумерным детектором Bruker KAPPA APEX II (излучение MoK<sub>α</sub>) [41] (использовали фрагмент кристалла размерами 0.12 × 0.08 × 0.04 мм) при температуре 100 К.

Параметры элементарной ячейки уточнены по всему массиву данных [42]. Структура расшифрована прямым методом [43] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов [44] по F<sup>2</sup> по всем данным в анизотропном приближении для всех неводородных атомов (кроме разупорядоченных, если такие имеются). Атомы Н кластера бора локализованы из разностного Фурье-синтеза электронной плотности и уточнены изотропно без каких-либо ограничений. Атомы Н групп NH, CH, CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub> размещены в геометрически вычисленных позициях и уточнены с изотропными температурными параметрами, равными 1.2 U<sub>экв</sub> атома N или C для NH, CH, CH<sub>2</sub> и 1.5 U<sub>экв</sub> атома C для CH<sub>3</sub>.

Координаты атомов и кристаллографические данные для соединения **2** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC № 1918914).

Растворители марки “х. ч.” и “ос. ч.”, а также эфиры аминокислот GlyO<sup>t</sup>Bu, PheOEt (Sigma-Aldrich и Panreac (99.7%)) использовали без дополнительной очистки.

**Синтез (NBu<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>(NCCH<sub>3</sub>)] (1).** Соединение **1** получали по методике [45]. Навеску 10.00 г (0.017 моль) (NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>] растворяли в 50 мл CH<sub>3</sub>CN и добавляли 5 мл CF<sub>3</sub>COOH. Раствор нагревали до 60°C в атмосфере сухого аргона при перемешивании в течение 2 ч до прекращения газовой выделения. Охлажденный до комнатной температуры раствор концентрировали на роторном испарителе. Концентрированный раствор разбавляли 20 мл ледяной уксусной кислоты и фильтровали через фильтр Шотта. Осадок промывали 50 мл ледяной уксусной кислоты и 50 мл диэтилового эфира и высушивали в эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Получено 6.58 г (0.019 моль) (NBu<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>(NCCH<sub>3</sub>)] (98.9%).

**Синтез (NBu<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)HNCH<sub>2</sub>COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (2).** Готовили суспензию HCl · GlyO<sup>t</sup>Bu (0.25 г, 1.5 ммоль) в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляли 210 мкл (1.5 ммоль) триэтиламина. После растворения осадка добавляли соединение **1** (0.400 г, 1 ммоль). Реакционную массу кипятили в течение 4 ч в колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры реакцию массу экстрагировали 15 мл 0.1 н раствора соляной кислоты, а затем трижды промывали дистиллированной водой. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали на роторном испарителе. Получено 0.516 г (NBu<sub>4</sub>)[2-B<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NHC(CH<sub>3</sub>)HNCH<sub>2</sub>COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (97%).

ИК-спектр (CHCl<sub>3</sub>, см<sup>-1</sup>): 3417, 3296, 3242 (ν(N–H)), 2470 (ν(B–H)), 1746 (ν(C=O)), 1641 (ν(C=N)), 1055 (δ(B–B–H)).

<sup>11</sup>B-{1H} ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, м.д.): 2.9 (д, 1В, В(10)), J<sup>B–H</sup> = 147 Гц, –4.4 (д, 1В, В(1)), J<sup>B–H</sup> = 142 Гц, –17.6 (с, 1В, В(2)), –26.4 (д, 3В, В(4,7,8)), J<sup>B–H</sup> = 125 Гц, –29.6 (д, 4В, В(3,5,6,9)), J<sup>B–H</sup> = 131 Гц; <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, м.д.), δ: –1.01–1.55 (м, 9H, В<sub>10</sub>H<sub>9</sub>), 8.56 (с, 1H, NH–C=NH), 6.37 (с, 1H, NH–C=NH), 4.15 (д, 2H, NH–CH<sub>2</sub>–COO, J = 5.9 Гц), 3.15 (м, 8H, NBu<sub>4</sub>), 2.02 (с, 3H, NH=C–CH<sub>3</sub>), 1.64 (м, 8H, NBu<sub>4</sub>), 1.50 (с, 9H C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (м, 8H, NBu<sub>4</sub>), 1.33 (т, 3H, COO–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>, J = 7.15 Гц), 1.00 (м, 12H, NBu<sub>4</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, м.д.), δ: 168.5 (COO), 166.6 (C=NH), 83.2 (COO–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.2 (NBu<sub>4</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>–COO), 28.2 (COO–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.3 (NBu<sub>4</sub>), 20.2 (NBu<sub>4</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>–C=NH), 13.8 (NBu<sub>4</sub>).

<sup>1</sup> Исследования выполнены с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН, функционирующего в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

	C	H	B	N
Найдено, %:	54.20;	11.56;	20.2;	7.90.
Вычислено, %:	54.18;	11.60;	20.3;	7.88.

**Синтез**  $(\text{NBu}_4)[2\text{-V}_{10}\text{H}_9\text{NHC}(\text{CH}_3)\text{HNCH}_2\text{COOH}]$  (3). Навеску 0.500 г соединения 2 растворяли в 30 мл смеси  $\text{CH}_3\text{CN}$  и концентрированной соляной кислоты в соотношении 4 : 1. Реакционную массу кипятили в течение 2 ч в колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу концентрировали на роторном испарителе и трижды экстрагировали 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали на роторном испарителе. Получено 0.383 г  $(\text{NBu}_4)[2\text{-V}_{10}\text{H}_9\text{NHC}(\text{CH}_3)\text{HNCH}_2\text{COOH}]$  (85.6%).

ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3407, 3295, 3238 ( $\nu(\text{N-H})$ ), 2470 ( $\nu(\text{B-H})$ ), 1732 ( $\nu(\text{C=O})$ ), 1632 ( $\nu(\text{C=N})$ ), 1055 ( $\delta(\text{B-B-H})$ ).

$^{11}\text{B}\{-1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , м.д.): 2.7 (д, 1В, В(10),  $J^{\text{B-H}} = 155$  Гц), -4.1 (д, 1В, В(1),  $J^{\text{B-H}} = 139$  Гц), -15.0 (с, 1В, В(2)), -23.6 (д, 3В, В(4,7,8),  $J^{\text{B-H}} = 110$  Гц), -27.1 (д, 4В, В(3,5,6,9),  $J^{\text{B-H}} = 123$  Гц);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , м.д.),  $\delta$ : -1.01-1.55 (м, 9H,  $\text{V}_{10}\text{H}_9$ ), 8.55 (с, 1H,  $\text{NH-C=NH}$ ), 6.31 (с, 1H,  $\text{NH-C=NH}$ ), 4.02 (д, 2H,  $\text{NH-CH}_2\text{-COO}$ ,  $J = 4.40$  Гц), 3.12 (м, 8H,  $\text{NBu}_4$ ), 2.02 (с, 3H,  $\text{NH=C-CH}_3$ ), 1.64 (м, 8H,  $\text{NBu}_4$ ), 1.40 (м, 8H,  $\text{NBu}_4$ ), 1.00 (м, 12H,  $\text{NBu}_4$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , м.д.),  $\delta$ : 178.8 ( $\text{COO}$ ), 165.7 ( $\text{C=NH}$ ), 58.7 ( $\text{NBu}_4$ ), 47.2 ( $\text{CH}_2\text{-COO}$ ), 23.7 ( $\text{NBu}_4$ ), 19.7 ( $\text{NBu}_4$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3\text{-C=NH}$ ), 13.2 ( $\text{NBu}_4$ ).

	С	Н	В	Н
Найдено, %:	50.49;	11.23;	22.7;	8.83.
Вычислено, %:	50.44;	11.50;	22.7;	8.88.

**Синтез**  $(\text{NBu}_4)[2\text{-V}_{10}\text{H}_9\text{NHC}(\text{CH}_3)\text{HNCH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOCH}_2\text{CH}_3]$  (4). К 0.237 г (0.5 ммоль) соединения 3 в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при активном перемешивании добавляли 0.110 г (0.53 ммоль)  $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодиимида, 0.115 (0.5 ммоль)  $\text{HCl} \cdot \text{PheOEt}$  и 0.122 г (1 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции отфильтровывали осадок. Фильтрат экстрагировали 5 мл 0.1 н раствора соляной кислоты, затем трижды промывали дистиллированной водой. Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали на роторном испарителе. Полученный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ в системе  $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{CN}$  в соотношении 10 : 1. Получено 0.08 г  $(\text{NBu}_4)[2\text{-V}_{10}\text{H}_9\text{NHC}(\text{CH}_3)\text{HNCH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOCH}_2\text{CH}_3]$  (24.3%).

ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3414, 3290, 3248 ( $\nu(\text{N-H})$ ), 2455 ( $\nu(\text{B-H})$ ), 1746 ( $\nu(\text{C=O})$ ), 1641 ( $\nu(\text{C=N})$ ), 1055 ( $\delta(\text{B-B-H})$ ).

$^{11}\text{B}\{-1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , м.д.): 2.6 (д, 1В, В(10),  $J^{\text{B-H}} = 145$  Гц), -4.0 (д, 1В, В(1),  $J^{\text{B-H}} = 140$  Гц), -15.5 (с, 1В, В(2)), -23.6 (д, 3В, В(4,7,8),  $J^{\text{B-H}} = 112$  Гц), -27.1 (д, 4В, В(3,5,6,9),  $J^{\text{B-H}} = 123$  Гц);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , м.д.),  $\delta$ : -1.01-1.55 (м, 9H,  $\text{V}_{10}\text{H}_9$ ), 8.49 (с, 1H,  $\text{NH-C=NH}$ ), 7.47-6.96 (м, 5H,  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 6.31 (с, 1H,  $\text{NH-C=NH}$ ), 5.97 (с, 1H,  $\text{-CO-NH-}$ ), 4.83 (м, 1H,  $\text{NH-CH-COO}$ ), 4.20 (кв, 2H,  $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 7.15$  Гц), 3.95 (д, 2H,  $\text{NH-CH}_2\text{-CONH}$ ,  $J = 4.40$  Гц), 3.25 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $J = 7.15$  Гц), 3.12 (м, 8H,  $\text{NBu}_4$ ), 2.02 (с, 3H,  $\text{NH=C-CH}_3$ ), 1.64 (м, 8H,  $\text{NBu}_4$ ), 1.40 (м, 8H,  $\text{NBu}_4$ ), 1.32 (т, 3H,  $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $J = 6.97$  Гц), 1.00 (м, 12H,  $\text{NBu}_4$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , м.д.),  $\delta$ : 171.6 ( $\text{COO}$ ), 166.8 ( $\text{CO-NH}$ ), 166.7 ( $\text{C=NH}$ ), 136.7, 129.9, 129.2, 127.6 ( $\text{-CH}_2\text{-Ph}$ ), 62.1 ( $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 58.7 ( $\text{NBu}_4$ ), 56.2 ( $\text{NH-CH-COO}$ ), 47.2 ( $\text{CH}_2\text{-COO}$ ), 46.9 ( $\text{NH-CH}_2\text{-CONH}$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 23.7 ( $\text{NBu}_4$ ), 19.7 ( $\text{NBu}_4$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3\text{-C=NH}$ ), 14.5 ( $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{NBu}_4$ ).

	С	Н	В	Н
Найдено, %:	57.19;	10.22;	16.61;	8.61.
Вычислено, %:	57.11;	10.31;	16.57;	8.59.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

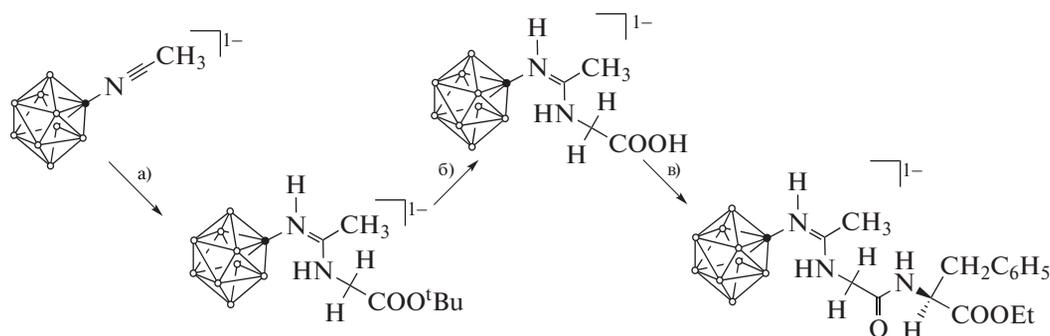
Как было показано ранее [31, 46-48], нитрильные производные *клозо*-декаборатного аниона проявляют высокую реакционную способность к органическим аминам. Природные аминокислоты также содержат функциональную аминогруппу, поэтому нами были предложены методы получения конъюгатов *клозо*-декаборатного аниона и производных аминокислот.

Аминокислоты плохо растворяются в органических растворителях, а использование в качестве растворителя водных растворов приводит к образованию продуктов гидролиза исходного нитрильного производного, что снижает выход целевых соединений и требует трудоемкой хроматографической очистки получаемых продуктов.

Альтернативным методом синтеза подобных соединений является использование сложных эфиров аминокислот, хорошо растворимых в органических растворителях, с последующим гидролизом. Незначительная гидролитическая стабильность производных *клозо*-декаборатного аниона амидинового типа в водных растворах щелочей накладывает определенные ограничения на строение защитной сложноэфирной группы. В качестве таковой в данной работе использовали

*трет*-бутильную защитную группу, которая может быть удалена в мягких кислотных условиях [49].

Процесс присоединения *трет*-бутилового эфира глицина к ацетонитрильному производному *клозо*-декаборатного аниона представлен на схеме 1а. Контроль за ходом реакции осуществляли при помощи  $^{11}\text{B}$  ЯМР-спектроскопии.



Строение синтезированных конъюгатов *клозо*-декаборатного аниона и *трет*-бутилового эфира глицина устанавливали с помощью мультаядерной ЯМР-спектроскопии. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2** амидиновый фрагмент представлен двумя сигналами: от протона иминогруппы при 6.37 м.д. и протона аминогруппы при 8.56 м.д. Аминокислотный остаток представлен сигналами от протонов при  $\alpha$ -атоме углерода при 4.15 м.д. Сигнал метильных протонов *трет*-бутильной группы представляет собой синглет при 1.5 м.д., сигналы протонов от заместителя нитрильной группы наблюдаются при 2.02 м.д. Также в спектре присутствуют сигналы от *n*-тетрабутиламмониного катиона.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  аминокислотный фрагмент представлен сигналами от карбоксильного атома углерода при 168.5 м.д. и сигналом  $\alpha$ -атома углерода при 46.2 м.д., амидиновая функциональная группа — сигналами атома углерода, связанного с азотом иминогруппы, при 166.6 м.д. и сигналом атома углерода метильной группы при 13.2 м.д. Сигналы атомов углерода *трет*-бутильной группы наблюдаются при 83.2 и 28.2 м.д.

Строение полученного производного подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1, рис. 2 выполнены с использованием программного пакета OLEX2 [50]). В полученном амидине заместитель находится в *Z*-конфигурации и располагается в экваториальном поясе *клозо*-декаборатного аниона. Длина связи бор—азот составляет 1.525 Å, что соответствует длине ординарной связи [51–53]. Амидиновый фрагмент N(1)C(1)N(2)C(3) плоский (стандартное отклонение атомов от плоскости составляет 0.13°), а связи C(1)—N(1) и C(1)—N(2) существенно укорочены (1.287(5) и 1.328(5) Å соответственно), что указывает на наличие сопряжения и частичной делокализации положительного заряда на атомах

В спектрах продукта сигналы от апикальных атомов бора находятся в области 2.9 м.д. [B(10),  $I = 1$ ] и –4.4 м.д. [B(1),  $I = 1$ ], что характерно для монозамещенных амидинов [46]. Сигнал от замещенного атома бора B(2) наблюдается при –17.5 м.д., сигналы от незамещенных экваториальных вершин борного кластера — при –26.4, –29.6 м.д.

N(1)C(1)N(2). Атом C(1) находится в  $sp^2$ -гибридизации, углы N(1)C(1)N(2), N(1)C(1)C(2) и N(2)C(1)C(2) составляют 120.0(4)°, 120.7(4)° и 119.4(3)° соответственно. Длины связей *трет*-бутоксикарбонильной функции хорошо согласуются с таковыми для сложных эфиров [51]. Карбонильный атом углерода находится в  $sp^2$ -гибридизации, на что указывают значение угла, близкое к 120°.

Конфигурация заместителя стабилизирована внутримолекулярными диводородными связями между атомом водорода аминогруппы N(2)H(2) и атомами водорода апикального ребра кластера H(1)B(1) и H(3)B(3). Длины связей составляют: N(2)H(2) ... H(3)B(3) 2.35 Å и N(2)H(2) ... H(1)B(1) 2.37 Å. Межмолекулярные диводородные связи объединяют анионы в centrosymmetric димеры (рис. 2).

Дальнейшим шагом для получения конъюгатов *клозо*-декаборатного аниона с глицином является гидролиз полученных сложных эфиров (схема 1б). Использование для удаления *трет*-бутильной группы широко известной методики [54] невозможно, так как образующийся *трет*-бутильный катион взаимодействует с борным остовом кластера, в результате чего существенно снижается выход целевого продукта и возникает необходимость его очистки. Нами предложена методика удаления *трет*-бутильной группы соляной кислотой в смеси с ацетонитрилом. Установлено, что данная реакция протекает с количественным выходом и без образования побочных продуктов. Контроль за ходом реакции осуществляли при помощи ТСХ в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ — $\text{CH}_3\text{CN}$  в соотношении 1 : 2.

Строение синтезированного конъюгата *клозо*-декаборатного аниона и глицина устанавливали с помощью мультаядерной ЯМР-спектроскопии.

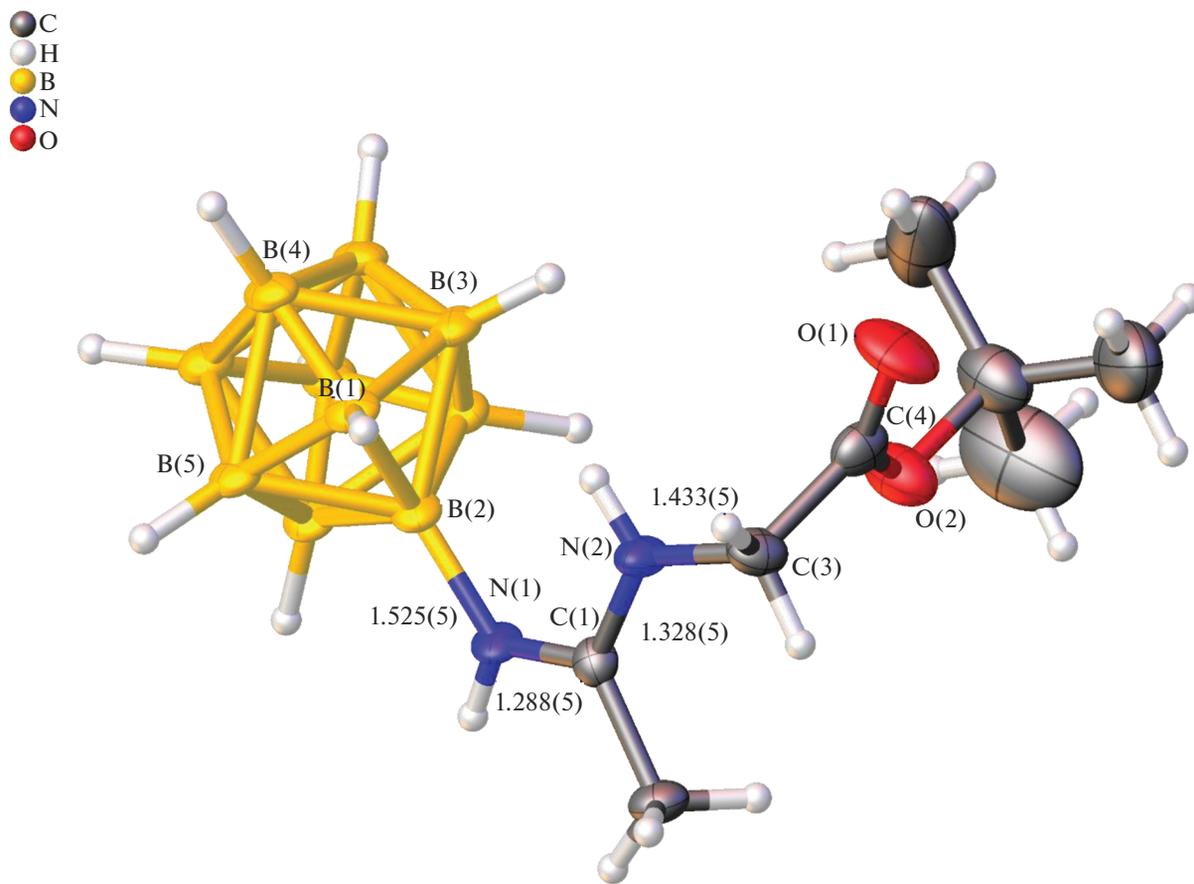


Рис. 1. Строение аниона  $[2-B_{10}H_9(NHC(CH_3)HNCH_2COOC(CH_3)_3)]^-$  по данным РСА.

В спектрах ЯМР  $^{11}B$  сигналы от апикальных атомов бора лежат при 2.7 м.д. [B(10),  $I = 1$ ] и  $-4.1$  м.д. [B(1),  $I = 1$ ], сигнал от замещенного атома бора B(2) наблюдается при  $-15.0$  м.д., сигналы от незамещенных экваториальных вершин борного кластера – при  $-23.6$ ,  $-27.1$  м.д. В спектре ЯМР  $^1H$  амидиновый фрагмент представлен двумя сигналами: от протона иминогруппы при 6.31 м.д. и протона аминогруппы при 8.55 м.д. Аминокислотный остаток представлен сигналами от протонов при  $\alpha$ -атоме углерода при 4.02 м.д. Сигналы протонов от заместителя нитрильной группы наблюдаются при 2.02 м.д. В спектрах также присутствуют сигналы от *n*-тетрабутиламмониюв катиона (3.15, 1.65, 1.40, 1.00 м.д.). Отсутствие сигналов протонов метильных групп *трет*-бутильной группы свидетельствует о полном деблокировании карбоксильной группы.

В спектре ЯМР  $^{13}C$  аминокислотный фрагмент представлен сигналами от карбоксильного атома углерода при 178.8 м.д. и сигналом  $\alpha$ -атома углерода при 47.2 м.д. Амидиновая функциональная группа представлена сигналами атома углерода, связанного с азотом иминогруппы, при 165.7 м.д. и сигналом атома углерода метильной группы при

19.0 м.д. Аналогично спектрам ЯМР  $^1H$  после гидролиза не наблюдаются сигналы углерода *трет*-бутильной группы.

Полученный конъюгат *клозо*-декаборатного аниона с глицином является стартовым соединением для получения широкого спектра агентов для БНЗТ с различными векторными группами, которые могут быть получены с использованием методик пептидного синтеза [55].

Для получения дипептидного конъюгата использован стандартный подход с применением дициклогексилкарбодиимида в качестве сшивающего реагента (схема 1в). Выбор в качестве аминокон компонента этилового эфира фенилаланина обусловлен тем, что сложные эфиры аминокислот хорошо растворяются в органических растворителях и не требуют использования дорогостоящих реагентов, применяемых для образования амидных связей в водной среде. Реакцию проводили в среде  $CH_2Cl_2$ , контроль за ходом процесса осуществляли при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) в системе  $CH_2Cl_2-CH_3CN$  (соотношение 1 : 2). Установлено, что данная реакция протекает с образованием побочных продуктов

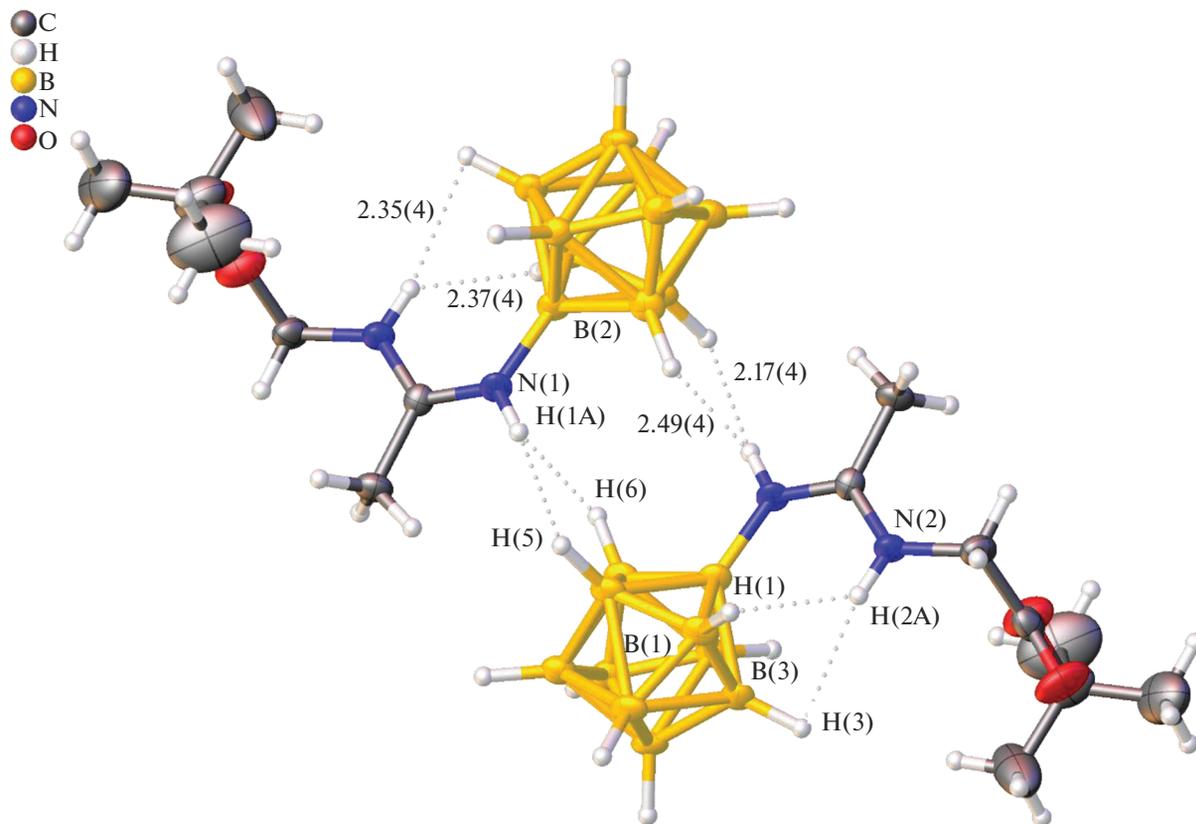


Рис. 2. Диводородные связи в полученной структуре по данным PCA.

сложного состава и требует хроматографической очистки целевых соединений.

Строение полученного конъюгата установлено при помощи мультаядерной ЯМР-спектроскопии. В спектрах ЯМР  $^{11}\text{B}$  сигналы от апикальных атомов бора лежат при 2.6 м.д. [B(10),  $I = 1$ ] и  $-4.0$  м.д. [B(1),  $I = 1$ ], сигнал от замещенного атома бора B(2) – при  $-15.5$  м.д., сигналы от незамещенных экваториальных вершин борного кластера – при  $-23.6$ ,  $-27.1$  м.д.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются сигналы от трех протонов, связанных с тремя атомами азота: протона аминогруппы при 8.49 м.д., протона иминогруппы при 6.31 м.д. и протона амидной группы при 5.97 м.д. Аминокислотный фрагмент глицина представлен сигналом протонов при  $\alpha$ -атоме углерода в области 3.95 м.д., аминокислотный фрагмент фенилаланина – сигналами фенильной группы в диапазоне 7.47–6.96 м.д., сигналом протонов при  $\alpha$ -атоме углерода в области 4.83 м.д. и сложным сигналом метиленовой группы при 3.25 м.д. Этоксикарбонильный фрагмент представлен сигналами при 4.20 и 1.32 м.д. Сигналы протонов от заместителя нитрильной группы лежат в области 2.02 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  аминокислотный фрагмент глицина представлен сигналами от амидного атома углерода при 166.8 м.д. и  $\alpha$ -атома углерода при 47.2 м.д. Аминокислотный фрагмент фенилаланина представлен сигналами от карбоксильного атома углерода при 171.6 м.д., сигналами фенильной группы в диапазоне 125–137 м.д.,  $\alpha$ -атома углерода при 56.2 м.д., метиленовой группы при 38.2 м.д. Этоксикарбонильному фрагменту отвечают сигналы при 62.1 и 14.5 м.д. Сигнал метильной группы заместителя нитрильной группы наблюдается при 20.2 м.д.

Таким образом, в работе предложен метод получения производных *клозо*-декаборатного аниона с экзополиэдрическими заместителями, содержащими пептидную связь. Показано, что нуклеофильное присоединение *трет*-бутилового эфира глицина к ацетонитрильному производному  $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{NCCCH}_3]^-$  приводит к стерео- и региоселективному образованию амидин-*клозо*-декаборатов. В результате кислотного гидролиза N-борилированного *трет*-бутилового эфира получено производное свободной аминокислоты с высоким выходом.

**Таблица 1.** Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры

Соединение	(NBu <sub>4</sub> )[2-B <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NHC(CH <sub>3</sub> )NHCH <sub>2</sub> COO <sup>t</sup> Bu]
Эмпирическая формула	C <sub>24</sub> H <sub>61</sub> B <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
<i>M</i>	531.87
<i>T</i> , К	100(2)
Крист. гр.	Моноклиная
Пр. гр.	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> , Å	9.889(4)
<i>b</i> , Å	18.418(7)
<i>c</i> , Å	19.876(7)
α, град	90
β, град	101.912(10)
γ, град	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	3542.17
<i>Z</i>	4
<i>D<sub>x</sub></i> , мг/м <sup>3</sup>	0.997
μ, мм <sup>-1</sup>	0.057
Размер кристалла, мм	0.300 × 0.120 × 0.020
Интервал сканирования θ, град	4.179–27.495
Общее число рефлексов независимых ( <i>N</i> )	25746
[ <i>R</i> <sub>int</sub> ]	8020
в том числе с <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ) ( <i>N</i> <sub>0</sub> )	[0.2732]
<i>T</i> <sub>max</sub> , <i>T</i> <sub>min</sub>	2486
Данные/ограничения/параметры	—
GOOF	8020/0/380
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> для <i>N</i> <sub>0</sub>	0.930
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> для <i>N</i>	0.1020, 0.1742
Δρ <sub>max</sub> /Δρ <sub>min</sub> , е/Å <sup>3</sup>	0.3088, 0.2496
	0.297/–0.240

**ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ**

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (19-03-00218\_a) и Совета по грантам Президента РФ МК-2403.2019.3 и НШ-2845.2018.3.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Bregadze V., Sivaev I.* Boron Sci., CRC Press, 2011. 181 p. <https://doi.org/10.1201/b11199-14>
- Snyder H.R., Reedy A.J., Lennarz W.J. et al.* // J. Am. Chem. Soc. 1958. V. 80. № 4. P. 835. <https://doi.org/10.1021/ja01537a021>
- Díaz S., González A., González de Riancho S. et al.* // J. Organomet. Chem. 2000. V. 610. № 1–2. P. 25. <https://doi.org/10.1016/S0022-328X0000363-6>
- Srivastava R.R., Singhaus R.R., Kabalka G.W.* // J. Org. Chem. 1999. V. 64. № 23. P. 8495. <https://doi.org/10.1021/jo990878c>
- Kabalka G.W., Yao M.-L., Wu Z.* // Org. Process Res. Dev. 2006. V. 10. № 5. P. 1059. <https://doi.org/10.1021/op060052u>
- Ryynänen P., Kangasmäki A., Hiismäki P. et al.* // Phys. Med. Biol. 2002. V. 47. № 4. P. 737. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/5/304>
- Kaiser P.F., Churches Q.I., Hutton C.A.* // Aust. J. Chem. 2007. V. 60. № 4. P. 799. <https://doi.org/10.1071/CH07103>
- Kabalka G.W., Yao M.L.* // Anticancer. Agents Med. Chem. 2006. V. 6. № 2. P. 111. <https://doi.org/10.2174/187152006776119144>
- Leukart O., Caviezel M., Eberle A. et al.* // Helv. Chim. Acta. 1976. V. 59. № 6. P. 2184. <https://doi.org/10.1002/hlca.19760590630>
- Srivastava R.R., Singhaus R.R., Kabalka G.W.* // J. Org. Chem. 1997. V. 62. № 13. P. 4476. <https://doi.org/10.1021/jo970148+>
- Kahl S.B., Kasar R.A.* // J. Am. Chem. Soc. 2002. V. 118. № 5. P. 1223. <https://doi.org/10.1021/ja9534260>
- He T., Musah R.A.* // ACS Omega. 2019. V. 4. № 2. P. 3820. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03407>
- Perugini P., Pavanetto F.* // J. Microencapsul. 1998. V. 15. № 4. P. 473. <https://doi.org/10.3109/02652049809006874>
- Pavanetto F., Perugini P.* // Drug Deliv. 2002. V. 7. № 2. P. 97. <https://doi.org/10.1080/107175400266669>
- Martini S., Ristori S., Pucci A. et al.* // Biophys. Chem. 2004. V. 111. № 1. P. 27. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2004.03.010>
- Bregadze V., Semioshkin A., Sivaev I.* // Appl. Radiat. Isot. 2011. V. 69. № 12. P. 1774. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.01.043>

17. Kusaka S., Hattori Y., Uehara K. et al. // Appl. Radiat. Isot. 2011. V. 69. № 12. P. 1768.  
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.03.042>
18. Hattori Y., Kusaka S., Mukamoto M. et al. // J. Med. Chem. 2012. V. 55. № 15. P. 6980.  
<https://doi.org/10.1021/jm300749q>
19. Zhizhin K.Y., Zhdanov A.P., Kuznetsov N.T. // Russ. J. Inorg. Chem. 2010. V. 55. № 15. P. 2089.  
<https://doi.org/10.1134/S0036023610140019>
20. Клюкин И.Н., Жданов А.П., Разгоняева Г.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2013. Т. 58. № 12. С. 1559. [Klyukin I.N., Zhdanov A.P., Razgonyayeva G.A. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2013. V. 58. № 12. P. 1395.]  
<https://doi.org/10.1134/S0036023613120140>
21. Klyukin I.N., Kubasov A.S., Limarev I.P. et al. // Polyhedron. 2015. V. 101. P. 215.  
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.09.025>
22. Klyukin I.N., Zhdanov A.P., Matveev E.Y. et al. // Inorg. Chem. Commun. 2014. V. 50. P. 28.  
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2014.10.008>
23. Матвеев Е.Ю., Кубасов А.С., Разгоняева Г.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2015. Т. 60. № 7. С. 858. [Matveev E.Y., Kubasov A.S., Razgonyayeva G.A. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2015. V. 60. № 7. P. 776.]  
<https://doi.org/10.1134/S0036023615070104>
24. Кубасов А.С., Матвеев Е.Ю., Турьшев Е.С. и др. // Докл. АН. 2017. Т. 477. № 3. С. 303. Kubasov A.S., Matveev E.Y., Turyshev E.S. et al. // Dokl. Chem. 2017. V. 477. № 1. P. 257.  
<https://doi.org/10.1134/S0012500817110088>
25. Zhdanov A.P., Zhdanova K.A., Vykov A.Y. et al. // Polyhedron. 2018. V. 139. P. 125.  
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.09.050>
26. Клюкин И.Н., Жданов А.П., Быков А.Ю. и др. // Журн. неорган. химии. 2018. Т. 63. № 2. С. 200. [Klyukin I.N., Zhdanov A.P., Vykov A.Yu. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. V. 63. № 2. P. 213.]  
<https://doi.org/10.1134/S0036023618020110>
27. Жданов А.П., Лисовский М.В., Гоева Л.В. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2009. № 8. С. 1643. [Zhdanov A.P., Lisovsky M. V., Goeva L.V. et al. // Russ. Chem. Bull. 2009. V. 58. № 8. P. 1694].  
<https://doi.org/10.1007/s11172-009-0234-9>
28. Mindich A.L., Bokach N.A., Kuznetsov M.L. et al. // Chempluschem. 2012. V. 77. № 12. P. 1075.  
<https://doi.org/10.1002/cplu.201200257>
29. Жданова К.А., Жданов А.П., Ежов А.В. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 1. С. 194. [Zhdanova K.A., Zhdanov A.P., Ezhov A.V. et al. // Russ. Chem. Bull. 2014. V. 63. № 1. P. 194.]  
<https://doi.org/10.1007/s11172-014-0413-1>
30. Zhdanova K.A., Zhdanov A.P., Ezhov A.V. et al. // Macroheterocycles. 2014. V. 7. № 4. P. 394.  
<https://doi.org/10.6060/mhc140494z>
31. Losytskiy M.Y., Kovalska V.B., Varzatskii O.A. et al. // J. Lumin. 2016. V. 169. P. 51.  
<https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2015.08.042>
32. Bolotin D.S., Burianova V.K., Novikov A.S. et al. // Organometallics. 2016. V. 35. P. 3612.  
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00678>
33. Zhdanov A.P., Klyukin I.N., Vykov A.Y. et al. // Polyhedron. 2017. V. 123. P. 176.  
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.11.035>
34. Болотин Д.С., Демакова М.Я., Дайнес Е.А. и др. // Журн. общ. химии. 2017. Т. 87. № 1. С. 41. [Bolotin D.S., Demakova M.Y., Daines E.A. et al. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. V. 87. № 1. P. 37.]  
<https://doi.org/10.1134/S107036321701008X>
35. Жданов А.П., Быков А.Ю., Кубасов А.С. и др. // Журн. неорган. химии. 2017. Т. 62. № 4. С. 467. [Zhdanov A.P., Vykov A.Y., Kubasov A.S. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2017. V. 62. № 4. P. 468.]  
<https://doi.org/10.1134/S0036023617040210>
36. Burianova V.K., Mikherdov A.S., Bolotin D.S. et al. // J. Organomet. Chem. 2018. V. 870. P. 97.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.06.017>
37. Daines E.A., Bolotin D.S., Bokach N.A. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2018. V. 471. P. 372.  
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.11.054>
38. Burianova V.K., Bolotin D.S., Mikherdov A.S. et al. // New J. Chem. 2018. V. 42. № 11. P. 8693.  
<https://doi.org/10.1039/c8nj01018h>
39. Mindich A.L., Bokach N.A., Dolgushin F.M. et al. // Organometallics. 2012. V. 31. № 5. P. 1716.  
<https://doi.org/10.1021/om200993f>
40. Mindich A.L., Bokach N.A., Kuznetsov M.L. et al. // Organometallics. 2013. V. 32. № 1. P. 6576.  
<https://doi.org/10.1021/om400892x>
41. SAINT. Version 7.23A. Bruker AXS Inc., 2003.
42. SADABS-2004/1. Bruker AXS Inc., 2004.
43. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. A. 2008. V. 64. P. 112.  
<https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
44. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. Sect. A. Found. Crystallogr. 2015. V. 71. № 1. P. 3.  
<https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
45. Sivaev I.B., Votina N.A., Bragin V.I. et al. // J. Organomet. Chem. 2002. V. 657. № 1–2. P. 163.  
<https://doi.org/10.1016/S0022-328X0201419-5>
46. Жданов А.П., Полякова И.Н., Разгоняева Г.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2011. Т. 56. № 6. С. 903. [Zhdanov A.P., Polyakova I.N., Razgonyayeva G. A. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2011. V. 56. № 6. P. 847.]  
<https://doi.org/10.1134/S003602361106026X>
47. Losytskiy M.Y., Kovalska V.B., Varzatskii O.A. et al. // J. Lumin. 2016. V. 169. P. 51.  
<https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2015.08.042>
48. Ezhov A.V., Vyal'ba F.Y., Klyukin I.N. et al. // Macroheterocycles. 2017. V. 10. № 4–5. P. 505.  
<https://doi.org/10.6060/mhc171254z>
49. McOmie J.F.W. Protective Groups in Organic Chemistry, Springer US, Boston, MA, 1995.  
<https://doi.org/10.1007/978-1-4684-7218-9>
50. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. et al. // J. Appl. Crystallogr. 2009. V. 42. № 2. P. 339.  
<https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
51. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1987. V. 2. № 12. S1.  
<https://doi.org/10.1039/p2987000000s1>
52. Konieczka S.Z., Himmelspach A., Hailmann M. et al. // Eur. J. Inorg. Chem. 2013. № 1. P. 134.  
<https://doi.org/10.1002/ejic.201200969>
53. Li F., Shelly K., Knobler C.B. et al. // Inorg. Chem. 1999. V. 38. № 22. P. 4926.  
<https://doi.org/10.1021/ic990744h>
54. Bryan D.B., Hall R.F., Holden K.G. et al. // J. Am. Chem. Soc. 1977. V. 99. № 7. P. 2353.  
<https://doi.org/10.1021/ja00449a063>
55. Alam F., Soloway A.H., Barth R.F. et al. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 10. P. 2326.  
<https://doi.org/10.1021/jm00130a017>