

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 546.271

ПРОИЗВОДНЫЕ КЛОЗО-ДЕКАБОРАТНОГО АНИОНА С ПЕНДАНТНЫМИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ КАК ИНГИБИТОРЫ
РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСОВ

© 2023 г. Е. Ю. Матвеев^{а, с, *}, Т. М. Гараев^б, С. С. Новиков^а, А. И. Ничуговский^а,
И. Е. Соколов^а, В. Ф. Ларичев^б, В. В. Лебедева^б, Т. В. Гребенникова^б,
В. В. Авдеева^с, Е. А. Малинина^с, К. Ю. Жижин^{а, с}, Н. Т. Кузнецов^с

^аМИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких
химических технологий им. М.В. Ломоносова, пр-т Вернадского, 86, Москва, 119571 Россия

^бНациональный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени
почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, ул. Гамалеи, 18, Москва, 123098 Россия

^сИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова,
Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

*e-mail: cat1983@yandex.com

Поступила в редакцию 30.12.2022 г.

После доработки 13.02.2023 г.

Принята к публикации 13.02.2023 г.

Изучено взаимодействие 1,4-диоксанового производного клозо-декаборатного аниона $[2\text{-B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}]^-$ с цианид-, гидрофталат- и гидроиминоацетат-ионами. Получены соли щелочных металлов (K, Na, Cs) производных клозо-декаборатного аниона с пendantsкими $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -, $-\text{OOC}(o\text{-C}_6\text{H}_4)\text{COOH}$ -, $-\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$ -, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ -, $-\text{CN}$ -, $-\text{SCN}$ - и $-\text{SH}$ -группами. Показано, что все соединения обладают крайне низкой цитотоксичностью ($\text{CT}_{50} \sim 1000$ мкг/мл). Установлено, что соединения $\text{Na}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCN}]$ и $\text{Na}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CN}]$ проявляют активность и селективность *in vitro* в отношении современного штамма коронавируса SARS-CoV-2 (IC_{50} 312 и 625 мкг/мл соответственно). В отношении вируса гриппа А и вируса бешенства соединения проявляют слабовыраженную противовирусную активность в высоких концентрациях (1250 мкг/мл), т.е. не проявляют селективного действия на репродукцию данных вирусов.

Ключевые слова: кластерные анионы бора, раскрытие циклического заместителя, клозо-декабораты с пendantsкой функциональной группой, коронавирус, бешенство, грипп А, противовирусная активность

DOI: 10.31857/S0044457X22602413, **EDN:** UGAEWC

ВВЕДЕНИЕ

Полиэдрические анионы бора $[\text{B}_n\text{H}_n]^{2-}$ ($n = 10, 12$) – уникальный пример неорганических кластеров, очень устойчивых к действию окислителей и высоких температур, но легко подвергающихся прямой функционализации за счет замещения терминальных атомов водорода на различные группы [1–3]. Такие процессы в большинстве случаев протекают по механизму электрофильно-индуцируемого нуклеофильного замещения (electrophilic-induced nucleophilic substitution, EINS) и позволяют получать широкий спектр замещенных производных кластерных анионов бора [4–11]. Модификация уже введенных экзополиэдрических групп позволяет еще больше расширить круг получаемых борсодержащих производных. Например, функционализация тиольных и нитрильных производных анионов $[\text{B}_n\text{H}_n]^{2-}$ дает возможность получать

различные серо- и азотсодержащие клозо-бораты [12–20]. В то же время часто существует необходимость синтеза производных клозо-боратных анионов с пendantsкими функциональными группами, которые обладают специфической реакционной способностью за счет значительного дистанцирования от борного кластера. Такие соединения удобно получать при замещении экзополиэдрических атомов водорода в анионах $[\text{B}_n\text{H}_n]^{2-}$ на молекулы циклических простых эфиров с последующим раскрытием образующихся циклических заместителей оксониевого типа с помощью нуклеофильных реагентов. Данный подход позволяет получать производные анионов $[\text{B}_n\text{H}_n]^{2-}$ с разнообразными пendantsкими группами, в том числе биологически активными [21–32].

Традиционные направления использования производных кластерных анионов бора связаны с их высокой энергоемкостью [33–35], высокой

спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): -34.6 (с, 1В, В(4)); -28.5 (с, 2В, В(7,8)); -23.9 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -7.8 (с, 1В, В(10)); -4.1 (с, 1В, В(1)); 1.7 (с, 1В, В(2)). ^{13}C ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 39.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (ζ)), 47.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (δ)), 48.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (ϵ)), 69.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (α)), 70.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (γ)), 72.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (β)). ИК-спектр (КВг, см^{-1}): $3248, 3162$ ($\nu(\text{N}-\text{H})$), 2445 ($\nu(\text{B}-\text{H})$), 1610 ($\delta(\text{H}-\text{N}-\text{H})$). Найдено, %: С 22.90; Н 7.71; N 8.96; В 34.65. Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{24}\text{Na}_2\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, %: С 23.22; Н 7.79; N 9.03; В 34.83. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 265.28 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]^{2-} + \text{H}^+\}$. Вычислено для $\text{B}_{10}\text{C}_6\text{O}_2\text{N}_2\text{H}_{25}$: $M = 265.28$. Найдено, а.е.м.: 287.36 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]^{2-} + \text{Na}^+\}$. Вычислено для $\text{B}_{10}\text{C}_6\text{O}_2\text{N}_2\text{CsH}_{24}$: $M = 287.37$. Найдено, а.е.м.: 553.76 $\{2\text{H}^+ + \text{Na}^+ + 2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2]^{2-}\}$. Вычислено для $\text{B}_{20}\text{C}_{12}\text{O}_4\text{N}_4\text{NaH}_{50}$: $M = 553.76$.

Синтез 2-[2-(2-(О-орто-фталато)этокси)этокси]нонагидро-клозо-декабората калия $\text{K}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]$ (2). Навески $\text{K}[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{C}_4\text{H}_8]$ (0.98 г, 4 ммоль) и гидрофталата калия (0.82 г, 4 ммоль) добавляли в 30 мл ацетонитрила, полученную суспензию кипятили при перемешивании в течение 48 ч. В ходе реакции наблюдали постепенное растворение исходных соединений. По окончании процесса раствор упаривали досуха с получением белого порошка $\text{K}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]$, который перекристаллизовывали из воды и сушили в вакууме масляного насоса при температуре 70°C в течение 1 ч. Выход 1.10 г (61%).

^1H ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): $0.50\dots-0.50$ (м, 9Н, B_{10}H_9), 3.06 (т, 2Н, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (β)), 3.32 (т, 2Н, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (γ)), 3.43 (т, 2Н, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (α)), 3.59 (т, 2Н, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (δ)), $7.52, 7.78, 7.81$ (м, 4Н, C_6H_4). ^{11}B $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): -34.4 (с, 1В, В(4)); -28.2 (с, 2В, В(7,8)); -23.8 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -7.5 (с, 1В, В(10)); -4.2 (с, 1В, В(1)); 1.7 (с, 1В, В(2)). ^{13}C ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 47.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (β)), 70.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (γ)), 70.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (α)), 71.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (δ)), $128.1, 129.3, 130.4, 131.9$ ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{H}$), $132.4, 133.2$ ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$), 167.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_2-$), 172.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OH}$). ИК-спектр (КВг, см^{-1}): 3528 ($\nu(\text{COO}-\text{H})$), 3071 ($\nu(\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}})$), 2451 ($\nu(\text{B}-\text{H})$), 1619 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ сложноэфирные), 1718 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ карбоксильные), 1151 ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$). Найдено, %: С 31.88; Н 4.86; В 23.92. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{B}_{10}\text{K}_2\text{O}_6$, %: С 32.13; Н 4.94; В 24.10. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 371.42 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]^{2-} + \text{H}^+\}$. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{O}_6$: $M = 371.42$. Найдено, а.е.м.: 409.50 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]^{2-} + \text{K}^+\}$. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{B}_{10}\text{KO}_6$: $M = 409.51$. Найдено, а.е.м.: 783.92 $\{2\text{H}^+ + \text{K}^+ + 2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]^{2-}\}$. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{B}_{20}\text{KO}_{12}$: $M = 783.93$.

Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{B}_{20}\text{KO}_{12}$: $M = 783.93$.

Синтез 2-[2-(2-(((карбоксиметил)глицил)окси)этокси)этокси]нонагидро-клозо-декабората калия $\text{K}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}]$ (3). Навески $\text{K}[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{C}_4\text{H}_8]$ (0.98 г, 4 ммоль) и гидроиминоацетата калия (0.69 г, 4 ммоль) добавляли в 30 мл ацетонитрила, полученную суспензию кипятили при перемешивании в течение 48 ч. В ходе реакции наблюдали постепенное растворение исходных соединений. По окончании процесса раствор фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением белого порошка $\text{K}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}]$, который перекристаллизовывали из воды и сушили в вакууме масляного насоса при 70°C в течение 1 ч. Выход 1.15 г (69%).

^1H ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): $0.50\dots-0.50$ (м, 9Н, B_{10}H_9), 3.11 (т, 2Н, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (β)), 3.18 (т, 2Н, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (γ)), 3.21 (с, 4Н, $\text{OOC}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (γ)), 3.34 (т, 2Н, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (α)), 3.47 (т, 2Н, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (δ)), $7.52, 7.78, 7.81$ (м, 4Н, C_6H_4). ^{11}B $\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): -34.6 (с, 1В, В(4)); -27.9 (с, 2В, В(7,8)); -23.7 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -7.5 (с, 1В, В(10)); -4.1 (с, 1В, В(1)); 1.5 (с, 1В, В(2)). ^{13}C ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 47.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (β)), 54.1 ($\text{OOC}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 70.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (γ)), 70.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (α)), 71.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (δ)), 163.9 ($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_2$), 174.3 ($\text{CH}_2-\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OH}$). ИК-спектр (КВг, см^{-1}): 3517 ($\nu(\text{COO}-\text{H})$), $3102, 3046$ ($\nu(\text{N}-\text{H})$), 2442 ($\nu(\text{B}-\text{H})$), 1623 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ сложноэфирные), 1715 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ карбоксильные), 1148 ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$). Найдено, %: С 22.71; Н 5.49; N 3.31; В 25.89; Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{K}_2\text{NO}_6$, %: С 23.12; Н 5.58; N 3.37; В 26.01. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 338.38 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}]^{2-} + \text{H}^+\}$. Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{24}\text{B}_{10}\text{NO}_6$: $M = 338.39$. Найдено, а.е.м.: 376.48 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}]^{2-} + \text{K}^+\}$. Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{KNO}_6$: $M = 376.48$. Найдено, а.е.м.: 715.87 $\{2\text{H}^+ + \text{K}^+ + 2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}]^{2-}\}$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{48}\text{B}_{20}\text{KN}_2\text{O}_{12}$: $M = 715.88$.

Синтез 2-[(5-(2-гидроксиэтокси)пентилокси]нонагидро-клозо-декабората цезия $\text{Cs}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}]$ (4). В круглодонную колбу, снабженную насадкой Дина-Старка, в атмосфере аргона помещали метилат калия (0.28 г, 4 ммоль) и 30 мл этиленгликоля. Полученную суспензию перемешивали при температуре $\sim 100^\circ\text{C}$ до полного растворения CH_3OK и прекращения отгонки образующегося метанола. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и к нему добавляли $\text{K}[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}]$ (0.48 г, 2 ммоль). Полученную систему нагревали в течение 1 ч при температуре 80°C . Раствор охла-

ждали до комнатной температуры и к нему приливали раствор фторида цезия (0.68 г, 4.5 ммоль) в этаноле. Выпавший белый осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали этанолом (2 × 30 мл) и сушили в вакууме масляного насоса при температуре 60°C в течение 2 ч. Выход 0.91 г (86%).

¹H ЯМР-спектр (D₂O, δ, м.д.): 1.74 (м, 2H, CH₂ (γ)), 1.92 (м, 2H, CH₂ (δ)), 2.09 (м, 2H, CH₂ (β)), 3.78 (т, 2H, CH₂ (ε)), 4.05 (т, 2H, CH₂ (ζ)), 4.11 (т, 2H, CH₂ (η)), 4.21 (т, 2H, CH₂ (α)). ¹¹B {¹H} ЯМР-спектр (D₂O, δ, м.д.): -34.6 (с, 1В, В(4)); -29.3 (с, 2В, В(7,8)); -23.8 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -4.2 (с, 1В, В(10)); -3.2 (с, 1В, В(1)); -1.4 (с, 1В, В(2)). ¹³C ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 21.9 (CH₂ (γ)), 28.7 (CH₂ (δ)), 30.7 (CH₂ (β)), 60.7 (CH₂ (η)), 71.2 (CH₂ (ε)), 71.4 (CH₂ (α)), 72.0 (CH₂ (ζ)). ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3487 (ν(O-H)), 2442 (ν(B-H)), 1621 (δ(O-H)), 1160 (ν(C-O-C)). Найдено, %: С 13.17; Н 4.12; В 20.19. Вычислено для Cs₂B₁₀C₆O₄H₂₂, %: С 13.54; Н 4.17; В 20.32. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 265.38 {H⁺ + [B₁₀H₉OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂O]²⁻}. Вычислено для C₇H₂₅B₁₀O₃: M = 265.38. Найдено, а.е.м.: 397.27 {Cs⁺ + [B₁₀H₉OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OH]²⁻}. Вычислено для C₇H₂₄B₁₀CsO₃: M = 397.28.

Синтез 2-[2-(2-меркаптоэтоксид)этоксид]нонагидроклозо-декабората цезия Cs₂[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SH] (5). Навеску 1.83 г (2 ммоль) (Ph₄P)₂[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SH] растворяли в 30 мл метанола и добавляли к раствору 0.76 г (5 ммоль) фторида цезия в 20 мл метанола. Полученный белый осадок отфильтровывали, промывали метанолом (2 × 30 мл) и сушили в вакууме масляного насоса при 50°C в течение 1 ч. Получено 0.89 г Cs₂[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SH] (выход 88%).

¹H ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 0.50...-0.50 (м, 9H, B₁₀H₉), 2.82 (с, SH), 2.95 (т, 2H, CH₂ (δ)), 3.34 (т, 2H, CH₂ (γ)), 3.38 (т, 2H, CH₂ (β)), 3.50 (т, 2H, CH₂ (α)). ¹¹B {¹H} ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): -33.9 (с, 1В, В(4)); -28.9 (с, 2В, В(7,8)); -23.7 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -7.8 (с, 1В, В(10)); -4.0 (с, 1В, В(1)); 1.5 (с, 1В, В(2)). ¹³C ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 47.6 (CH₂ (δ)), 69.6 (CH₂ (α)), 70.1 (CH₂ (γ)), 72.4 (CH₂ (β)). ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 2921 (ν(S-H)), 2450 (ν(B-H)), 1008 (ν(C-O)). Найдено, %: С 9.19; Н 3.54; S 6.30; В 21.26. Вычислено для C₄H₁₈B₁₀Cs₂O₂S, %: С 9.53; Н 3.60; S 6.36; В 21.44. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 239.37 {[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SH]²⁻ + H⁺}. Вычислено для C₄H₁₉B₁₀O₂S: M = 239.37. Найдено, а.е.м.: 371.26 {[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SH]²⁻ + Cs⁺}. Вычислено для C₄H₁₈B₁₀CsO₂S: M = 371.27.

Синтез 2-[2-(2-тиоцианатэтоксид)этоксид]нонагидро-клозо-декаборат натрия, Na₂[B₁₀H₉O(CH₂)₂O

(CH₂)₂SCN] (6). Раствор 1.88 г (2 ммоль) (Ph₄P)₂[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SCN] в 30 мл метанола добавляли к раствору 1.37 г (4 ммоль) тетрафенилбората натрия в 20 мл метанола, при этом выпадал белый осадок. Полученный раствор фильтровали, маточный раствор упаривали досуха с образованием натриевой соли в виде белого порошка. К нему добавляли 5 мл воды, полученный мутноватый раствор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Полученный продукт сушили в вакууме масляного насоса при температуре 60°C в течение 2 ч. Получено 0.30 г Na₂[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SCN] (выход 48%).

¹H ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 0.50...-0.50 (м, 9H, B₁₀H₉), 2.99 (т, 2H, CH₂ (δ)), 3.41 (т, 2H, CH₂ (γ)), 3.48 (т, 2H, CH₂ (β)), 3.53 (т, 2H, CH₂ (α)). ¹¹B {¹H} ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): -34.1 (с, 1В, В(4)); -28.9 (с, 2В, В(7,8)); -23.6 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -7.5 (с, 1В, В(10)); -3.8 (с, 1В, В(1)); 1.7 (с, 1В, В(2)). ¹³C ЯМР-спектр (DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 47.9 (CH₂ (δ)), 69.7 (CH₂ (α)), 70.7 (CH₂ (γ)), 72.6 (CH₂ (β)), 102.6 (S-C≡N). ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 2454 (ν(BH)), 2130 (ν(C≡N)), 1015 (ν(C-O)). Найдено, %: С 19.09; Н 5.47; N 4.46; S 10.29; В 34.80; Вычислено для C₅H₁₇B₁₀NNa₂O₂S, %: С 19.41; Н 5.54; N 4.53; S 10.36; В 34.95. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 264.37 {[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SCN]²⁻ + H⁺}. Вычислено для C₅H₁₈B₁₀NO₂S: M = 264.38. Найдено, а.е.м.: 286.35 {[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂SCN]²⁻ + Na⁺}. Вычислено для C₅H₁₇B₁₀NNaO₂S: M = 286.36.

Синтез 2-[2-(2-цианоэтоксид)этоксид]нонагидро-клозо-декаборат тетрафенилфосфония (Ph₄P)₂[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂CN]. Навески (n-Bu₄N)[B₁₀H₉O(CH₂)₄O] (0.89 г, 2 ммоль) и KCN (0.14 г, 2.2 ммоль) добавляли в 20 мл ДМСО и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Полученный раствор выливали в водный раствор Ph₄PCl (2.2 ммоль, 0.82 г); выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2 × 30 мл) и сушили в вакууме масляного насоса при температуре 50°C в течение 1 ч. Получено 1.71 г (Ph₄P)₂[B₁₀H₉O(CH₂)₂O(CH₂)₂CN] (выход 94%).

¹H ЯМР-спектр (CD₃CN, δ, м.д.): 0.50...-0.50 (м, 9H, B₁₀H₉), 2.65 (т, 2H, CH₂ (δ)), 3.17 (т, 2H, CH₂ (γ)), 3.30 (т, 2H, CH₂ (β)), 3.50 (т, 2H, CH₂ (α)). ¹¹B {¹H} ЯМР-спектр (CD₃CN, δ, м.д.): -34.0 (с, 1В, В(4)); -29.1 (с, 2В, В(7,8)); -23.6 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -5.6 (с, 1В, В(10)); -3.6 (с, 1В, В(1)); -1.6 (с, 1В, В(2)). ¹³C ЯМР-спектр (CD₃CN, δ, м.д.): 19.0 (CH₂ (δ)), 66.0 (CH₂ (α)), 70.8 (CH₂ (γ)), 72.8 (CH₂ (β)), 120.3 (C≡N). ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3060 (ν(C-H_{Ar})), 2454 (ν(B-H)), 2250 (ν(C≡N)), 1029 (ν(C-O)). Найдено, %: С 69.60; Н

6.24; N 1.48; B 11.69. Вычислено для $C_{53}H_{57}B_{10}NO_2P_2$, %: C 69.95; H 6.31; N 1.54; B 11.88. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 232.31 $\{[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2CN]^{2-} + H^+\}^-$. Вычислено для $C_5H_{18}B_{10}NO_2$: $M = 232.31$. Найдено, а.е.м.: 570.68 $\{[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2CN]^{2-} + Ph_4P^+\}^-$. Вычислено для $C_{29}H_{37}B_{10}NO_2P$: $M = 570.69$.

Синтез $Na_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2CN]$ (7). Навеску 1.82 г (2 ммоль) $(Ph_4P)_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2CN]$ растворяли в 30 мл метанола и добавляли к раствору 1.37 г (4 ммоль) тетрафенилбората натрия в 20 мл метанола, при этом выпадал белый осадок. Полученный раствор фильтровали, маточный раствор упаривали досуха с образованием соли $Na_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2CN]$ в виде белого порошка. К нему добавляли 5 мл воды, полученный мутноватый раствор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Полученный продукт сушили в вакууме масляного насоса при температуре 60°C в течение 2 ч. Получено 0.27 г продукта (выход 49%).

1H ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): 0.50...–0.50 (м, 9H, $B_{10}H_9$), 2.97 (т, 2H, CH_2 (δ)), 3.65 (т, 2H, CH_2 (γ)), 3.78 (т, 2H, CH_2 (β)), 3.93 (т, 2H, CH_2 (α)). ^{11}B $\{^1H\}$ ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): –35.2 (с, 1В, В (4)); –30.2 (с, 2В, В (7, 8)); –24.5 (с, 4В, В (3, 5) + В (6, 9)); –5.6 (с, 1В, В (10)); –3.9 (с, 1В, В (1)); –2.0 (с, 1В, В (2)). ^{13}C ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): 17.4 (CH_2 (δ)), 64.2 (CH_2 (α)), 69.0 (CH_2 (γ)), 70.3 (CH_2 (β)), 119.5 ($C\equiv N$). ИК-спектр (KBr), cm^{-1} : 2449 ($\nu(B-H)$), 2247 ($\nu(C\equiv N)$), 1021 ($\nu(C-O)$). Найдено, %: C 21.34; H 6.10; N 5.00; B 38.82. Вычислено для $C_5H_{17}B_{10}NNa_2O_2$, %: C 21.66; H 6.18; N 5.05; B 38.99. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 232.31 $\{[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2CN]^{2-} + H^+\}^-$. Вычислено для $C_5H_{18}B_{10}NO_2$: $M = 232.31$. Найдено, а.е.м.: 254.29 $\{[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2CN]^{2-} + Na^+\}^-$. Вычислено для $C_5H_{17}B_{10}NNaO_2$: $M = 254.29$.

Оценка противовирусного действия соединений *in vitro*

В отношении вируса SARS-CoV-2. В исследованиях использовали штамм коронавируса человека SARS-CoV-2 (пассаж 4) с инфекционной активностью 106 ТЦИД₅₀/мл для клеток Vero-E6, депонированный в Государственной коллекции вирусов РФ ФГБУ “НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи” Минздрава России под номером №1301/2 ГКВ. В экспериментальной работе использовали перевиваемую линию клеток почки африканской зеленой марышки (*Chlorocebus aethiops*) Vero-E6 Всероссийской коллекции клеточных культур при ФГБУ “НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи” Минздрава России. Культивирование клеток осуществляли в среде DMEM. В 96-луночные культуральные плоскодонные планшеты помещали клетки Vero-E6 по 12000 кл./луночку в объеме 100 мкл свежеприго-

Таблица 1. Цитотоксическое действие соединений 1–7 на монослой различных культур клеток

№ соединения	Клеточная культура/значение CC_{50} , мкг/мл		
	Vero-E6	MDCK	BHK-21
1	>1250	>500	–
2	>1250	>500	1000
3	>1250	>500	1000
4	1250	>500	–
5	1250	>500	1000
6	625	>500	1000
7	625	>500	1000

товленной среды DMEM. Культивировали 24 ч при температуре 37°C в атмосфере 5% CO_2 . Оценку вирусной продукции по цитопатическому действию (ЦПД) осуществляли на основе анализа жизнеспособности клеток при помощи микроскопирования с целью визуального определения границы вирусного повреждения клеток, а также для осуществления контроля токсичности доз субстанций [52].

В отношении вируса гриппа A/IV-Orenburg/83/2012(H1N1)pdm09. В работе использовали пандемический штамм вируса гриппа A/IV-Orenburg/83/2012(H1N1)pdm09, выделенный от пациента в культуре клеток MDCK в ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России в период пандемии гриппа 2009 г. Штамм был резистентным к действию препаратов римантадин и амантадин. Противовирусную активность синтезированных соединений изучали по снижению репродукции вируса в культуре клеток MDCK с детекцией результатов методом иммуноферментного анализа, как это было описано ранее [53].

Определение специфической вируснейтрализующей антирабической активности

Определение антирабической активности препарата проводили биологическим методом в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи и НД ЛСР-008016/10-120810 флуоресцентным вируснейтрализующим тестом в культуре клеток BHK-21 (FAVN) согласно Manual of diagnostic test and vaccines for terrestrial animals, 2008.

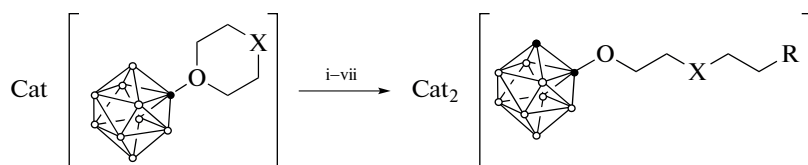
В работе использовали вирус бешенства CVS-11, линия клеток BHK-21/клон 13. В качестве препарата сравнения применяли стандарт European Pharmacopoeia Reference Standard Human rabies

immunoglobulin BPR, Strasburg. Batch: 1.1, Id: 004X14, 91ME/ml (Eu) [54].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе синтезированы замещенные производные клозо-декаборатного аниона, образован-

ные при раскрытии циклического заместителя и содержащие пendantsкие функциональные группы NH₂, OH, SH, CN, SCN, COOH, отделенные от кластерного аниона бора алкоксильным спейсером. Синтез замещенных производных проводили согласно схеме 1.



Cat = Bu₄N⁺, Ph₄P⁺, K⁺, Cs⁺

• B

◦ B-H

X = -O- (1-3, 5-7)

-CH₂- (4)

R = -NH(CH₂)₂NH₂ (1)

-OOC(C₆H₄)COOH (2)

-OOCCH₂NHCH₂COOH (3)

-OCH₂CH₂OH (4)

-SH (5)

-SCN (6)

-CN (7)

i) 1) H₂NCH₂CH₂NH₂, EtOH, t°; 2) Na[BPh₄], MeOH (1)

ii) KOOC(C₆H₄)COOH, CH₃CN, t° (2)

iii) KOOCCH₂NHCH₂COOH, CH₃CN, t° (3)

iv) 1) KOCH₂CH₂OH, HOCH₂CH₂OH, t°; 2) CsF, EtOH (4)

v) 1) KSH, DMSO; 2) Ph₄PCl, H₂O; 3) CsF, MeOH (5)

vi) 1) KSCN, DMSO; 2) CsF, MeOH; 3) Ph₄PCl, H₂O; 4) Na[BPh₄], MeOH (6)

vii) 1) KCN, DMSO; 2) Ph₄PCl, H₂O; 3) Na[BPh₄], MeOH (7)

Схема 1. Синтез замещенных производных 1–7.

Для проведения дальнейших биологических испытаний все замещенные производные были получены в виде солей K⁺, Na⁺ и Cs⁺. Во-первых, получение гидрофобных замещенных кластерных анионов бора в виде солей с катионами щелочных металлов позволяет получать водорастворимые формы целевых соединений, что повышает биодоступность последних. Это важно при скрининге *in vitro*, когда присутствие органических растворителей может приводить к экранирующему цитотоксическому эффекту. Во-вторых, такой подход позволяет нивелировать токсичные свойства органических катионов (Ph₄P⁺, Bu₄N⁺) и определять токсичность, обусловленную анионной частью соединений.

Проведение биологических испытаний показало, что полученные соединения 1–7 обладают крайне низкой цитотоксичностью (ЦТ), ЦТ₅₀ для всех соединений составила ~1000 мкг/мл (табл. 1).

Эксперимент по оценке жизнеспособности клеток в тесте на противовирусную эффективность проводили в диапазоне концентраций препарата 2500.0–0.5 мкг/мл путем разведения исходной концентрации в лунках 96-луночного планшета. Проведенные исследования противовирусной активности в отношении современного штамма коронавируса SARS-CoV-2 выявили два соединения-лидера: 6 и 7. Эти соединения полностью защищали клеточный монослой от вируса ЦПД. Для соединения 7 50%-ная ингибирующая концентрация (IC₅₀) составила 625 мкг/мл, а для со-

единения 6 – 312 мкг/мл. Полученные данные показывают, что, несмотря на достаточно низкую токсичность соединений 6 и 7, при таких высоких значениях действующей концентрации не удается добиться высокого уровня селективности субстанции (SI) (рис. 1).

Тем не менее из всего ряда соединений 1–7, пусть и в высоких концентрациях, противовирусную активность проявляли именно соединения 6 и 7, содержащие “атакующие” (warhead) тиоцианатную и нитрильную группы соответственно. Таким образом, соединения 6 и 7 представляют собой обратимые ковалентные ингибиторы. Авторы обзора [55] отмечают, что ковалентные препараты могут быть чрезвычайно эффективными и полезными лекарственными средствами, однако они в значительной степени игнорируются при разработке лекарств, особенно в случаях, касающихся дизайна лекарств на основе структурных данных белка мишени. Часто высказываются опасения по поводу их потенциальной “внецелевой” реактивности и токсичности. Несмотря на эти опасения, на рынке существует множество примеров ковалентных препаратов, например таких распространенных, как аспирин и пенициллин. Преимущество ковалентных препаратов получают все большее признание: они обладают чрезвычайно высоким терапевтическим потенциалом, длительным временем действия и высокой степенью специфичности [56].

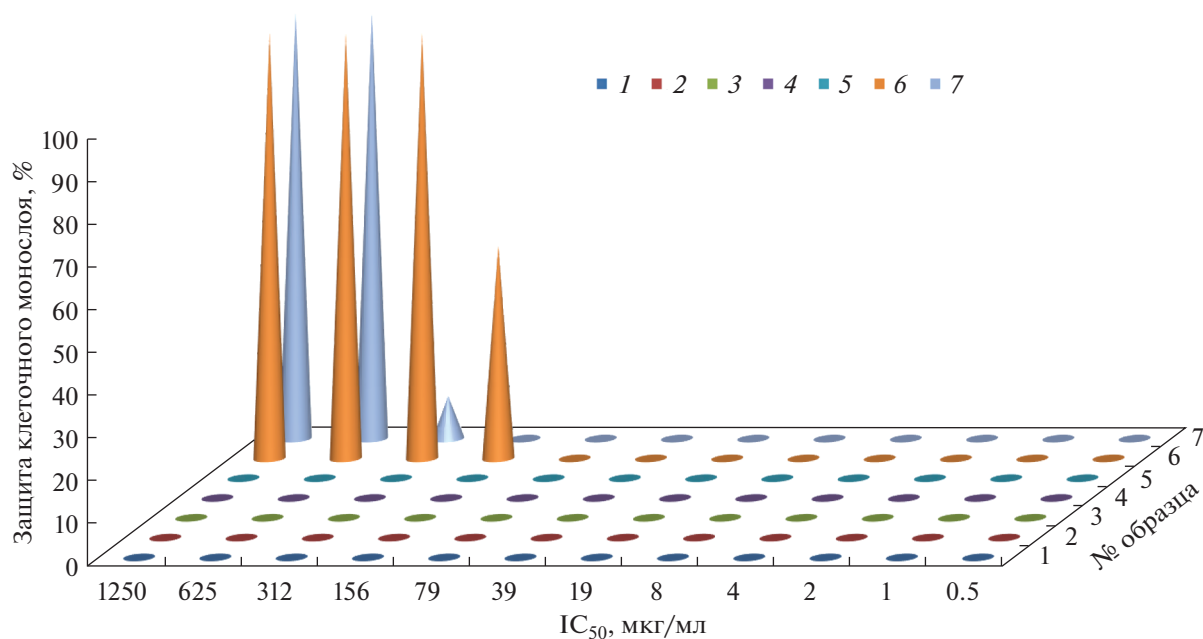


Рис. 1. Защита клеточного монослоя от ЦПД SARS-CoV-2 соединениями 1–7 в различных концентрациях.

Отобранные соединения **6** и **7** были протестированы на способность ингибировать другие РНК, содержащие вирусы, такие как вирус гриппа А и вирус бешенства. Активность соединений проявлялась лишь в одной нетоксичной концентрации 1250 мкг/мл. Следующая точка титрования 625 мкг/мл уже лишала клетки противовирусной защиты от ЦПД вируса. Этот результат показывает селективность этих ингибиторов и средство к белку мишени именно коронавируса.

Механизм действия соединений **6** и **7** до конца не ясен. Можно предположить, что действие этих соединений заключается в способности боргидридных кластеров, с одной стороны, блокировать распаковку вируса путем повышения рН внутри-эндосомального содержимого, а с другой – препятствовать сборке вновь образующихся вирионов путем блокировки пострасляционных белковых каналов (виropорин), представленных пентамерами вирусного белка Е в комплексе Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе синтезированы водорастворимые соли производных *клозо*-декаборатного аниона с пентадантичными $-\text{NH}-\text{NH}_2-$, $-\text{OOC}(o\text{-C}_6\text{H}_4)\text{COOH}-$, $-\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}-$, $-\text{CN}-$, $-\text{SCN}-$ и $-\text{SH}-$ группами, полученными в ходе раскрытия 1,4-диоксанового производного $[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]^-$, изучена их цитотоксичность и активность в отношении рабдовируса (бешенство), коронавируса (SARS-CoV-2) и вируса гриппа

А, устойчивого к действию римантадина. Установлено, что все соединения обладают крайне низкой цитотоксичностью ($\text{CT}_{50} \sim 1000$ мкг/мл). Показано, что соединения $\text{Na}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCN}]$ и $\text{Na}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CN}]$, содержащие пентадантичные *warhead*-группы $-\text{SCN}$ и $-\text{CN}$, проявляют активность *in vitro* в отношении современного штамма коронавируса SARS-CoV-2 (IC_{50} составляет 312 и 625 мкг/мл соответственно). В отношении вируса гриппа А и вируса бешенства соединения проявляют слабовыраженную противовирусную активность в высоких концентрациях, т.е. не проявляют селективного действия на репродукцию данных вирусов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения № 075-15-2021-689 от 01.09.2021 г. и оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН, функционирующего при поддержке государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mahfouz N., Abi Ghaida F., El Hajj Z. et al. // ChemistrySelect. 2022. V. 7. № 21. P. e202200770. <https://doi.org/10.1002/slct.202200770>
2. Sivaev I.B., Prikaznov A.V., Naoufal D. // Collect. Czech. Chem. Commun. 2010. V.75. № 11. P. 1149. <https://doi.org/10.1135/cccc2010054>

3. *Sivaev I.B., Bregadze V.I., Sjöberg S.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 2002. V. 67. № 6. P. 679. <https://doi.org/10.1135/cccc20020679>
4. *Матвеев Е.Ю., Кубасов А.С., Разгоняева Г.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2015. Т. 60. № 7. С. 858.
5. *Нелюбин А.В., Клюкин И.Н., Жданов А.П. и др.* // Журн. неорган. химии. 2021. Т. 66. № 2. С. 134.
6. *Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Zhdanov A.P. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 14. P. 1750. <https://doi.org/10.1134/S0036023619140043>
7. *Zhizhin K.Y., Zhdanov A.P., Kuznetsov N.T.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2010. V. 55. № 14. P. 2089. <https://doi.org/10.1134/S0036023610140019>
8. *Акимов С.С., Матвеев Е.Ю., Разгоняева Г.А. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 2. С. 364.
9. *Klyukin I.N., Zhdanov A.P., Matveev E.Yu. et al.* // Inorg. Chem. Commun. 2014. V. 50. P. 28. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2014.10.008>
10. *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>
11. *Клюкин И.Н., Воинова В.В., Селиванов Н.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2018. Т. 63. № 12. С. 1536.
12. *Нелюбин А.В., Соколов М.С., Селиванов Н.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. № 11. С. 1562.
13. *Нелюбин А.В., Селиванов Н.А., Клюкин И.Н. и др.* // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 66. № 9. С. 1297.
14. *Kubasov A.S., Turishev E.S., Polyakova I.N. et al.* // J. Organomet. Chem. 2017. V. 828. P. 106. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.11.035>
15. *Голубев А.В., Кубасов А.С., Турьшев Е.С. и др.* // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65. № 9. С. 1198.
16. *Kubasov A.S., Matveev E.Y., Turyshev E.S. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2018. V. 477. P. 277. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.03.013>
17. *Zhdanov A.P., Klyukin I.N., Bykov A.Y. et al.* // Polyhedron. 2017. V. 123. P. 176. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.11.035>
18. *Кубасов А.С., Матвеев Е.Ю., Турьшев Е.С. и др.* // Докл. АН. 2017. Т. 477. № 3. С. 307.
19. *Stogniy M.Y., Erokhina S.A., Sivaev I.B. et al.* // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2019. P. 983. <https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1631312>
20. *Laskova J., Ananiev I., Kosenko I. et al.* // Dalton Trans. 2022. V. 51. № 8. P. 3051. <https://doi.org/10.1039/D1DT04174F>
21. *Матвеев Е.Ю., Левицкая В.Я., Новиков С.С. и др.* // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. № 12. С. 1717.
22. *Semioshkin A.A., Sivaev I.B., Bregadze V.I.* // Dalton Trans. 2008. V. 8. P. 977. <https://doi.org/10.1039/B715363E>
23. *Orlova A.V., Kondakov N.N., Kimel B.G. et al.* // Appl. Organomet. Chem. 2007. V. 21. № 2. P. 98. <https://doi.org/10.1002/aoc.1151>
24. *Матвеев Е.Ю., Акимов С.С., Кубасов А.С. и др.* // Журн. неорган. химии. 2017. Т. 62. № 6. С. 827.
25. *Матвеев Е.Ю., Лимарев И.П., Ничуговский А.И. и др.* // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 8. С. 811. [*Matveev E.Y., Limarev I.P., Nichugovskii A.I. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 8. P. 977. <https://doi.org/10.1134/S0036023619080084>]
26. *Кубасов А.С., Матвеев Е.Ю., Ретивов В.М. и др.* // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 1. С. 187.
27. *Grin M.A., Semioshkin A.A., Titeev R.A. et al.* // Mendeleev Commun. 2007. V. 17. P. 14. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.01.005>
28. *Матвеев Е.Ю., Новиков С.С., Левицкая В.Я. и др.* // Тонкие химические технологии. 2022. Т. 17. № 5. С. 427.
29. *Kikuchi S., Kanoh D., Sato S. et al.* // J. Controlled Release. 2016. V. 237. P. 160. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.07.017>
30. *Laskova J., Kozlova A., Ananyev I. et al.* // J. Organomet. Chem. 2017. V. 834. P. 64. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.02.009>
31. *Serdyukov A., Kosenko I., Druzina A. et al.* // J. Organomet. Chem. 2021. V. 946. P. 121905. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.121905>
32. *Imperio D., Muz B., Azab A.K. et al.* // Eur. J. Org. Chem. 2019. V. 2019. № 43. P. 7228. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901412>
33. *Sivaev I.B.* // Chem. Heterocycl. Comp. 2017. V. 53. P. 638. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2106-9>
34. *Zhenguo Huang, Suning Wang, Rian D. Dewhurst et al.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. V. 59. P. 8800. <https://doi.org/10.1002/anie.201911108>
35. *Zhang Z., Zhao Z., Wang B., Zhang J.* // Green Energy & Environment. 2021. V. 6. № 6. P. 794. <https://doi.org/10.1016/j.gee.2020.12.002>
36. *Ali F., Hosmane N., Zhu Y.* // Molecules. 2020. V. 25. № 4. P. 828. <https://doi.org/10.3390/molecules25040828>
37. *Hu K. et al.* // Coord. Chem. Rev. 2020. V. 405. P. 213139.
38. *Zharkov D.O., Yudkina A.V., Riesebeck T. et al.* // Am. J. Cancer Research. 2021. V. 11. № 10. P. 4668.
39. *Малинина Е.А., Гоева Л.В., Бузанов Г.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 11. С. 1136.
40. *Малинина Е.А., Гоева Л.В., Бузанов Г.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65. № 1. С. 124.
41. *Avdeeva V.V., Malinina E.A., Kuznetsov N.T.* // Coord. Chem. Rev. 2022. V. 469. P. 214636. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214636>
42. *Matveev E.Yu., Avdeeva V.V., Zhizhin K.Yu. et al.* // Inorganics. 2022. V. 10. P. 298. <https://doi.org/10.3390/inorganics10120238>
43. *Zhao X., Yang Z., Chen H. et al.* // Coord. Chem. Rev. 2021. V. 444. P. 214042. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214042>
44. *Авдеева В.В., Гараев Т.М., Малинина Е.А. и др.* // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. № 1. С. 33.
45. *Cebula J., Fink K., Boratyński J. et al.* // Coord. Chem. Rev. 2023. V. 477. P. 214940. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214940>
46. *Fink K., Uchman M.* // Coord. Chem. Rev. 2021. V. 431. P. 213684. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213684>
47. *Kaniowski D., Kuli K., Suwar J. et al.* // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 20. P. 12190. <https://doi.org/10.3390/ijms232012190>

48. Жижин К.Ю., Мустяца В.Н., Малинина Е.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2004. Т. 49. № 2. С. 221.
49. Akimov S.S., Matveev E.Y., Kubasov A.S. et al. // Russ. Chem. Bull. 2013. V. 62. № 6. P. 1417. <https://doi.org/10.1007/s11172-013-0204-0>
50. Matveev E.Y., Razgonyayeva G.A., Mustyatsa V.N. et al. // Russ. Chem. Bull. 2010. V.59. № 3. P. 556. <https://doi.org/10.1007/s11172-010-0125-0>
51. Органикум. В 2-х т. Пер. с нем. Т. 1. М.: Мир, 1992.
52. Лебедева В.В., Федякина И.Т., Латышев О.Е. и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20. № 3. С. 83. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-83-90>
53. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P. et al. // Pharmaceutical Chem. J. 2012. V. 46. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0723-2>
54. WHO, International Laboratory For Biological Standards, Copenhagen, Denmark: Second International Standard for Rabies Immunoglobulin. 30 IU/ml of Rabies Antibodies in the amp (OIE).
55. De Cesco S., Kurian J., Dufresne C. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 138. P. 96. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.019>
56. Guterman L. // Chem. Eng. News. 2011. V. 89. № 36. P. 19.