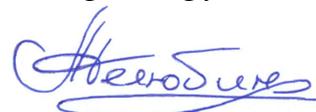


Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей и неорганической химии им Н.С. Курнакова
Российской академии наук
(ИОНХ РАН)

На правах рукописи



НЕЛЮБИН АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ КЛОЗО-ДОДЕКАБОРАТНОГО АНИОНА С
ЭКЗО-ПОЛИЭДРИЧЕСКИМИ НИТРИЛИЕВЫМИ
ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ**

1.4.1 — Неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Лаборатории химии легких элементов и кластеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН)

Научный руководитель: **Жижин Константин Юрьевич**
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, главный научный сотрудник Лаборатории химии лёгких элементов и кластеров ФГБУН Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук

Жданов Андрей Петрович
кандидат химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории химии лёгких элементов и кластеров ФГБУН Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук

Официальные оппоненты: **Болотин Дмитрий Сергеевич**, доктор химических наук, профессор кафедры физической органической химии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный университет"

Абрамов Павел Александрович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории синтеза комплексных соединений ФГБУН Института неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева"

Защита диссертации состоится «16» ноября 2022 г. в 11.00 на заседании диссертационного совета 01.4.001.91 в конференц-зале ИОНХ РАН по адресу: г. Москва, Ленинский проспект, д. 31.

С диссертацией можно ознакомиться у Ученого секретаря ИОНХ РАН (Ленинский проспект, д. 31) и на сайте ИОНХ РАН: <http://www.igic.ras.ru/>.

Автореферат разослан «14» октября 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Бузанов Г.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. *Клозо-боратные* анионы $[B_nH_n]^{2-}$ ($n= 10, 12$) являются одними из наиболее интересных представителей кластерных структур бора. Важнейшей особенностью, обуславливающий широкий спектр их свойств, является их пространственно-ароматический характер. Структурные особенности и химическое поведение данных веществ позволяет им прочно занять свое место на стыке неорганической, элементарорганической и органической химии. Они используются для синтеза новых лигандов в химии координационных соединений, в качестве катализаторов, твердых электролитов, высокоэнергичных веществ, но главной областью применения производных кластерных анионов бора в настоящее время является ^{10}B -НЗТ. Производное *клозо-додекаборатного* аниона $Na_2[B_{12}H_{11}SH]$ (борокапнат натрия, меркаптододекаборат натрия, BSH) используется в клинических исследованиях борнейтронозахватной (БНЗТ) терапии, в качестве препарата сравнения. Главными недостатками данного соединения является достаточно высокая токсичность и малая селективность накопления в опухолевых клетках, что ограничивает его применение несмотря на значительное количество атомов бора в его молекуле.

Для повышения селективности доставки и снижения токсичности агентов для БНЗТ необходимо создание новых препаратов с заданными свойствами. Для решения данной проблемы необходима разработка современных и простых методов функционализации *клозо-додекаборатного* аниона, в том числе протекающих в мягких условиях и позволяющих вводить лабильные биологически активные векторные группы без образования побочных продуктов и разрушения их структуры.

На примере *клозо-декаборатного* аниона было показано, что процесс нуклеофильного присоединения к нитрильным производным позволяет получать конъюгаты кластерных анионов бора с большим числом различных

классов соединений. Данные реакции протекают в мягких условиях и характеризуются простотой синтетических операций.

До недавнего времени считалось, что нитрильные производные *клозо*-додекаборатного аниона не могут быть выделены в свободном виде из-за их высокой реакционной способности.

Сравнение реакционной способности нитрильных производных *клозо*-декаборатного аниона и бис(1,2-дикарболлида)кобальта показывает, что данные производные достаточно устойчивы по отношению к процессам гидролиза. Можно сделать вывод, что для получения аналогичных производных *клозо*-додекаборатного аниона ключевую роль играет правильный выбор условий проведения реакции и выбор электрофильного индуктора.

Цель работы – разработка методов синтеза замещенных производных *клозо*-додекаборатного аниона с *экзо*-полиэдрическими нитрильными заместителями, а также создание и реализация подходов к их дальнейшей модификации.

В задачи работы входили:

- разработка методов синтеза нитрильных производных *клозо*-додекаборатного аниона вида $[B_{12}H_{11}N\equiv CR]^-$; (R= Me, Et, ⁿPr, ⁱPr)
- изучение процессов нуклеофильного присоединения *N*-нуклеофилов к активированной нитрильной группе, в том числе при использовании первичных, вторичных аминов, аминокислот и их сложных эфиров;
- исследование реакций присоединения *O*-нуклеофилов к кратной связи нитрильных производных на примере воды, спиртов и фенолов;
- изучение процессов взаимодействия нитрильных производных с различными типами *C*-нуклеофилов;
- исследование процессов восстановления нитрильных производных.

Научная новизна работы. Впервые предложены методы получения производных *клозо*-додекаборатного аниона $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ с *экзо*-полиэдрическими нитрильными заместителями $[B_{12}H_{11}N\equiv CR]^-$; (R= Me, Et,

ⁿPr, ⁱPr) в индивидуальном виде. Изучена реакционная способность данных соединений в условиях реакций нуклеофильного присоединения *N*-, *O*-, *C*-нуклеофилов к связи C≡N нитрилиевого заместителя. Выявлена стерео- и региоселективность процессов нуклеофильного присоединения. Получен ряд борилированных амидинов на основе биологически активных соединений, таких как аминокислоты и олигопептиды. Проведен сравнительный анализ реакционной способности полученных нитрилиевых производных с аналогичными функциональными производными других кластерных анионов бора, выявлен ряд отличительных особенностей и ограничений. Получено более 80 новых соединений имидольного, имидатного, амидинового, амидного и иминного типа. Для 23 соединений установлена кристаллическая структура методом РСА монокристаллов. Для ряда синтезированных производных изучена первичная биологическая активность методами *MTT* и связывания с белками плазмы.

Практическая значимость. Разработаны методы получения перспективных предшественников для создания борсодержащих соединений с потенциальной фармакологической активностью – нитрилиевых производных *клозо*-додекаборатного аниона [B₁₂H₁₁NCR]⁻ (R= Me, Et, ⁿPr, ⁱPr) в препаративно значимых количествах. Показано что данные реакции протекают в мягких условиях, с высокими выходами и характеризуются простотой синтетических операций.

Создана и реализована группа новых подходов для направленного синтеза производных *клозо*-додекаборатного аниона с заданными свойствами, включающая ряд регио- и стереоселективных процессов. Методами *MTT* и связывания с белками плазмы было установлено, что изученные соединения проявляют меньшую цитотоксичность, чем используемые в клинической практике препараты сравнения, а также демонстрируют селективное поглощение опухолевыми клетками и таким образом являются перспективными для дальнейших исследований в качестве агентов для БНЗТ.

На защиту выносятся следующие положения:

- новые методы получения производных *клозо*-додекаборатного аниона с экзо-полиэдрическими нитрилевыми заместителями;
- новые методы синтеза борилированных амидинов на основе взаимодействия нитрилевых производных *клозо*-додекаборатного аниона с первичными и вторичными аминами. Получение борилированных амидинов методами пептидного синтеза.
- новые методы синтеза борилированных имидатов, иминов, и амидов на основе присоединения *O*-нуклеофилов к нитрилевым производным *клозо*-додекаборатного аниона;
- взаимодействие нитрилевых производных аниона $[B_{12}H_{11}NCR]^-$ ($R = Me, Et, ^nPr, ^iPr$) с *C*-нуклеофилами на примере илидов фосфора и карбанионов, как новый синтетический путь получения борилированных иминов;
- разработка селективных методов получения моноалкиламмоний-*клозо*-додекаборатов и аммоний-*клозо*-додекаборатного аниона путем восстановления нитрилевых производных *клозо*-додекаборатного аниона.

Личный вклад автора состоял в выполнении всего объема экспериментальной работы, а также в участии в постановке основных задач исследования, анализе и интерпретации полученных данных.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на российских и международных конференциях: IX конференция молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2019; X конференция молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2020; XI конференция молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2021; V Молодежная школа-конференция Физико-химические методы в химии координационных соединений, Туапсе 2021; XII конференция молодых ученых по общей и неорганической химии, Москва, 2022.

Публикации. Основные материалы диссертации представлены в 4 статьях и 4 тезисах докладов на вышеуказанных научных конференциях.

Благодарности. Результаты в части синтеза замещенных амидин-*клозо*-додекаборатов получены при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Соглашение №075-15-2020-792, уникальный идентификатор контракта RF----190220X0031.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературных данных, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем работы составляет 157 страниц и включает 36 рисунков и 3 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложена актуальность темы исследования, современное состояние проблемы. Сформулированы цели и задачи работы.

Глава 1 (Литературный обзор). В главе содержится анализ и обобщение литературных данных по темам: «Процессы получения замещенных производных *клозо*-додекаборатного аниона», «Процессы функционализации координированных нитрилов», в т.ч. «Координационные соединения переходных металлов с органическими нитрилами» и «Синтез и реакционная способность нитрилиевых производных кластерных анионов бора». В заключении к литературному обзору проводится обоснование целей и задач диссертационной работы.

Глава 2. (Экспериментальная часть). В данной главе приводятся описания методов получения и очистки исходных соединений, методик проведения физико-химического анализа. Описываются методы получения нитрилиевых производных *клозо*-додекаборатного аниона, а также замещенных *клозо*-додекаборатов амидинового, имидатного, иминольного, амидного и аммониевого типов, в том числе в водорастворимой форме. Для каждого полученного производного приводятся данные ^{11}B - $\{^1\text{H}\}$, ^1H , ^{13}C -

{¹H}, ЯМР, ИК-спектроскопии, ESI-HR масс-спектрометрии и результаты элементного анализа.

Глава 3. (Обсуждение результатов). Основной целью работы было создание методологии получения производных *клозо*-додекаборатного аниона с *экзо*-полиэдрическими нитрилевыми заместителями и изучение их реакционной способности. Первым этапом стала разработка подходов к синтезу нитрилевых производных *клозо*-додекаборатного аниона и оптимизация процесса их получения в препаративных количествах. Вторым этапом работы являлось изучение реакций присоединения *N*-, *O*-, *C*-нуклеофилов к анионам $[B_{12}H_{11}NCR]^-$ ($R = Me, Et, {}^nPr, {}^iPr$), а также процессов восстановления кратной связи азот-углерод нитрилевого заместителя.

3.1 Синтез нитрилевых производных *клозо*-додекаборатного аниона

Реакция образования нитрилевых производных протекает по механизму электрофильно-индуцируемого нуклеофильного замещения (EINS). Одним из важнейших факторов, влияющим на выход целевых продуктов, является правильный выбор электрофильного индуктора.

Начальным этапом разработки методов синтеза нитрилевых производных *клозо*-додекаборатного аниона стал подбор наиболее подходящего электрофильного индуктора. В качестве индукторов были исследованы органические и сульфокислоты: уксусная, муравьиная, трифторуксусная, трифторметансульфоновая, *пара*-толуолсульфоновая и кислоты Льюиса: безводный хлорид железа (III), безводный хлорид алюминия, эфират трехфтористого бора. При использовании в качестве индукторов кислот Льюиса происходит процесс замещения и образования нитрилевых производных, однако они претерпевают дальнейшие превращения, и целевой продукт не может быть выделен в препаративно значимых количествах. При использовании в качестве индукторов органических кислот Бренстеда образуется смесь продуктов: продукт присоединения кислоты общего вида $[B_{12}H_{11}OC(O)R]^{2-}$ и целевого нитрилевого производного. Наименьшее количество побочных продуктов

образуется при использовании в качестве индуктора трифторуксусной кислоты. Было установлено, что данная реакция чувствительна к чистоте используемой трифторуксусной кислоты, и для повышения выхода целевых продуктов необходимо использование свежеперегнанной кислоты.

Вторым этапом работы стало исследование влияния условий проведения реакции на выход целевых продуктов. При проведении реакции при температуре ниже 100 °С нитрильные производные не образуются. При температуре реакции выше 130 °С процесс образования целевых нитрильных производных протекает с заметной скоростью и высоким выходом.

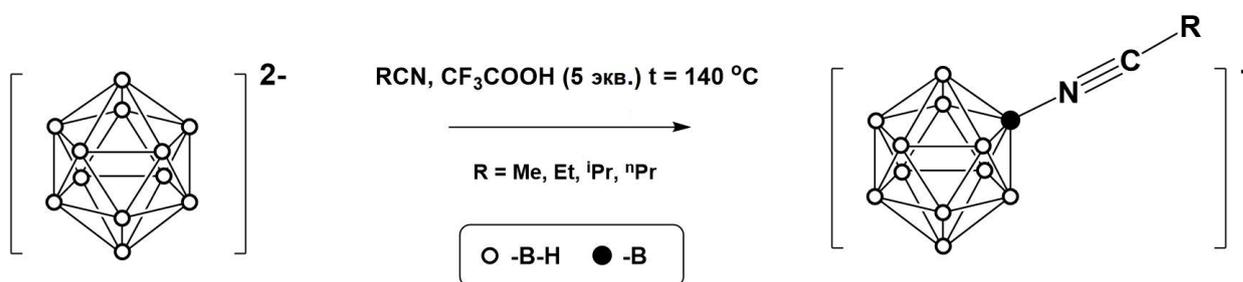
Другим важным параметром процесса является время осуществления реакции. По данным $^{11}\text{B}\{-\text{N}\}$ ЯМР спектроскопии было установлено, что при температуре реакции выше 140 °С полная конверсия исходного *клозо*-додекаборатного аниона происходит за полчаса. На время, требующееся для полного завершения реакции, оказывает влияние также природа катиона. При использовании крупных органических катионов, таких как *n*-тетрабутиламмониевый и тетрафенилфосфониевый катионы, время протекания процесса определяется только скоростью реакции замещения *экзо*-полиэдрического атома водорода. В случае калиевой или тетраметиламмониевой соли *клозо*-додекаборатного аниона процесс протекает в несколько раз дольше и лимитируется растворимостью исходной соли и образующегося нитрильного производного в используемом растворителе.

На состав продуктов влияет также растворитель. Исходные соли *клозо*-додекаборатного аниона и получаемые нитрильные производные плохо растворимы в малополярных органических растворителях, таких как толуол или гексан, что делает невозможным их использование для проведения реакции. Для проведения реакции не подходят амидные, эфирные, спиртовые растворители, такие как тетрагидрофуран, диметилформамид, этанол, которые в присутствии трифторуксусной кислоты могут участвовать в

конкурентных реакциях с *клозо*-додекаборатным анионом с образованием производных с *экзо*-полиэдрической связью В-О. При проведении реакции в галогенированных органических растворителях, таких как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, наблюдается преимущественное образование хлорзамещенных продуктов.

Таким образом, для получения нитрилиевых производных *клозо*-додекаборатного аниона возможно использование только нитрилов, которые выступают одновременно в качестве растворителя и реагента.

Реакция протекает по схеме:



Природа используемого нитрила оказывает существенное влияние на процесс образования целевых нитрилиевых производных. Алифатические нитрилы с неразветвленными заместителями, такие как ацетонитрил, пропионитрил, *n*-бутиронитрил, образуют целевые продукты с высокими выходами (свыше 70%). Нитрилы с разветвленными алифатическими заместителями аналогично проявляют умеренно-высокую реакционную способность, и целевые продукты могут быть получены с высокими выходами. На примере пивалонитрила было показано, что стерически затрудненные нитрилы могут вступать в реакцию с *клозо*-додекаборатным анионом, однако конечный продукт является неустойчивым и легко гидролизуется до аммоний-*клозо*-додекабората $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{NH}_3]^{-}$. По данным ^{11}B ЯМР спектроскопии было установлено, что бензонитрил также вступает в реакцию, однако кроме целевого нитрилиевого производного наблюдалось образование большого количества побочных продуктов. На данный момент продукт не удалось выделить в индивидуальном виде даже с применением ВЭЖХ методов.

Полноту протекания реакции контролировали с помощью $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектроскопии. В спектрах полученных нитрильных производных наблюдается два сигнала: сигнал от замещенного атома бора в области 12,0...-12,5 м.д. и от незамещенных атомов бора В (2-12) в области -15,0...-15,2 м.д. Спектры полученных соединений не зависят от природы катиона, но дают информацию о составе полученных продуктов.

Синтезированные нитрильные производные были охарактеризованы методами ^1H и $^{13}\text{C}\{-\text{H}\}$ - ЯМР и ИК спектроскопии, а также ESI-HR масс-спектрометрии. В ^1H ЯМР спектрах наблюдаются сигналы от катионной части и сигналы от протонов нитрильных заместителей. В спектрах $^{13}\text{C}\{-\text{H}\}$ ЯМР наблюдаются сигналы от используемого противоиона и сигналы атомов углерода нитрильного заместителя. Сигнал от атомов углерода нитрильной группы лежит в диапазоне 114...108 м.д.

В ИК-спектрах полученных нитрильных производных наблюдается две наиболее характерные полосы поглощения: в области 2500 см^{-1} $\nu(\text{B-H})$ и 2352 см^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$).

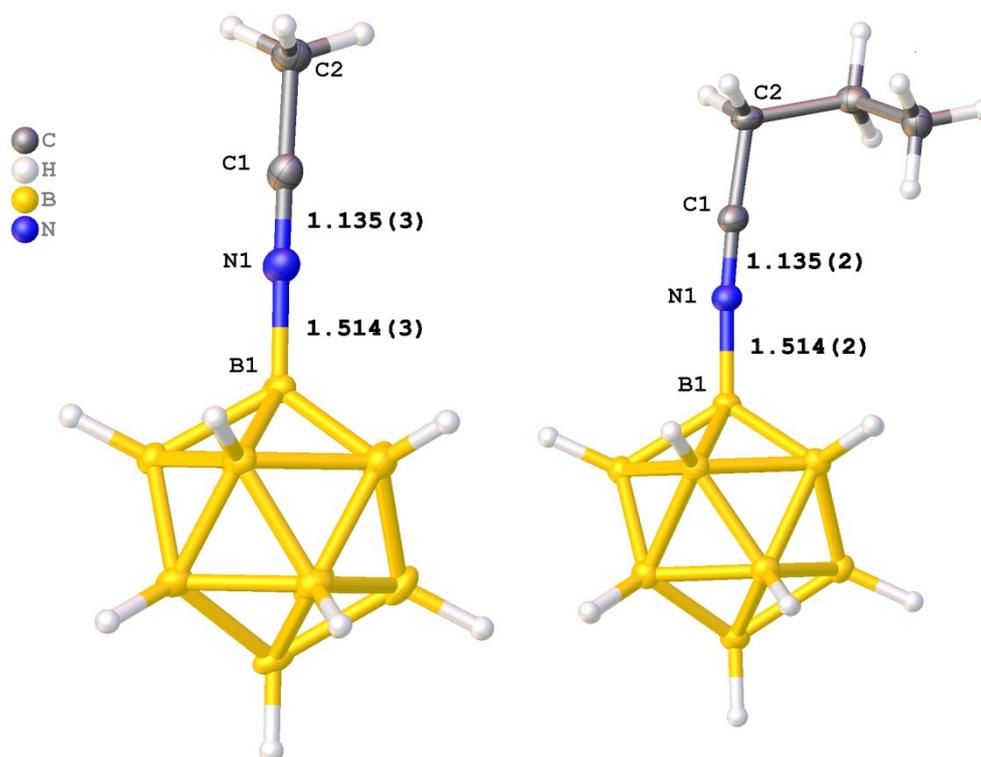


Рисунок 1 – Строение анионов $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{NCCH}_3]^-$,

$[B_{12}H_{11}NC^nC_3H_7]^-$ по данным РСА

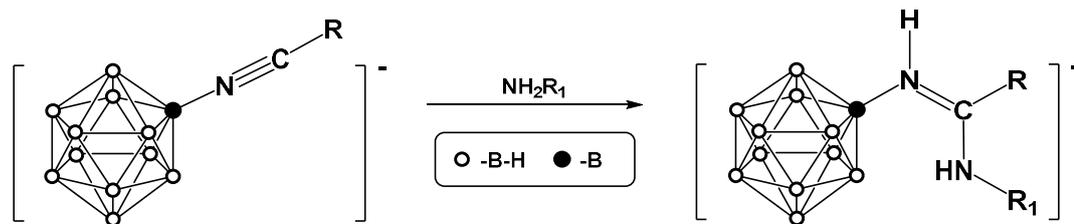
Строение ряда производных было изучено методом РСА (рисунок 1). Нитрильный фрагмент во всех изученных соединениях имеет конфигурацию близкую к линейной: угол В(1)-N(1)-С(1) лежит в диапазоне 1,5-6,0°. Длина связей В(1)-N(1) лежит в диапазоне 1,514 Å и незначительно отличается от длин связей в продуктах присоединения. Длины связей N(1)≡C(1) составляют порядка 1,135 Å, что характерно для тройной связи в нитрилах

Таким образом, в ходе первого этапа был разработан и оптимизирован метод получения нитрильных производных *клозо*-додекаборатного аниона. Было показано, что на состав получаемых продуктов оказывает значительное влияние температура процесса, природа используемых растворителей и электрофильных индукторов.

3.2 Изучение реакционной способности нитрильных производных по отношению к N-нуклеофилами

Известно, что нитрильные производные *клозо*-додекаборатного аниона проявляют высокую реакционную способность по отношению к аминам, поэтому на следующем этапе были изучены процессы присоединения первичных и вторичных аминов к нитрильным производным *клозо*-додекаборатного-аниона.

Для исследования влияния природы аминов на процесс реакции присоединения были выбраны амины различной структуры. Начальным этапом исследования стало изучение реакций присоединения первичных аминов к нитрильным производным *клозо*-додекаборатного аниона. Реакция присоединения первичных аминов протекает по следующей схеме:



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, {}^n\text{C}_3\text{H}_9, {}^i\text{C}_3\text{H}_9$

$R_1 = \text{H}, \text{CH}_3, {}^i\text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, {}^n\text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_{11}, \text{CH}(\text{R}_3)\text{COOH}, \text{CH}_2\text{COOEt}$

$R_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{COOH}, \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$

Было установлено, что процесс присоединения аминов к нитрильным производным *клозо*-додекаборатного аниона легко протекает при комнатной температуре в среде органических растворителей, таких как ацетонитрил, дихлорметан или ТГФ.

При взаимодействии нитрильных производных *клозо*-додекаборатного аниона с бифункциональным нуклеофилом – моноэтаноламином, электрофильная атака нитрильной группы осуществляется только по аминогруппе, о чем свидетельствуют ИК и ${}^1\text{H}$ ЯМР спектры. Таким образом, на примере взаимодействия бифункциональных нуклеофилов и процесса получения производных аминокислот, при котором в реакционной массе присутствует значительное количество *O*-нуклеофилов, было показано, что основное влияние на состав конечных продуктов оказывает нуклеофильность реакционного центра.

Полноту реакции контролировали с помощью ${}^{11}\text{B}\{-\text{H}\}$ ЯМР спектроскопии. В спектрах полученных амидинов сигнал от замещенного атома бора смещается в область слабого поля и наблюдается в области -6,3...-7,3 м.д.

При превращении нитрильной группы в амидиновую тройная связь $\text{C}\equiv\text{N}$ превращается в двойную связь $\text{C}=\text{N}$. Этот процесс легко контролировать по ИК-спектрам. Сигнал от сильных полос колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ наблюдается в диапазоне 1660–1640 cm^{-1} . Данные рентгеновской кристаллографии позволили получить дополнительную информацию о строении полученных амидинов. Установлено, что процесс нуклеофильного присоединения первичных аминов происходит стереоселективно и приводит

к образованию продуктов с *Z*-конфигурацией заместителей при двойной связи (рисунок 2). Данное явление обусловлено наличием внутримолекулярного протон-гидридного взаимодействия.

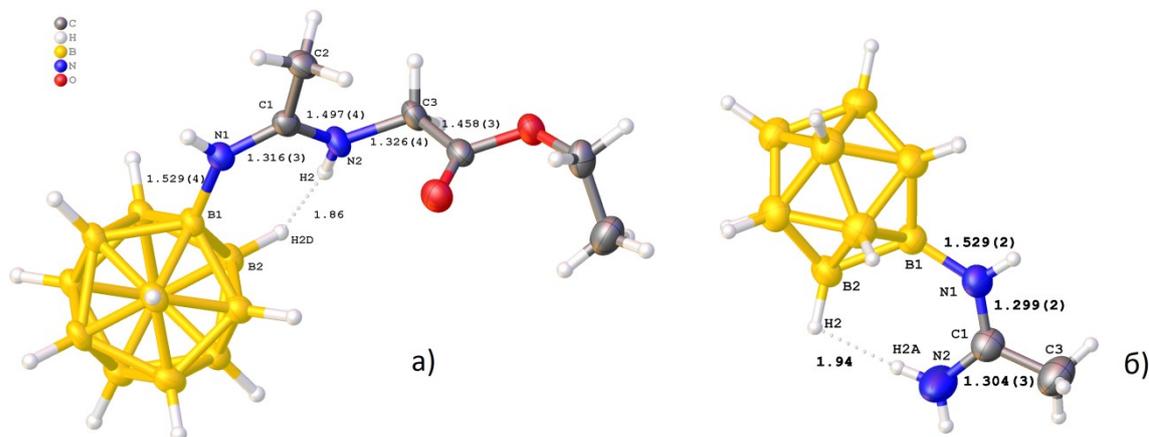
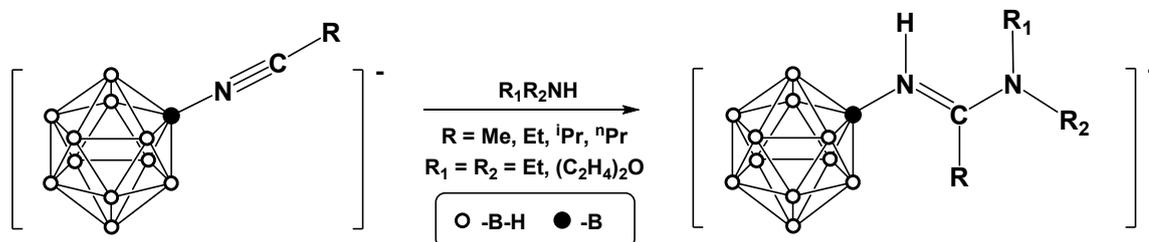


Рисунок 2 – Строение анионов $[B_{12}H_{11}\{Z-NHC(NHCH_2COOC_2H_5)CH_3\}]^-$ (а), $[B_{12}H_{11}\{Z-NHC(NH_2)CH_3\}]^-$ (б) по данным РСА

Процесс образования дизамещенных амидинов протекает аналогично процессу присоединения первичных аминов.



Как и в случае реакции с первичными аминами, на процесс присоединения вторичных аминов к нитрилевым производным *клозо*-додекаборатного аниона влияет нуклеофильность используемых реагентов. Было установлено, что реакция с алифатическими вторичными аминами протекает при комнатной температуре, а дифениламин не вступает в реакцию с нитрилевыми производными даже при повышенных температурах.

В 1H и $^{13}C\{-H\}$ ЯМР спектрах дизамещенных амидинов, записанных при комнатной температуре, наблюдаются динамические эффекты, связанные с наличием сопряжения в амидиновой системе и, как следствие, затрудненного вращения вокруг связи $(N)C-NR_1R_2$. В 1H ЯМР спектрах этот

эффект проявляется либо в виде уширения и потери мультиплетности сигнала протонов, связанных с α -атомом углерода аминного заместителя, либо в сохранении формы правильного мультиплета, но с проявлением в виде двух сигналов от метиленовых протонов неэквивалентных заместителей. В ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектрах данный эффект приводит к появлению двух существенно уширенных сигналов от неэквивалентных α -атомов углерода в аминном остатке.

Структура ряда амидинов дополнительно установлена методами РСА (рисунок 3). В отличие от монозамещенных амидинов, процесс присоединения вторичных аминов протекает с образованием *E*-изомеров в связи с отсутствием протонов, участвующих во внутримолекулярном протон-гидридном взаимодействии.

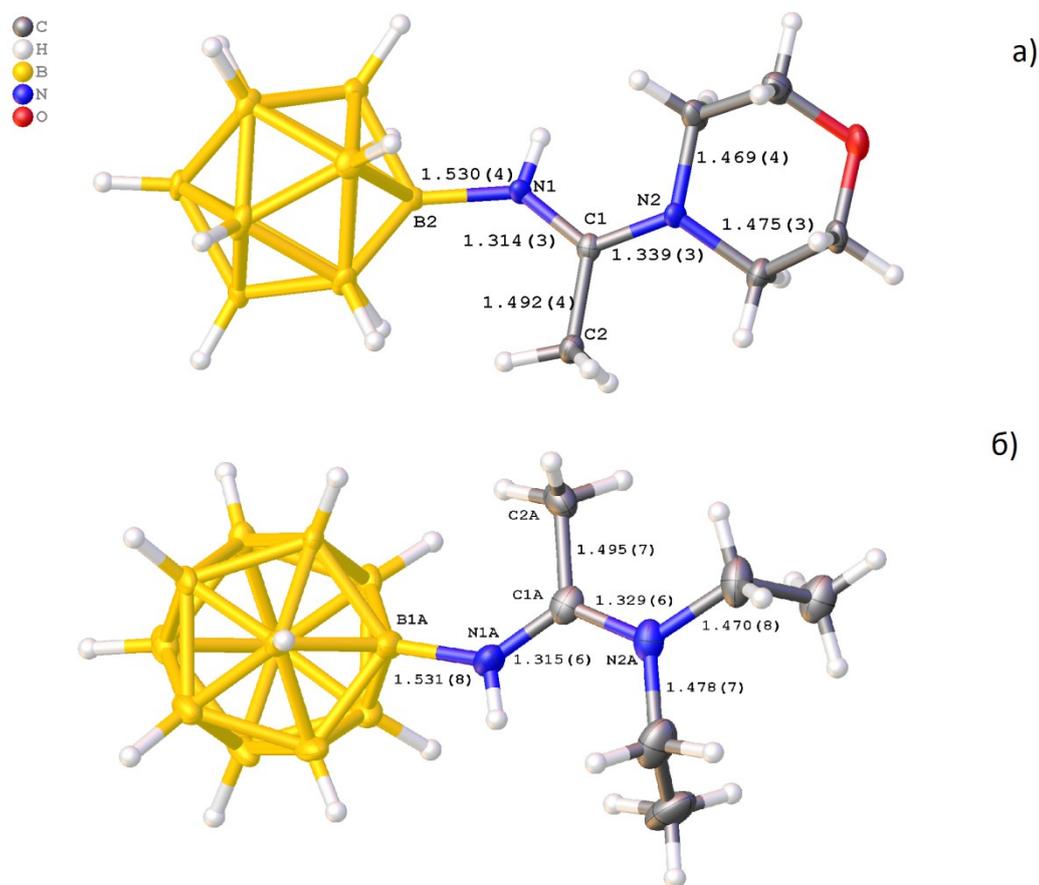
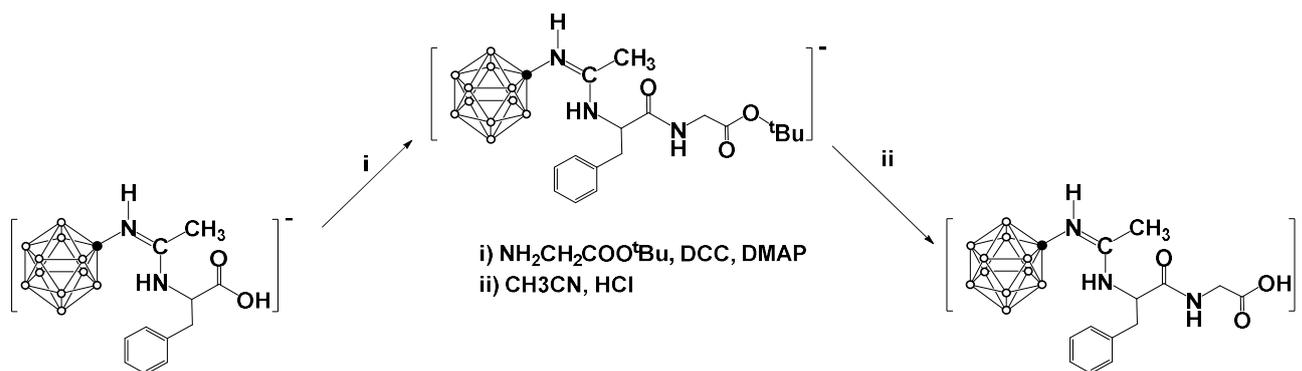


Рисунок 3 – Строение анионов $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\{\text{E-NHC}(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{O})\text{CH}_3\}]^-$ (а), $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\{\text{E-NHC}(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)\text{CH}_3\}]^-$ (б) по данным РСА

Отдельно следует выделить процесс присоединения свободных аминокислот к нитрилевым производным *клозо*-додекаборатного аниона. Поскольку соли нитрилевых производных с органическими катионами плохо растворимы в воде, а аминокислоты не растворимы в органических растворителях, для получения амидинов на основе аминокислот был предложен альтернативный подход. Реакции присоединения аминокислот на примере глицина, фенилаланина, серина, глутаминовой кислоты проводили при кипячении в водно-спиртовом растворе с добавлением каталитических количеств карбоната натрия. В отличие от нитрилевых производных *клозо*-додекаборатного аниона, присутствие большого избытка воды и этилового спирта не приводит к образованию побочных продуктов гидролиза, и целевые продукты присоединения аминокислот могут быть легко выделены в индивидуальном виде.

Альтернативным подходом к получению борилированных производных природных аминокислот является взаимодействие нитрилевых производных со сложными эфирами аминокислот и их последующим селективным деблокированием. Продуктом гидролиза *трет*-бутиловых эфиров является относительно стабильный третичный карбокатион который взаимодействует с кластерным остовом, что приводит к образованию смеси неидентифицированных продуктов. Процесс гидролиза метиловых эфиров в мягких условиях протекает с образованием незначительных количеств побочных продуктов, которые могут быть легко удалены на этапе выделения целевых продуктов.

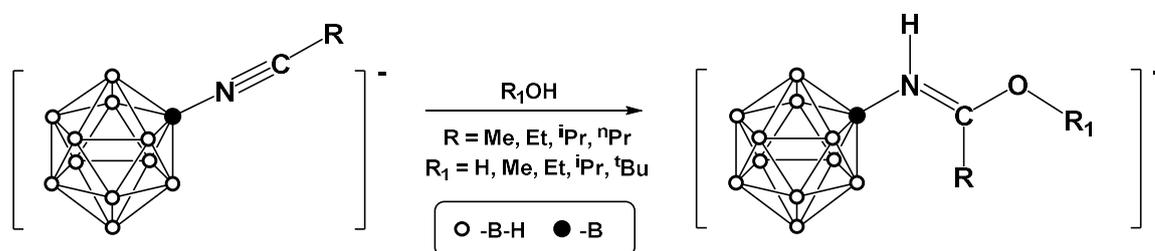
В ходе работы была изучена реакционная способность производных *клозо*-додекаборатного аниона в условиях реакций пептидного синтеза.



Для получения борилированных дипептидов был использован стандартный подход с использованием в качестве сшивающего реагента дициклогексилкарбодиимида в присутствии диметиламинопиридина. Использование в качестве аминокомпоненты *tert*-бутилового эфира глицина показало, что процесс гидролиза *tert*-бутилового эфира, находящегося на большем расстоянии от кластера в водно-органическом растворе протекает без образования побочных продуктов. Было установлено, что конъюгаты нитрильных производных *closo*-додекаборатного аниона и свободных аминокислот могут выступать в качестве карбоксильной компоненты для получения борилированных пептидов по Fmoc-протоколу.

3.3 Взаимодействие с *O*-нуклеофилами

На следующем этапе работы была изучена реакционная способность нитрильных производных по отношению к спиртам. Процесс образования замещенных имидатов протекает по следующей схеме:



Было установлено, что на процесс протекания реакции существенно влияет нуклеофильность используемых реагентов. Реакционная способность спиртов в условиях данной реакции уменьшается в ряду $\text{RCH}_2\text{OH} > \text{R}_2\text{CHOH} > \text{R}_3\text{COH} > \text{ArOH}$. Реакция с первичными спиртами

протекает при кипячении нитрилевого производного в растворе соответствующего спирта. Реакция с вторичными и третичными спиртами требует добавления каталитических количеств оснований для повышения скорости реакции. Фенолы не вступают в реакцию нуклеофильного присоединения даже при длительном нагревании свыше 140 °С. Важную роль в процессе присоединения вторичных и третичных спиртов оказывает природа основания. Подбор условий проведения процесса показал, что при использовании даже каталитических количеств сильных оснований, таких как гидрид натрия или алкоголяты соответствующих спиртов, происходит разрушение нитрилевого заместителя и образование аммонио-квозо-додекабората $[B_{12}H_{11}NH_3]^-$. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании в качестве основания безводного ацетата натрия.

Структура ряда синтезированных продуктов дополнительно установлена методами РСА (рисунок 4). Аналогично процессу присоединения вторичных аминов, полученные имидаты существуют в виде *E*-изомеров.

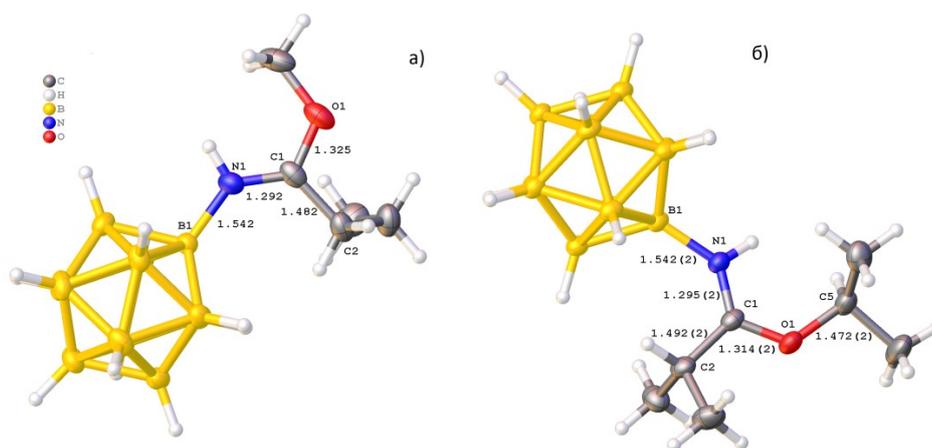
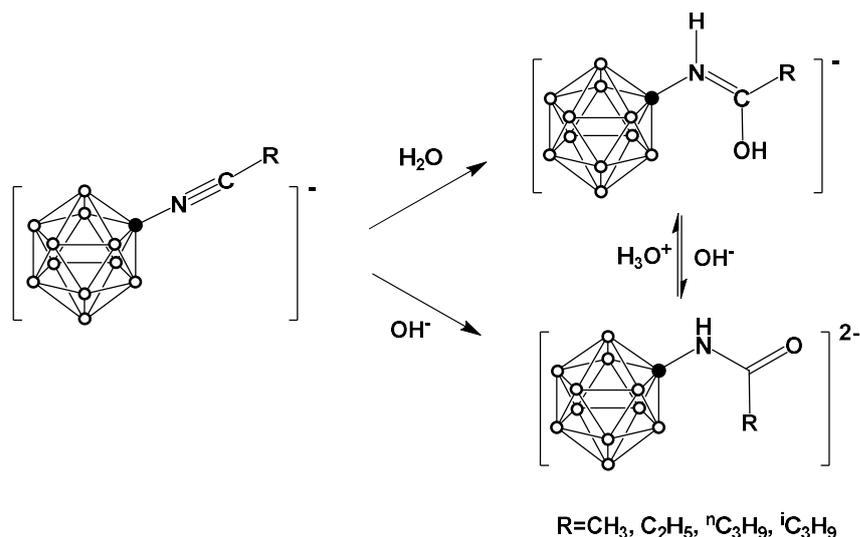


Рисунок 4 – Строение анионов $[B_{12}H_{11}\{E-NHC(OCH_3)CH_3\}]^-$ (а), $[B_{12}H_{11}\{E-NHC(OC_3H_7)C_3H_7\}]^-$ (б), по данным РСА

Гидролиз нитрилевых производных протекает с заметной скоростью только при повышенной температуре и не требует использования оснований. Реакция протекает по схеме:



Образующийся на первой стадии реакции иминол находится в равновесии с соответствующим амидным производным *клозо*-додекаборатного аниона. При гидролизе нитрильных производных в водно-ацетонитрильной среде образуется смесь двух продуктов с преобладанием иминольной формы (10:1). Дальнейшая обработка полученной смеси продуктов кислотой или основанием позволяет получать соответственно иминольную или амидную форму производного.

Производные иминольной $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{Z-NH}=\text{C}(\text{OH})^n\text{C}_3\text{H}_7)]^-$ и амидной структуры $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{E-NH-C}(\text{O})^n\text{C}_3\text{H}_7)]^{2-}$ были изучены методами РСА (рисунок 5).

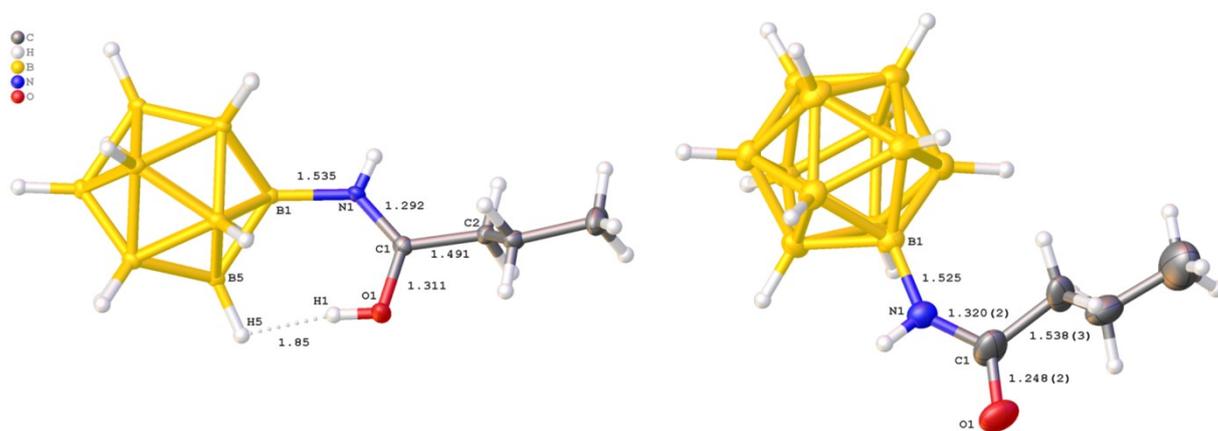


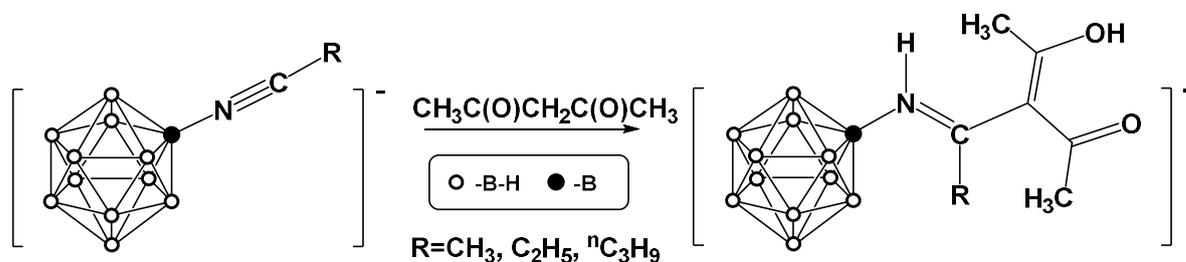
Рисунок 5 – Строение анионов $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{Z-NH}=\text{C}(\text{OH})^n\text{C}_3\text{H}_7)]^-$
и $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{E-NH-C}(\text{O})^n\text{C}_3\text{H}_7)]^{2-}$ по данным РСА

В отличие от продуктов присоединения спиртов к нитрильным производным *клозо*-додекаборатного аниона реакция присоединения воды

протекает с образованием продукта в *Z*-конфигурации при двойной связи N(1)-C(1). Стереоселективность процесса обуславливается возможностью образования внутримолекулярной диводородной связи между атомом водорода гидроксильной группы и одним из гидридных атомов кластера.

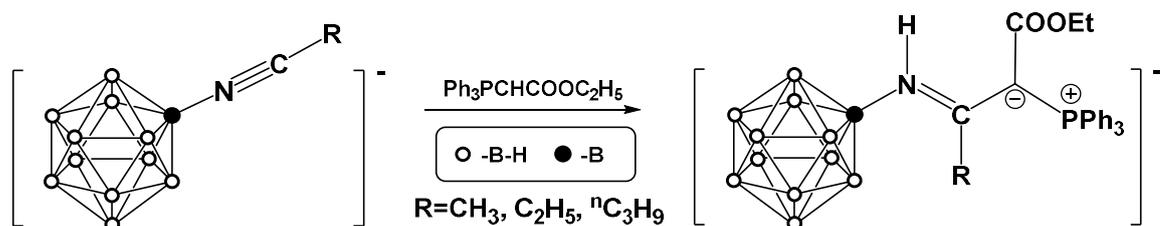
3.4 Взаимодействие с *C*-нуклеофилами

Высокая реакционная способность активированной нитрильной группы по отношению к различным нуклеофильным реагентам потенциально является удобным методом создания новых углерод-углеродных связей, позволяющим существенно расширить химию *клозо*-додекаборатного аниона. Важным типом *C*-нуклеофилов являются соединения с активированной метиленовой группой. На примере флуорена была изучена реакция нитрильных производных с карбанионами. Для получения флуоренил аниона на первой стадии процесса присоединения его обрабатывают сильными основаниями, такими как бутиллитий или гидрид натрия. Было установлено, что по аналогии с реакцией со спиртами, в присутствии оснований образуется продукт гидролиза нитрильного производного. При использовании в качестве нуклеофилов малоосновных карбанионов, например, ацетилацетонат аниона, которые могут быть депротонированы мягкими основаниями, такими как ацетат натрия, процесс нуклеофильного присоединения протекает без образования побочных продуктов гидролиза.



В качестве *C*-нуклеофилов также были исследованы илиды фосфора, стабилизированные электроноакцепторными группами. Подобные

соединения могут быть получены в индивидуальном виде в форме внутренних солей. Реакция протекает по схеме:



Структура соединения $(\text{Et}_4\text{N})[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{Z}-\text{NH}=\text{C}(\text{C}(\text{PPh}_3)\text{COOEt})^i\text{C}_3\text{H}_7)]$ была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 6). Было показано, что процесс образования новой углерод-углеродной связи протекает стереоселективно, благодаря стабилизации иминного фрагмента по механизму аналогичному стабилизации в амидинах на основе первичных аминов.

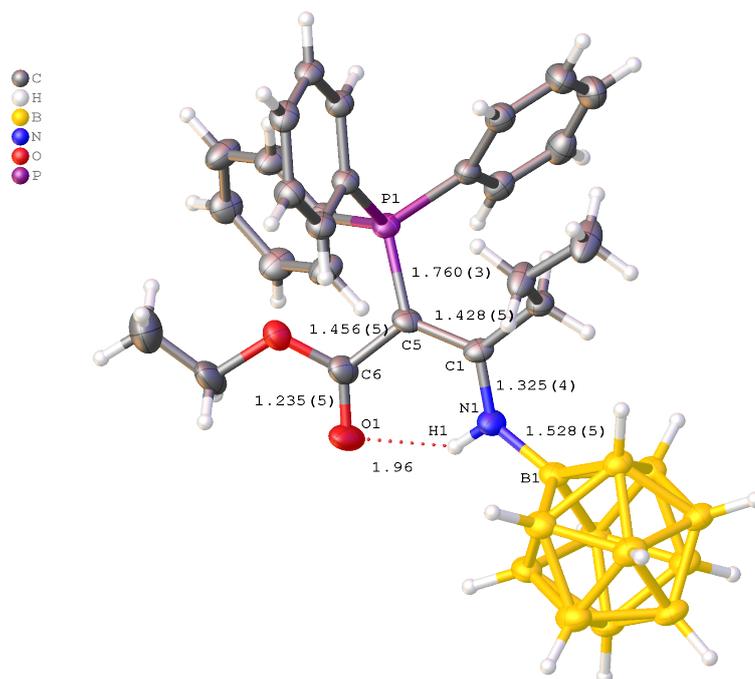
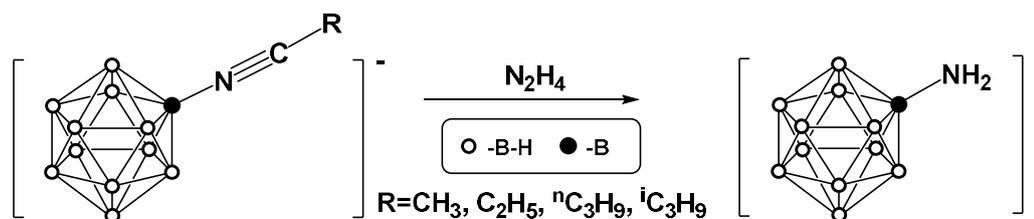


Рисунок 6 – Строение анионов $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{Z}-\text{NH}=\text{C}(\text{C}(\text{PPh}_3)\text{COOEt})^n\text{C}_3\text{H}_7)]^-$

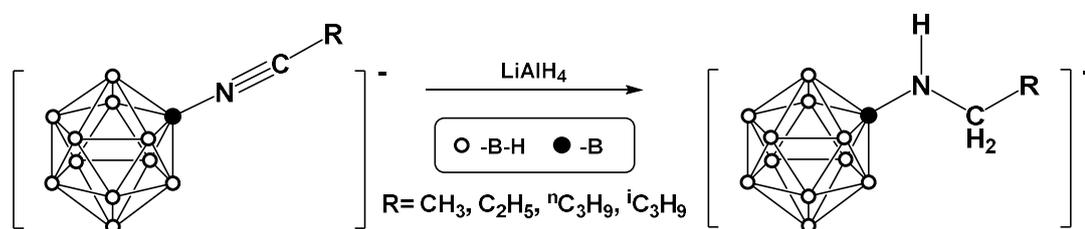
3.5 Восстановление экзо-полиэдрического нитрилевого заместителя

Процесс восстановления нитрильных производных гидразингидратом протекает по схеме:



Аммониио-*клозо*-додекаборат является широко изученным соединением. Спектральные свойства продукта восстановления хорошо соотносятся с известными литературными данными.

При восстановлении нитрильных производных алюмогидридом лития не происходит разрушения связи C-N нитрильного фрагмента. Реакция протекает по схеме:



В отличие от процесса восстановления нитрильных производных *клозо*-додекаборатного аниона данная реакция успешно протекает при комнатной температуре в среде органических растворителей (ТГФ). В процессе реакции не образуются побочных продуктов раскрытия кластерного остова, что позволяет получать целевые продукты с выходами близкими к количественным. Дополнительно был изучен процесс восстановления амидов и иминов алюмогидридом лития. В отличие от реакции восстановления нитрильных производных, процесс восстановления замещенных производных протекает при повышенной температуре, и приводит к соответствующим моноалкиламмониио-*клозо*-додекаборатам.

3.6 Исследование биологической активности

3.6.1 Определение цитотоксичности методом *MTT*

Для ряда производных вида $\text{Na}[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{NHC}(\text{NHR})\text{CH}_3]$ где R= H(2a), CH_2COOEt (8a), ${}^i\text{C}_3\text{H}_7$ (13a), C_6H_5 (14a) была определена цитотоксичность *in vitro* методом *MTT* теста на четырех клеточных линиях: NKE (эпителий почки человека), HaCat (иммортиализованные кератиноциты человека), U251

(глиобластома человека) и Hep2 (рак гортани человека). Все исследованные соединения демонстрируют значительно меньший уровень токсичности на всех исследованных клеточных линиях по сравнению с препаратом сравнения – BSH. Таким образом, все полученные соединения могут применяться в количествах, достаточных для создания терапевтической концентрации атомов бора. Сравнение цитотоксичности полученных производных на линиях опухолевых (HaCat, U251, Hep2) и нормальных клеток (NKE) показывает меньшую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам. Это позволяет сделать первичный вывод об их селективным поглощении клетками опухолей. Было показано, что цитотоксичность коррелирует с гидрофобно-гидрофильными свойствами исследуемых молекул. Так, значение IC_{50} наиболее гидрофильного продукта присоединения аммиака в 3–6 раз выше, чем IC_{50} для производного анилина, содержащего в своем составе наиболее гидрофобный заместитель. Амидин на основе этилового эфира глицина также имеет одни из самых низких значений цитотоксичности, как для опухолевых, так и для неопухолевых клеточных линий.

Таблица 1– Цитотоксичность IC_{50} для синтезированных соединений

Клеточная линия	IC_{50} , mM			
	Na(2a)	Na(8a)	Na(13a)	Na(14a)
NKE	3,27 ± 0,29	1,78 ± 0,25	1,09 ± 0,12	0,54 ± 0,08
HaCat	4,77 ± 0,87	4,43 ± 0,98	1,73 ± 0,20	1,20 ± 0,10
U251	3,20 ± 0,47	4,10 ± 0,55	1,15 ± 0,28	0,54 ± 0,03
Hep2	6,55 ± 0,50	4,57 ± 0,74	2,33 ± 0,50	1,16 ± 0,11

3.6.2 Определение констант связывания с белками плазмы

Изучение связывания целевых соединений с транспортными белками можно рассматривать как существенный аспект разработки новых агентов для БНЗТ. Нами был исследован процесс связывания нескольких полученных соединений с БСА (бычий сывороточный альбумин) и ЧСА (человеческий

сывороточный альбумин). Связывание оценивали по изменению интенсивности флуоресценции белков при последовательном добавлении замещенных исследуемых соединений. Триптофан, находящийся в гидрофобной полости белка, участвует в связывании гостевых молекул. Таким образом, наиболее устойчивые комплексы будут образовывать молекулы, содержащие в своем составе гидрофобные функциональные группы.

Как было установлено ранее, тушение флуоресценции позволяет приблизительно оценить параметры связывания производных кластерных анионов бора с транспортными белками. Полученные данные о константах связывания коррелируют со степенью гидрофобности исследуемых соединений.

Таблица 2 – Константы связывания с белками плазмы

белок	Константы диссоциации (Kd), 10 ⁵ М ⁻¹			
	Na(2a)	Na(8a)	Na(13a)	Na(14a)
БСА	0,21	0,17	0,46	4,15
ЧСА	0,17	0,18	0,43	2,07

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что процесс взаимодействия *клозо*-додекаборатного аниона с органическими нитрилами в присутствии трифторуксусной кислоты (в качестве электрофильного индуктора) приводит к образованию замещенных производных *клозо*-додекаборатного аниона с экзо-полиэдрическими нитрилевыми заместителями вида $[B_{12}H_{11}N\equiv CR]^-$ (R= Me, Et, ⁿPr, ⁱPr).
2. Найдено, что процессы присоединения *N*-нуклеофилов (первичных, вторичных аминов, аминокислот и их сложных эфиров) протекают подобно реакциям присоединения аминов к нитрилевым производным *клозо*-додекаборатного аниона. На примере бифункциональных нуклеофилов показана высокая региоселективность данных реакций.

3. На примерах реакций присоединения воды, первичных и вторичных спиртов установлены особенности протекания данных реакций. Показано, что реакционная способность нитрилиевых производных *клозо*-додекаборатного аниона по отношению к *O*-нуклеофилам возрастает в ряду вторичные спирты < первичные спирты < вода.
4. Показано, что взаимодействие нитрилиевых производных с илидами фосфора и карбанионами является удобным методом образования новых углерод-углеродных связей. Данный подход позволяет получать борилированные имины, которые могут выступать в роли стартовых соединений для дальнейшей модификации методами органической и координационной химии.
5. Установлена стереоселективность реакций нуклеофильного присоединения к нитрилиевым производным *клозо*-додекаборатного аниона. Образование продуктов в форме *Z*-изомеров характерно для продуктов присоединения первичных аминов и воды, которому способствуют внутримолекулярные диводородные связи. Продукты, строение которых не позволяет образовывать данные связи, существуют в виде стерически менее затрудненных *E*-изомеров.
6. Показано, что реакции восстановления нитрилиевых производных алюмогидридом лития протекают с образованием соответствующих алкиламмонийно-*клозо*-додекаборатов. Реакции восстановления нитрилиевых производных гидратом гидразина приводят к образованию аммонийно-*клозо*-додекаборатного аниона. Данные реакции характеризуются простотой синтетических операций и выходами целевых веществ близкими к количественным.
7. Разработаны методы синтеза и получено более 80 новых соединений, которые охарактеризованы методами мультиядерной ЯМР и ИК спектроскопии, ESI-HR масс-спектрометрии, элементного анализа. Методом РСА монокристаллов установлены кристаллические структуры 23 новых

производных *клозо*-додекаборатного аниона. Для амидин-*клозо*-додекаборатов изучена цитотоксичность методом МТТ теста, а также изучено их связывание с белками плазмы.

Основные результаты диссертации представлены в работах:

1. **Нелюбин А.В.** *N*-борилированные гидроксилламины $[B_{12}H_{11}NH_2OH]^-$ новый тип замещенных производных *клозо*-додекаборатного аниона / Нелюбин А.В., Селиванов Н.А., Быков А.Ю., Клюкин И.Н., Новиков А.С., Жданов А.П., Жижин К.Ю., Кузнецов Н.Т. // Журн. неорг. химии. – 2020. – N 6. – С. 719-724.
2. **Нелюбин А.В.** Синтез нитрилевых производных *клозо*-дека- и додекаборатного анионов $[B_nH_{n-1}NCR]^-$ ($n = 10, 12$) микроволновым методом / Нелюбин А.В., Клюкин И.Н., Жданов А.П., Григорьев М.С., Жижин К.Ю., Кузнецов Н.Т. // Журн. неорг. химии. – 2021. – N 2. – С. 134-140 .
3. **Нелюбин А.В.** Новый метод синтеза замещенных *N*-борилированных дипептидов на основе ацетонитрильного производного *клозо*-додекаборатного аниона / Нелюбин А.В., Селиванов Н.А., Клюкин И.Н., Быков А.Ю., Жданов А.П., Жижин К.Ю., Кузнецов Н.Т. // Журн. неорг. химии. – 2021. – N 9. – С. 1297-1302.
4. **Nelyubin, A.V.** Primary amine nucleophilic addition to nitrilium *closo*-dodecaborate $[B_{12}H_{11}NCCCH_3]^-$: A simple and effective route to the new BNCT drug design. / A.V. Nelyubin, N.A. Selivanov, A.Y. Bykov [et. al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – N 24. – P. 13391-13410.
5. Нелюбин А.В., Жданов А.П., Жижин К.Ю. Синтез и реакционная способность производных *клозо*-додекаборатного аниона $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ с экзополлиэдрическими нитрилевыми заместителями // IX конференция молодых ученых по общей и неорганической химии: матер. конф. – Москва, 2019. – С. 101.
6. Нелюбин А.В., Жданов А.П., Жижин К.Ю. Синтез и реакционная способность нитрилевых производных *клозо*-додекаборатного аниона // X

конференция молодых ученых по общей и неорганической химии: матер. конф. – Москва, 2020. – С. 278.

7. Нелюбин А.В., Жданов А.П., Жижин К.Ю. Синтез и реакционная способность производных *клозо*-додекаборатного аниона с экзополлиэдрическими нитрилиевыми заместителями // XI конференция молодых ученых по общей и неорганической химии: матер. конф. – Москва, 2021. – С. 48.

8. Нелюбин А.В., Жданов А.П., Жижин К.Ю. Синтез и реакционная способность производных *клозо*-додекаборатного аниона с экзополлиэдрическими нитрилиевыми заместителями // V Молодежная школа-конференция «Физико-химические методы в химии координационных соединений» матер. конф. – Туапсе, 2021. – С. 195.

9. Нелюбин А.В., Жданов А.П., Жижин К.Ю. Гидролиз нитрилиевых производных *клозо*-додекаборатного аниона // XII конференция молодых ученых по общей и неорганической химии: матер. конф. – Москва, 2022. – С. 72.