

## Синтез конъюгатов *клозо*-додекаборатного дианиона с холестерином с использованием «click»-реакции\*

А. А. Друзина,\* О. Б. Жидкова, И. Д. Косенко

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук,  
Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28.  
E-mail: ilinova\_anna@mail.ru

Нуклеофильным раскрытием тетрагидропиранового цикла *клозо*-додекаборатного дианиона азидом натрия в присутствии бромиды тетрабутиламмония получен азид на основе производного  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ . По Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения азидо-производных *клозо*-додекаборатного дианиона с алкинил-холестерином синтезированы 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы с *клозо*-додекаборатным фрагментом в положении 1. Полученные конъюгаты потенциально пригодны для создания препаратов липосомальной природы, обеспечивающих избирательную доставку бора в опухолевые клетки для бор-нейтронозахватной терапии рака.

**Ключевые слова:** *клозо*-додекаборатный дианион, циклические оксониевые производные полиэдрических гидридов бора, холестерин, конъюгаты, липиды, липосомы, бор-нейтронозахватная терапия рака, «click»-реакция.

Распространенность онкологических заболеваний требует от ученых создания новых эффективных способов профилактики и интенсивной терапии. Научные исследования по разработке новых противоопухолевых средств направлены на получение таких соединений, которые при максимальном ингибирующем воздействии на опухолевые клетки минимально повреждали бы здоровые клетки и ткани организма. В настоящее время перспективным методом борьбы с онкозаболеваниями представляется бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ)<sup>1,2</sup> — бинарный способ лечения рака, основанный на селективном накоплении в опухолевых клетках нерадиоактивного изотопа  $^{10}B$  и последующей их обработке потоком тепловых нейтронов. Облучение приводит к образованию высокоэнергетических продуктов деления ( $\alpha$ -частиц и ядер  $^7Li$ ), что позволяет селективно разрушать опухоль, не затрагивая окружающую здоровую ткань<sup>3</sup>.

Для успешного развития БНЗТ необходимо создавать биологически-совместимые наномолекулы, содержащие большое количество атомов бора и способные селективно накапливаться в злокачественных клетках. Одним из высокотехнологичных методов направленной доставки лекарственных соединений в раковые клетки является использование их в виде липосом<sup>4–6</sup>. За счет высокой проницаемости стенок кровеносных сосудов внутри опухоли липосомы обладают свойством пассивного нацеливания<sup>7–9</sup>. Это свойство уже активно используется в медицине для избирательной доставки противораковых препаратов: доксорубицина<sup>10</sup> и паклитаксела<sup>11</sup>. Липосомный транс-

порт может также активно применяться и для доставки в опухоль самых различных типов борных полиэдров, которые сами по себе не способны проникать через клеточные мембраны<sup>1612–14</sup>. Известны примеры получения липосом на основе полиэдрических гидридов бора<sup>15,16</sup>, содержащих производные боранов и карборанов как в водной фазе, так и в составе липидного бислоя<sup>17–19</sup>. Одно из различий между здоровыми и раковыми клетками — скорость метаболизма липопротеинов низкой плотности. В основе этого различия лежит повышенная потребность опухолевых клеток в холестерине, необходимом для строительства цитоплазматических мембран новых клеток. Так, создание устойчивых биосовместимых борсодержащих холестериновых наноструктур для дальнейшего образования липосомальных препаратов, имеющих в своем составе производные полиэдрических гидридов бора, является актуальной задачей, способной решить проблему избирательной доставки бора в опухолевые клетки для проведения БНЗТ.

Благодаря высокой устойчивости, низкой токсичности и хорошей растворимости в воде в виде натриевых и калиевых солей<sup>20,21</sup> *клозо*-додекаборатный дианион ( $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ ) особенно привлекателен для создателей, поскольку появляется возможность создания на его основе препаратов для бор-нейтронозахватной терапии рака. Он также может быть использован как связующее звено для введения радиогалогенной метки в биомолекулы для радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии<sup>22</sup>.

В представленной работе с применением «click»-реакции получены новые конъюгаты *клозо*-додекаборатного дианиона с холестерином, пригодные для получения борсодержащих липосом как потенциаль-

\* К 65-летию Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН.

ных препаратов для бор-нейтронозахватной терапии рака. Гидрофильная часть таких липидов содержит анионный борный кластер, а липофильная — холестерин.

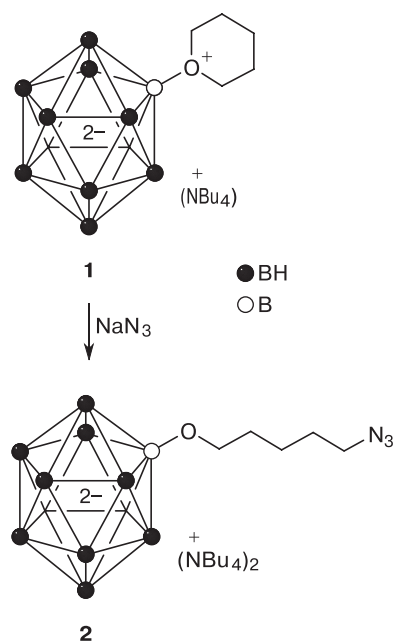
### Обсуждение полученных результатов

Получение биологически активных молекул весьма важная область биоорганической химии, поскольку эти соединения находят широкое применение в медицинской химии. При этом на методы биоконъюгации накладываются существенные ограничения: они должны, как правило, протекать с высоким выходом и не затрагивать различные функциональные группы биомолекул. Среди таких методов широко применяется Cu-катализируемая реакция 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения алкинов к азидам, которая протекает региоспецифично с образованием 1,4-изомера 1,2,3-триазола. Азиды и алкины инертны по отношению к подавляющему числу функциональных групп как биомолекул, так и реагентов, используемых в других методах биоконъюгации. Ранее «click»-реакция успешно применялась для получения широкого ряда конъюгатов полиэдрических гидридов бора с различными биологически активными молекулами: нуклеозидами<sup>23</sup>, хлорином  $e_6$ <sup>24</sup>, в том числе были получены производные холестерина на основе бис(1,2-дикарболлид)кобальта и железа<sup>25</sup>. В представленной работе по Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения азидов к алкинам синтезированы новые конъюгаты холестерина с *клозо*-додекаборатным дианионом.

Ранее в нашей лаборатории был предложен эффективный метод функционализации *клозо*-додекабората путем раскрытия нуклеофилами его циклических оксониевых производных<sup>26</sup>, позволяющий получать различные функциональные группы или биоорганические молекулы<sup>27–29</sup>. Этот подход был использован для получения азидо-производных  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ . Нуклеофильным раскрытием оксониевого цикла **1** азидом натрия в присутствии бромида тетрабутиламония при кипячении в этиловом спирте в течение 16 ч с количественным выходом синтезирован азид **2** на основе пиранового производного *клозо*-додекаборатного дианиона (схема 1). Строение полученного соединения доказано спектрами ЯМР  $^1H$ ,  $^{11}B$ ,  $^{13}C$ , ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией высокого разрешения. В спектре ЯМР  $^{11}B$  соединения **2** наблюдались четыре сигнала в соотношении 1 : 5 : 5 : 1, характерном для монозамещенного борного кластера со связью B—O. Сигнал замещенного атома бора B—O при  $\delta$  6.5 м.д. сместился на 3 м.д. в сильное поле по сравнению с исходным соединением **1** ( $\delta \approx 9.2$  м.д.), что свойственно для перехода от системы  $BO^+R_2$  к системе B—OR<sup>26</sup> и однозначно доказывает раскрытие оксониевого цикла. В спектре ЯМР  $^1H$  соединения **2** присутствуют сигналы тетрабутиламонийного катиона при  $\delta$  3.20, 1.57, 1.32, 0.94 м.д. В ИК-спектре полоса поглощения при  $\nu \approx 2090$   $cm^{-1}$  подтверждает нали-

чие азидной группы в соединении **2**, а полоса поглощения при  $\nu \approx 2474$   $cm^{-1}$  — наличие ВН-группы.

Схема 1

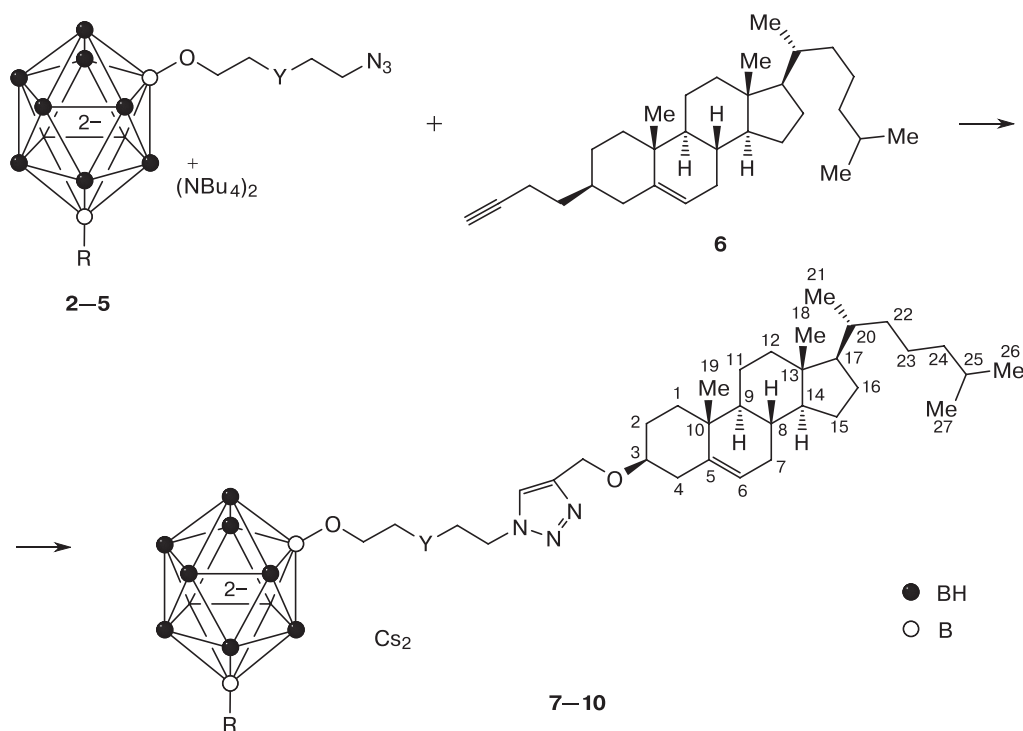


Условия:  $NBu_4Br$ , EtOH, кипячение, 16 ч.

Азиды на основе диоксанового и тетрагидрофуранового производного *клозо*-додекаборатного дианиона **3–5** были получены по описанным в литературе методикам<sup>30,31</sup>. Азидопроизводные на основе *клозо*-додекаборатного дианиона **2–5** были использованы для синтеза новых борсодержащих холестеринов. Реакцией 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения азидов к терминальным алкинам синтезирован ряд 1,2,3-триазолов **7–10**, замещенных в положении 1 *клозо*-додекаборатным дианионом и в положении 4 холестеринном (схема 2). Реакция борсодержащих азидов **2–5** протекала в небольшом избытке алкинил-холестерина **6** в присутствии катализатора CuI и основания диизопропилэтиламина (DIPEA) в этаноле при длительном, в течение 24 ч, кипячении (см. схему 2). Все целевые триазолы **7–10** выделены в виде цезиевых солей переосаждением из метанольного раствора CsF с выходами 92–94%. Ход реакции полученных триазольных производных контролировали по спектрам ЯМР  $^1H$ : по появлению сигнала протона триазольной группы и исчезновению сигнала протона ацетиленовой группы. Строение конъюгатов **7–10** подтверждены данными спектров ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{11}B$ , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

В спектрах ЯМР  $^1H$  комплексов **7–10** присутствуют сигналы протонов триазольной группы  $\delta$  8.04–8.12 м.д. Характерный сигнал протона СН холестеринного фрагмента полученных конъюгатов (при двойной связи стероидного ядра) наблюдается в области  $\delta$  5.3 м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}C$  для 1,2,3-триазолов на-

Схема 2



Соединение	2, 7	3, 8	4, 9	5, 10
Y	CH <sub>2</sub>	O	—	O
R	H	H	H	I

**Реагенты и условия:** 1) CuI, DIPEA, EtOH, Δ, 24 ч; 2) CsF, MeOH.

блюдаются сигналы двух атомов углерода триазольного фрагмента в области δ 144 м.д. («узловой» атом) и в области δ 124–125 м.д. В спектре ЯМР <sup>11</sup>B соединений 7–10 сигнал В–О (В(1)), как и ожидалось, присутствует при 6.2–6.4 м.д. В ИК-спектрах соединений 7–10 наблюдаются полосы поглощения, характерные для ВН-групп (ν = 2480 и 2475, 2488 и 2497 см<sup>-1</sup> соответственно) и триазольного цикла (ν = 1674, 1655, 1683, 1658 см<sup>-1</sup> соответственно).

Таким образом, мы успешно применили реакцию 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения азидов к терминальным алкинам для получения производных на основе клозо-додекаборатного дианиона. Выявлены оптимальные условия синтеза борсодержащих холестерина с выходами свыше 90%. Полученные борсодержащие липиды могут быть использованы в качестве предшественников липосом, обеспечивающих избирательную доставку бора в опухолевые клетки для бор-нейтронозахватной терапии рака.

### Экспериментальная часть

Соединения [B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>][NBu<sub>4</sub>] (1)<sup>26</sup>, [B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>3</sub>][(NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] (3)<sup>30,31</sup>, [B<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N<sub>3</sub>][(NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] (4)<sup>30</sup>, [B<sub>12</sub>H<sub>10</sub>IO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>3</sub>][(NBu<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] (5)<sup>32</sup>, алкинил-холестерин (6)<sup>33</sup> были получены по описанным в литературе методикам. Ход реакций контролировали с помощью тон-

кослойной хроматографии на пластинках Kieselgel 60 F245 («Merck») с проявлением 0.5%-ным раствором PdCl<sub>2</sub> в 1%-ном растворе HCl в смеси MeOH–H<sub>2</sub>O (10:1). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>11</sup>B, <sup>11</sup>B{<sup>1</sup>H} регистрировали на спектрометрах «BrukerAvance 400». Химические сдвиги приведены относительно Me<sub>4</sub>Si (для спектров <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) и BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (для спектров <sup>11</sup>B). Для определения мультиплетности сигналов борных полиэдров использовались спектры ЯМР <sup>11</sup>B. Масс-спектры отрицательного иона методом ионизации электро-спреем (ESI) были зарегистрированы на масс-спектрометре «микроОТФ II» («Bruker Daltonics»), работающем в диапазоне масс m/z 50–3000.

**Бис(тетрабутиламмоний)(5-азидопентокси)-клозо-додекаборат (2).** Смесь 500 мг (1.07 ммоль) соединения 1, 280 мг (4.26 ммоль) NaN<sub>3</sub> и 350 мг (1.07 ммоль) NBu<sub>4</sub>Bg кипятили в 15 мл 96%-ного EtOH в течение 16 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры. Затем упарили EtOH и к образовавшемуся остатку добавили 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровали, промыли 5 мл воды и высушили на воздухе. Выход продукта 2 составил 750 мг (93%), порошок белого цвета. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 3.28 (м, 4 H, O–CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 3.20 (м, 16 H, <sup>+</sup>N–[CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>]<sub>4</sub>); 1.57 (м, 20 H, [<sup>+</sup>N–(CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 1.32 (м, 18 H, [<sup>+</sup>N–[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>]<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, O–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 0.94 (м, 24 H, [<sup>+</sup>N–[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>]<sub>4</sub>]<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 68.2 (O–CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N<sub>3</sub>); 58.0 (<sup>+</sup>N–[CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>]<sub>4</sub>); 51.3 [O–(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>–CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>]; 32.0 (O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 28.9 [O–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>3</sub>]; 23.6 (<sup>+</sup>N–(CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>); 19.7 (<sup>+</sup>N–[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>]<sub>4</sub>); 14.0

( $\{^+N-[(CH_2)_3-CN_3]_4\}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{11}B$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 6.5 (с, 1 В, В—О); -16.8 (д, 5 В,  $J = 128$ ); -18.3 (д, 5 В,  $J = 131$ ); -23.1 (д, 1 В,  $J = 129$ ). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2474 (ВН), 2090 ( $N_3$ ). Масс-спектр (ESI), найдено  $m/z$ : 511.5735 [ $M$ ] $^-$ , вычислено для  $[C_5H_{21}B_{12}N_3O]^{2-}[NBu_4]^+$  511.5740.

**Дигезий-4-[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-диметил-(17R)-6-метилгептан-2-ил]-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил)оксиметил]-1-[4-(декагидро-клозо-додекаборат)пентил]-1H-1,2,3-триазол (7).** Смесь 300 мг (0.40 ммоль) соединения 2, 200 мг (0.72 ммоль) алкинилхолестерина 6, 1 мл DIPEA и 8 мг (0.04 ммоль) CuI кипятили в 15 мл 96%-ного EtOH в течение 24 ч. Ход реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и пропустили через слой силикагеля толщиной 2–3 см на фильтре Шотта. Систему промывали EtOH до прекращения проявления продукта при тонкослойной хроматографии. Растворитель удалили на ротонном испарителе. Полученный остаток растворили с MeOH и добавили избыток раствора CsF в MeOH. Выпавший осадок промыли 20 мл MeOH и высушили. Выход продукта 7 350 мг (92%), порошок белого цвета. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 8.05 (с, 1 H,  $CHCN_3$ ); 5.31 (с, 1 H,  $C_{st}(6)H$ );\* 4.51 (с, 2 H,  $CHCN_3-CH_2O-(3)$ ); 4.30 (м, 2 H,  $CH_2O$ ); 3.22 (м, 3 H,  $CH_2N$ ,  $C_{st}(3)H$ ); 2.35 (м, 1 H); 2.10 (м, 1 H); 1.94 (м, 4 H); 1.77 (м, 4 H); 1.49 (м, 6 H); 1.35 (м, 9 H); 1.09 (м, 10 H); 0.94 (с, 3 H,  $C_{st}(19)H_3$ ); 0.88 (с, 3 H,  $C_{st}(21)H_3$ ); 0.83 (с, 6 H,  $C_{st}(26)H_3$ ,  $C_{st}(27)H_3$ ); 0.64 (с, 3 H,  $C_{st}(18)H_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 144.8 ( $CHCN_3$ ), 140.9 ( $C_{st}(5)$ ), 124.0 ( $CHCN_3$ ), 121.6 ( $C_{st}(6)$ ), 78.1 ( $C_{st}(3)$ ), 68.2 ( $O-CH_2$ ), 61.0 ( $O-CH_2$ ), 56.6 ( $C_{st}(14)$ ), 56.0 ( $C_{st}(17)$ ), 50.0 ( $NCH_2$ ), 49.9 ( $C_{st}(9)$ ), 42.3 ( $C_{st}(4)$ ), 39.0 ( $C_{st}(13)$ ), 37.2 ( $C_{st}(24)$ ), 36.7 ( $C_{st}(1)$ ), 36.1 ( $C_{st}(10)$ ), 35.7 ( $C_{st}(22)$ ), 31.9 ( $C_{st}(20)$ ), 31.8 ( $C_{st}(8)$ ), 31.6 ( $C_{st}(2)$ ), 30.3 ( $CH_2$ ), 28.4 ( $CH_2$ ), 28.3 ( $C_{st}(7)$ ), 27.9 ( $C_{st}(16)$ ), 24.3 ( $C_{st}(25)$ ), 23.7 ( $C_{st}(15)$ ), 23.3 ( $C_{st}(23)$ ), 23.1 ( $C_{st}(26)$ ), 22.9 ( $C_{st}(27)$ ), 21.1 ( $C_{st}(11)$ ,  $C_{st}(12)$ ), 19.5 ( $C_{st}(19)$ ), 19.0 ( $C_{st}(21)$ ), 12.1 ( $C_{st}(18)$ ). Спектр ЯМР  $^{11}B$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 6.3 (с, 1 В, В—О); -16.8 (д, 5 В,  $J = 142$ ); -18.3 (д, 5 В,  $J = 151$ ); -23.0 (д, 1 В,  $J = 120$ ). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2480 (ВН), 1674 (триазол). Масс-спектр (ESI), найдено  $m/z$ : 346.8279 [ $M$ ] $^-$ , вычислено для  $[C_{35}H_{69}B_{12}N_3O_2]^{2-}$  346.8305.

**Дигезий-4-[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-диметил-(17R)-6-метилгептан-2-ил]-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил)оксиметил]-1-[2-[2-(декагидро-клозо-додекаборат)этокси]этил]-1H-1,2,3-триазол (8).** Синтез проводили аналогично вышеописанной методике с использованием 200 мг (0.27 ммоль) соединения 3, 140 мг (0.32 ммоль) алкинилхолестерина 6, 1 мл DIPEA и 5 мг (0.04 ммоль) CuI. Выход продукта 8 240 мг (94%), порошок белого цвета. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 8.11 (с, 1 H,  $CHCN_3$ ); 5.33 (с, 1 H,  $C_{st}(6)H$ ); 4.51 (м, 4 H,  $CH_2O$ ); 3.76 (м, 2 H,  $CH_2O$ ); 3.56 (м, 1 H,  $C_{st}(3)H$ ); 3.24 (м, 2 H,  $CH_2N$ ); 2.37 (м, 1 H); 2.10 (м, 1 H); 1.92 (м, 4 H); 1.79 (м, 3 H); 1.50 (м, 6 H); 1.34 (м, 9 H); 1.10 (м, 10 H); 0.95 (с, 3 H,  $C_{st}(19)H_3$ ); 0.89 (д, 3 H,  $C_{st}(21)H_3$ ,  $J = 6.6$ ); 0.85 (с, 3 H,  $C_{st}(26)H_3$ ); 0.83 (с, 3 H,  $C_{st}(27)H_3$ ); 0.65 (с, 3 H,  $C_{st}(18)H_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 144.7 ( $CHCN_3$ ), 140.9 ( $C_{st}(5)$ ), 125.0 ( $CHCN_3$ ), 121.6 ( $C_{st}(6)$ ), 78.1 ( $C_{st}(3)$ ), 72.4 ( $O-CH_2$ ), 69.0 ( $O-CH_2$ ), 67.7 ( $O-CH_2$ ), 60.9 ( $O-CH_2$ ), 56.7 ( $C_{st}(14)$ ), 56.0 ( $C_{st}(17)$ ), 50.1 ( $NCH_2$ ), 49.8 ( $C_{st}(9)$ ), 42.3 ( $C_{st}(4)$ ), 40.4 ( $C_{st}(13)$ ), 39.4 ( $C_{st}(12)$ ), 39.0 ( $C_{st}(24)$ ), 37.2

( $C_{st}(1)$ ), 36.8 ( $C_{st}(10)$ ), 36.1 ( $C_{st}(22)$ ), 35.7 ( $C_{st}(20)$ ), 31.9 ( $C_{st}(8)$ ), 28.4 ( $C_{st}(2)$ ), 28.3 ( $C_{st}(7)$ ), 27.9 ( $C_{st}(16)$ ), 24.3 ( $C_{st}(25)$ ), 23.7 ( $C_{st}(15)$ ), 23.1 ( $C_{st}(23)$ ), 22.9 ( $C_{st}(26)$ ), 21.1 ( $C_{st}(27)$ ), 19.5 ( $C_{st}(11)$ ), 19.0 ( $C_{st}(19)$ ), 14.0 ( $C_{st}(21)$ ), 12.2 ( $C_{st}(18)$ ). Спектр ЯМР  $^{11}B$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 6.2 (с, 1 В); -16.8 (д, 5 В,  $J = 142$ ); -18.1 (д, 5 В,  $J = 151$ ); -22.7 (д, 1 В,  $J = 110$ ). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2475 (ВН), 1655 (триазол). Масс-спектр (ESI), найдено  $m/z$ : 347.8200 [ $M$ ] $^-$ , вычислено для  $[C_{34}H_{67}B_{12}N_3O_3]^{2-}$  347.8201.

**Дигезий-4-[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-диметил-(17R)-6-метилгептан-2-ил]-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил)оксиметил]-1-[4-(декагидро-клозо-додекаборат)бутил]-1H-1,2,3-триазол (9).** Синтез проводили аналогично вышеописанной методике с использованием 300 мг (0.41 ммоль) соединения 4, 210 мг (0.49 ммоль) алкинилхолестерина 6, 1 мл DIPEA и 8 мг (0.04 ммоль) CuI. Выход продукта 9 360 мг (93%), порошок белого цвета. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 8.04 (с, 1 H,  $CHCN_3$ ); 5.32 (с, 1 H,  $C_{st}(6)H$ ); 4.51 (с, 2 H,  $CH_2O-C_{st}(3)H$ ); 3.34 (т, 2 H,  $CH_2O$ ,  $J = 7.2$ ); 3.29 (т, 2 H,  $CH_2N$ ,  $J = 6.1$ ); 3.22 (м, 1 H,  $C_{st}(3)H$ ); 2.36 (м, 1 H); 2.10 (м, 1 H); 1.94 (м, 4 H); 1.77 (м, 5 H); 1.49 (м, 6 H); 1.29 (м, 14 H); 1.09 (м, 10 H); 0.94 (с, 3 H); 0.89 (д, 3 H,  $C_{st}(21)H_3$ ,  $J = 6.3$ ); 0.84 (с, 3 H,  $C_{st}(26)H_3$ ); 0.82 (с, 3 H,  $C_{st}(27)H_3$ ); 0.64 (с, 3 H,  $C_{st}(18)H_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 144.7 ( $CHCN_3$ ), 140.9 ( $C_{st}(5)$ ), 124.2 ( $CHCN_3$ ), 121.6 ( $C_{st}(6)$ ), 78.1 ( $C_{st}(3)$ ), 67.8 ( $OCH_2$ ), 61.0 ( $OCH_2$ ), 56.7 ( $C_{st}(14)$ ), 56.0 ( $C_{st}(17)$ ), 50.1 ( $NCH_2$ ), 49.8 ( $C_{st}(9)$ ), 42.3 ( $C_{st}(4)$ ), 39.0 ( $C_{st}(13)$ ), 37.2 ( $C_{st}(24)$ ), 36.8 ( $C_{st}(1)$ ), 36.1 ( $C_{st}(10)$ ), 35.7 ( $C_{st}(22)$ ), 31.9 ( $C_{st}(20)$ ), 31.9 ( $C_{st}(8)$ ), 28.7 ( $C_{st}(2)$ ), 28.4 ( $CH_2$ ), 28.3 ( $C_{st}(7)$ ), 28.1 ( $C_{st}(16)$ ), 27.9 ( $C_{st}(25)$ ), 24.3 ( $C_{st}(15)$ ), 23.7 ( $C_{st}(23)$ ), 23.1 ( $C_{st}(26)$ ), 22.9 ( $C_{st}(27)$ ), 21.1 ( $C_{st}(11)$ ,  $C_{st}(12)$ ), 19.5 ( $C_{st}(19)$ ), 19.0 ( $C_{st}(21)$ ), 12.2 ( $C_{st}(18)$ ). Спектр ЯМР  $^{11}B$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 6.4 (с, 1 В); -16.8 (д, 5 В,  $J = 135$ ); -18.2 (д, 5 В,  $J = 176$ ); -23.0 (д, 1 В,  $J = 128$ ). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2488 (ВН), 1683 (триазол). Масс-спектр (ESI), найдено  $m/z$ : 339.8209 [ $M$ ] $^-$ , вычислено для  $[C_{34}H_{67}B_{12}N_3O_2]^{2-}$  339.8227.

**Дигезий-4-[(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-диметил-(17R)-6-метилгептан-2-ил]-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил)оксиметил]-1-[2-[2-(1-иод-7-декагидро-клозо-додекаборат)этокси]этил]-1H-1,2,3-триазол (10).** Синтез проводили аналогично вышеописанной методике с использованием 110 мг (0.12 ммоль) соединения 5, 60 мг (0.14 ммоль) алкинилхолестерина 6, 1 мл DIPEA и 2 мг (0.01 ммоль) CuI. Выход продукта 10 120 мг (93%), порошок белого цвета. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 8.12 (с, 1 H,  $CHCN_3$ ); 5.33 (уш.с, 1 H,  $C_{st}(6)H$ ); 4.54 (с, 2 H,  $CH_2O-C_{st}(3)H$ ); 4.50 (м, 2 H,  $CH_2O$ ); 3.76 (т, 2 H,  $CH_2O$ ,  $J = 5.3$ ); 3.56 (м, 1 H,  $C_{st}(3)H$ ); 3.24 (м, 2 H,  $CH_2N$ ); 2.37 (м, 1 H); 2.10 (м, 1 H); 1.92 (м, 4 H); 1.79 (м, 3 H); 1.50 (м, 6 H); 1.35 (м, 9 H); 1.10 (м, 10 H); 0.95 (м, 6 H,  $C_{st}(19)H_3$ ); 0.90 (д, 3 H,  $C_{st}(21)H_3$ ,  $J = 6.3$ ); 0.85 (д, 3 H,  $C_{st}(26)H_3$ ,  $J = 2.0$ ); 0.84 (д, 3 H,  $C_{st}(27)H_3$ ,  $J = 2.1$ ); 0.65 (с, 3 H,  $C_{st}(18)H_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 144.7 ( $CHCN_3$ ), 141.0 ( $C_{st}(5)$ ), 125.0 ( $CHCN_3$ ), 121.6 ( $C_{st}(6)$ ), 78.0 ( $C_{st}(3)$ ), 72.2 ( $O-CH_2$ ), 69.0 ( $O-CH_2$ ), 67.9 ( $O-CH_2$ ), 60.8 ( $O-CH_2$ ), 56.6 ( $C_{st}(14)$ ), 56.0 ( $C_{st}(17)$ ), 50.0 ( $NCH_2$ ), 49.8 ( $C_{st}(9)$ ), 42.3 ( $C_{st}(4)$ ), 40.4 ( $C_{st}(13)$ ), 39.4 ( $C_{st}(12)$ ), 39.0 ( $C_{st}(24)$ ), 37.2 ( $C_{st}(1)$ ), 36.8 ( $C_{st}(10)$ ), 36.1 ( $C_{st}(22)$ ), 35.7 ( $C_{st}(20)$ ), 31.9 ( $C_{st}(8)$ ), 28.4 ( $C_{st}(2)$ ), 28.3 ( $C_{st}(7)$ ), 27.9 ( $C_{st}(16)$ ), 24.3 ( $C_{st}(25)$ ), 23.7 ( $C_{st}(15)$ ), 23.1 ( $C_{st}(23)$ ), 22.9 ( $C_{st}(26)$ ), 21.1 ( $C_{st}(27)$ ), 19.6 ( $C_{st}(11)$ ), 19.0 ( $C_{st}(19)$ ), 12.2 ( $C_{st}(18)$ ). Спектр ЯМР  $^{11}B$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 6.2 (с, 1 В); -15.2 (д, 1 В,  $J = 193$ ); -16.6 (д, 4 В,  $J = 168$ ); -18.2 (д, 4 В,  $J = 151$ ); -21.4 (м, 2 В).

\* Здесь и далее st — стероидный фрагмент.

ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 2497 (ВН), 1658 (триазол). Масс-спектр (ESI), найдено  $m/z$ : 410.7708  $[\text{M}]^-$ , вычислено для  $[\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{B}_{12}\text{IN}_3\text{O}_3]^{2-}$  410.7685.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-72-30005). ИК- и ЯМР-исследования проведены с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

#### Список литературы

1. W. A. G. Sauerwein, *Principles and Roots of Neutron Capture Therapy*, in *Neutron Capture Therapy*, Eds W. A. G. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa, Springer, Heidelberg, 2012, pp. 1–16.
2. I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, 1433.
3. И. Б. Сиваев, В. И. Брегадзе, *Рос. хим. журн.*, 2004, **48**, 109 [I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Russ. Chem. J. (Engl. Transl.)*, 2004, **48**, 109].
4. S. B. Kahl, D. Pate, B. H. Laster, E. A. Popenoe, R. G. Fairchild, in *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer*, Eds B. J. Allen, D. E. Moore, B. V. Harrington, Plenum Press, New York, 1992, p. 365.
5. D. A. Feakes, J. K. Spinler, F. R. Harris, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 11177.
6. B. Ji, G. Peacock, D. R. Lu, *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 2455.
7. C. O. Pritz, J. Dudás, H. Rask-Andersen, A. Schrott-Fischer, R. Glueckert, *Nanomedicine*, 2013, **8**, 1155.
8. A. C. Anselmo, S. Mitragotri, *Bioeng. Transl. Med.*, 2016, **1**, 10.
9. M. Alavi, M. Hamidi, *Drug Metab. Pers. Ther.*, 2019, **34**, 1.
10. T. O. B. Olusanya, R. R. H. Ahmad, D. M. Ibegbu, J. R. Smith, A. A. Elkordy, *Molecules*, 2018, **23**, 907.
11. Shih-Ting Huang, Yi-Ping Wang, Yen-Hui Chen, Chin-Tarng Lin, Wen-Shan Li, Han-Chung Wu, *Int. J. Oncol.*, 2018, **53**, 1105.
12. K. Shelly, M. F. Hawthorne, P. G. Schmidt, in *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer*, Eds B. J. Allen, D. E. Moore, B. V. Harrington, Plenum Press, New York, 1992, p. 259.
13. D. A. Feakes, K. Shelly, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, **91**, 3029.
14. M. F. Hawthorne, D. A. Feakes, K. Shelly, in *Cancer Neutron Capture Therapy*, Ed. Y. Mishima, Plenum Press, New York, 1996, p. 27.
15. M. F. Hawthorne, *Mol. Med. Today*, 1998, **4**, 174.
16. G. S. Terstappen, R. Roncarati, J. Dunlop, R. Peri, *Future Med. Chem.*, 2010, **5**, 715.
17. E. M. Heber, M. F. Hawthorne, P. J. Kueffer, M. A. Garabalino, S. I. Thorp, E. C. Pozzi, A. M. Hughes, C. A. Maitz, S. S. Jalisatgi, D. W. Nigg, P. Curotto, V. A. Trivillin, A. E. Schwint, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, **111**, 16077.
18. C. A. Maitz, A. A. Khan, P. J. Kueffer, J. D. Brockman, J. Dixson, S. S. Jalisatgi, D. W. Nigg, T. A. Everett, M. F. Hawthorne, *Transl. Oncol.*, 2017, **10**, 686.
19. M. Bialek-Pietras, A. B. Olejniczak, S. Tachikawa, H. Nakamura, Z. J. Lesnikowski, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, **21**, 1136.
20. И. Б. Сиваев, В. И. Брегадзе, Н. Т. Кузнецов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2002, 1256 [I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, N. T. Kuznetsov, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2002, **51**, 1362].
21. I. V. Sivaev, V. I. Bregadze, S. Sjöberg, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2002, **67**, 679.
22. A. H. Soloway, H. Hatanaka, M. A. Davis, *J. Med. Chem.*, 1967, **10**, 714.
23. B. A. Wojtczak, A. Andrysiak, B. Grüner, Z. J. Lesnikowski, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 10675.
24. V. I. Bregadze, A. A. Semioshkin, J. N. Las'kova, M. Y. Berzina, I. A. Lobanova, I. B. Sivaev, M. A. Grin, R. A. Titeev, D. I. Brittal, O. V. Ulybina, A. V. Chestnova, A. A. Ignatova, A. V. Feofanov, A. F. Mironov, *Appl. Organomet. Chem.*, 2009, **23**, 370.
25. A. A. Druzina, A. V. Shmalko, E. P. Andreichuk, O. B. Zhidkova, I. D. Kosenko, A. A. Semioshkin, I. B. Sivaev, S. Mandal, Z. Shen, V. I. Bregadze, *Mendeleev Commun.*, 2019, **29**, 628.
26. I. V. Sivaev, A. A. Semioshkin, B. Brellochs, S. Sjöberg, V. I. Bregadze, *Polyhedron*, 2000, **19**, 627.
27. A. A. Semioshkin, I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Dalton Trans.*, 2008, 977.
28. I. B. Sivaev, A. A. Semioshkin, V. I. Bregadze, *Appl. Radiat. Isotop.*, 2009, **67**, S91.
29. I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, in *Boron Science: New Technologies and Applications*, Ed. N. S. Hosmane, CRC Press, 2012, p. 623.
30. A. V. Orlova, N. N. Kondakov, B. G. Kimel, L. O. Kononov, E. G. Kononova, I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Appl. Organomet. Chem.*, 2007, **21**, 98.
31. A. A. Semioshkin, S. N. Osipov, J. N. Grebenyuk, E. A. Nizhnik, I. A. Godovikov, G. T. Shchetnikov, V. I. Bregadze, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2007, **72**, 1717.
32. A. Semioshkin, V. Bregadze, I. Godovikov, A. Ilinova, J. Laskova, Z. Starikova, *J. Organomet. Chem.*, 2011, **696**, 2760.
33. M. R. E. Aly, H. A. Saad, M. A. N. Mohamed, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**, 4405.

Поступила в редакцию 28 февраля 2020;  
после доработки — 3 марта 2020;  
принята к публикации 16 марта 2020