ЖУРНАЛ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 66, № 9, с. 1297–1302

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

УДК 546.271-386

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ N-БОРИЛИРОВАННЫХ ДИПЕПТИДОВ НА ОСНОВЕ АЦЕТОНИТРИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО *КЛОЗО*-ДОДЕКАБОРАТНОГО АНИОНА

© 2021 г.
А. В. Нелюбин[a], Н. А. Селиванов[a], И. Н. Клюкин[a], А. Ю. Быков[a], А. П. Жданов[a], *, К. Ю. Жижин[a], Н. Т. Кузнецов[a]

[a] *Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова, Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия*

**e-mail: zhdanov@igic.ras.ru*

Поступила в редакцию 13.04.2021 г.
После доработки 26.04.2021 г.
Принята к публикации 27.04.2021 г.

Предложен новый многостадийный синтез N-борилированного дипептида B_{12}-PheGlyOH. В основе подхода лежит реакция нуклеофильного присоединения производных аминокислот к аниону $[B_{12}H_{11}NCCH_3]^-$. Продукты каждой из стадий охарактеризованы методами мультиядерной ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии поглощения, ESI-масс-спектрометрии.

Ключевые слова: нитрилиевые производные, нуклеофильное присоединение, дипептиды

DOI: 10.31857/S0044457X21090099

ВВЕДЕНИЕ

Нейтронозахватная терапия (**НЗТ**) – бинарный метод неинвазивного лечения злокачественных образований [1], однако развитие данного метода напрямую связано с поиском новых эффективных терапевтических агентов [2]. Важным требованием к подобным соединениям для ^{10}B-НЗТ является высокая селективность накопления в опухолевых тканях и высокое содержание бора в молекулах для создания необходимой терапевтической концентрации [3]. Пристальное внимание исследователей при создании новых агентов для ^{10}B-НЗТ привлекает *клозо*-додекаборатный анион $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ благодаря его низкой токсичности и высокому содержанию бора [4–6].

Эффективность препаратов для ^{10}B-НЗТ зависит от селективности накопления соединения бора в опухолевых клетках, для чего требуется вводить в кластерный остов векторные группы. Аминокислоты и пептиды являются важными транспортными группами благодаря их способности селективно связываться с различными рецепторами, преимущественно с экспрессируемыми опухолевыми клетками [7–11].

Ранее показано, что присоединение нуклеофильных реагентов различной природы к нитрилиевым функциональным группам в кластерах бора анионного типа может рассматриваться как удобный способ направленного синтеза их замещенных производных [12–24], в том числе на основе биологически активных веществ [6, 25] и биомиметических систем [26, 27]. Установлено, что присоединение *трет*-бутиловых эфиров протеиногенных аминокислот к нитрилиевым производным *клозо*-декаборатного аниона и их последующий селективный гидролиз являются удобным методом получения N-борилированных пептидов [28]. Использование *трет*-бутиловых эфиров аминокислот обусловлено стабильностью амидин-*клозо*-боратов в условиях их гидролиза [29].

Разработка методов получения нитрилиевых производных *клозо*-додекаборатного аниона [30, 31] позволит расширить возможности для создания на их основе новых перспективных препаратов для ^{10}B-НЗТ.

Цель настоящей работы – получение конъюгатов нитрилиевого производного *клозо*-додекаборатного аниона как стартового соединения для синтеза борилированных пептидов фенилаланином для применения в ^{10}B-НЗТ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ на углерод, водород и азот осуществляли на автоматическом газовом анализаторе CHNS-3 FA 1108 Elemental Analyser (Carlo Erba). Определение бора методом ICP MS выполнено на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой iCAP 6300 Duo в ЦКП “Научно-аналитического центра ФГУП

“ИРЕА” Национального исследовательского центра Курчатовский институт”.

ИК-спектры соединений записывали на ИК-фурье-спектрофотометре Инфралюм ФТ-08 (НПФ АП “Люмекс”) в области 4000–400 см$^{-1}$ с разрешением 1 см$^{-1}$. Образцы готовили в виде раствора в хлороформе.

Спектры[1] **ЯМР ^{1}H, ^{11}B, ^{13}C** растворов исследуемых веществ в CD_3CN записывали на импульсном фурье-спектрометре Bruker MSL-300 (Германия) на частотах 300.3, 96.32 и 75.49 МГц соответственно с внутренней стабилизацией по дейтерию. В качестве внешних стандартов использовали тетраметилсилан или эфират трехфтористого бора.

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

Растворители марки “ос. ч.” использовали без дополнительной очистки. Эфиры аминокислот в виде гидрохлоридов GlyO^{t}Bu и PheOMe также использовали без дополнительной очистки.

$(NBu_4)[B_{12}H_{11}(NCCH_3)]$ (1) получали по методике, описанной в [31]. К раствору 0.94 г (1.5 ммоль) $(NBu_4)_2[B_{12}H_{12}]$ в 20 мл ацетонитрила добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали в автоклаве при температуре 100°C в течение 30 мин. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, растворяли в 30 мл CH_3CN и добавляли 1 мл CF_3COOH. Раствор нагревали до 80°C в атмосфере сухого аргона в автоклаве системы СВЧ-синтеза “Минотавр-2” (НПФ АП “Люмекс”) при мощности излучения 100 Вт в течение 1 ч. Охлажденный до комнатной температуры раствор концентрировали на роторном испарителе и прибавляли 20 мл уксусной кислоты. Полученный продукт отделяли декантацией и промывали диэтиловым эфиром. Получено 0.5 г (1.2 ммоль) $(NBu_4)[B_{12}H_{11}(NCCH_3)]$ (80%).

$(NBu_4)[B_{12}H_{11}NHC(CH_3)HNCH(CH_2C_6H_5)COOCH_3]$ (2). Готовили суспензию 0.322 г HCl · PheOMe (1.5 ммоль) в 15 мл ТГФ и добавляли 0.177 г (1.45 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Суспензию перемешивали в течение 15 мин и фильтровали через фильтр Шотта. К полученному раствору добавляли 0.424 г (1 ммоль) соединения **1**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали на роторном испарителе, разбавляли дихлорметаном. Полученную реакционную смесь промывали 15 мл 0.1 н раствора соляной кислоты и дважды дистиллированной водой. Раствор целевого вещества упаривали на роторном испарителе, твердый остаток высушивали в эксикаторе над P_2O_5. Получено 0.573 г $(NBu_4)[B_{12}H_{11}NHC(CH_3)HNCH(CH_2C_6H_5)COOCH_3]$ (95%).

ИК-спектр ($CHCl_3$), ν, см$^{-1}$: 3404, 3306, 3251 (ν(N–H)), 2489 (ν(B–H)), 1743 (ν(C=O)), 1645 (ν(C=N)), 1049 (δ(B–B–H)); ^{11}B ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: –7.8 (с, 1B, B(1)), –16.5 (д, 12B, B(2–12), J^{B-H} = 128 Гц); ^{1}H ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: –1.01–1.55 (м, 12H, $B_{12}H_{11}$), 8.25 (д, 1H N<u>H</u>–C=NH, J = = 9.7 Гц), 7.38–7.25 (м, 5H, $CHCH_2C_6\underline{H}_5$), 6.56 (с, 1H, NH–C=N<u>H</u>), 4.36 (тд, 1H, C<u>H</u>$CH_2C_6H_5$, J = = 9.7, 4.1 Гц), 3.78 (с, 3H, OC<u>H</u>$_3$), 3.27 (дд, 1H, CHC<u>H</u>$_2$C6H$_5$, J = 13.7, 4.2 Гц), 3.10 (м, 8H, NBu_4), 2.93 (дд, 1H, CHC<u>H</u>$_2C_6H_5$, J = 13.7, 9.7 Гц), 1.59 (м, 8H, NBu_4), 1.57 (с, 3H, NH=C–C<u>H</u>$_3$), 1.35 (м, 8H, NBu_4), 0.96 (м, 12H, NBu_4); ^{13}C ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: 171.9 (<u>C</u>OOCH$_3$), 165.2 (<u>C</u>=NH), 137.3, 130.9, 129.6, 128.0 ($CH_2\underline{C}_6H_5$), 59.4(NBu_4), 55.1 (<u>C</u>HCH$_2C_6H_5$), 52.4(COO<u>C</u>H$_3$), 40.3(CH<u>C</u>H$_2C_6H_5$), 24.30 (NBu_4), 20.30 (NBu_4), 18.9 (<u>C</u>H$_3$–C=NH), 13.8 (NBu_4).

	C	H	B	N
Найдено, %:	55.21;	11.56;	21.2;	6.88.
Вычислено, %:	55.72;	10.52;	21.5;	6.96.

$(NBu_4)[B_{12}H_{11}NHC(CH_3)HNCH(CH_2C_6H_5)COOH]$ (3). Навеску 0.573 г соединения **2** растворяли в 30 мл метанола. При интенсивном перемешивании по каплям прибавляли 0.9 мл 0.1 н раствора NaOH. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Далее полученный реакционный раствор разбавляли дистиллированной водой и подкисляли до pH 2. Целевой продукт экстрагировали дихлорметаном и перекристаллизовывали из этилового спирта. Получено 0.398 г $(NBu_4)[B_{12}H_{11}NHC(CH_3)HNCH(CH_2C_6H_5)COOH]$ (75%).

ИК-спектр ($CHCl_3$), ν, см$^{-1}$: 3506 (ν(O–H)), 3405, 3310, 3254 (ν(N–H)), 2490 (ν(B–H)), 1739 (ν(C=O)), 1644 (ν(C=N)), 1049 (δ(B–B–H)); ^{11}B ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: –7.8 (с, 1B, B(1)), –16.5 (д, 12B, B(2–12), J^{B-H} = 128 Гц); ^{1}H ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: –1.01–1.55 (м, 12H, $B_{12}H_{11}$), 8.25 (д, 1H, N<u>H</u>–C=NH, J = 9.7 Гц), 7.38–7.25 (м, 5H, $CHCH_2C_6\underline{H}_5$), 6.56 (с, 1H, NH–C=N<u>H</u>), 4.36 (тд, 1H, C<u>H</u>$CH_2C_6H_5$, J = 9.7. 4.1 Гц), 3.27 (дд, 1H, CHC<u>H</u>$_2C_6H_5$, J = 13.7. 4.2 Гц), 3.10 (м, 8H, NBu_4), 2.93 (дд, 1H, CHC<u>H</u>$_2C_6H_5$, J = 13.7, 9.7 Гц), 1.59 (м, 8H, NBu_4), 1.57 (с, 3H, NH=C–C<u>H</u>$_3$), 1.35 (м, 8H, NBu_4), 0.96 (м, 12H, NBu_4); ^{13}C ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: 171.9 (<u>C</u>OOCH$_3$), 165.2 (<u>C</u>=NH), 137.3, 130.9, 129.6, 128.0 ($CH_2\underline{C}_6H_5$), 59.4 (NBu_4), 55.1

[1] Исследования выполнены с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН, функционирующего в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

($\underline{C}HCH_2C_6H_5$), 40.3 ($CH\underline{C}H_2C_6H_5$), 24.30 (NBu_4), 20.30 (NBu_4), 18.91 ($\underline{C}H_3$–C=NH), 13.8 (NBu_4).

	C	H	B	N
Найдено, %:	54.69;	10.23;	22.7;	7.17.
Вычислено, %:	55.00;	10.42;	22.0;	7.12.

(NBu_4)[$B_{12}H_{11}NHC(CH_3)HNCH(CH_2C_6H_5)COHNCH_2COOC(CH_3)_3$] (4). К 0.295 г (0.5 ммоль) производного **3** в 10 мл CH_2Cl_2 при активном перемешивании добавляли 0.110 г (0.53 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 0.122 г (1 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч и прибавляли 1.5 ммоль GlyO^{t}Bu в 10 мл ТГФ. Раствор перемешивали в течение ночи, затем упаривали на роторном испарителе. Продукт выделяли препаративной ВЭЖХ в системе хлороформ–ТГФ в соотношении 4 : 1. Получено 0.150 г (NBu_4)[$B_{12}H_{11}NHC(CH_3)HNCH(CH_2C_6H_5)COHNCH_2COOC(CH_3)_3$] (42%).

ИК-спектр ($CHCl_3$), ν, см$^{-1}$: 3406, 3360, 3306, 3256 (ν(N–H)), 2490 (ν(B–H)), 1740 (ν(C=O)), 1688 (ν(C=O)), 1641 (ν(C=N)), 1055 (δ(B–B–H)). ^{11}B ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: –7.7 (с, 1B, B(1)), –16.4 (д, 12B, B(2–12), J^{B-H} = 128 Гц); ^{1}H ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: –1.01–1.55 (м, 12H, $B_{12}H_{11}$), 8.32 (д, 1H N$\underline{H}$–C=NH, J = 9.4 Гц), 7.39–7.22 (м, 5H, $CHCH_2C_6\underline{H}_5$), 6.90 (с, 1H, CON$\underline{H}$), 6.60 (с, 1H, NH–C=N$\underline{H}$), 4.27 (тд, 1H, C$\underline{H}CH_2C_6H_5$, J = 9.6, 4.4 Гц), 3.83 (дд, 2H, NHC$\underline{H}_2$, J = 5.8, 2.2 Гц), 3.17 (дд, 1H, CHC$\underline{H}_2C_6H_5$, J = 13.6, 4.4 Гц), 3.10 (м, 8H, NBu_4), 2.93 (дд, 1H, CHC$\underline{H}_2C_6H_5$, J = 13.7, 9.7 Гц), 1.59 (м, 8H, NBu_4), 1.57 (с, 3H, NH=C–C$\underline{H}_3$), 1.45 (с, 9H, COOC(C$\underline{H}_3$)$_3$), 1.35 (м, 8H, NBu_4), 0.96 (м, 12H, NBu_4); ^{13}C ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: 170.5 ($\underline{C}$OOC(CH$_3$)$_3$), 169.4 ($\underline{C}$ONH), 165.1 ($\underline{C}$=NH), 137.3, 130.9, 129.6, 128.0, 126.4 ($CH_2\underline{C}_6H_5$), 82.4, (COO$\underline{C}$(CH$_3$)$_3$), 60.0 ($\underline{C}HCH_2C_6H_5$), 59.3 (NBu_4), 42.7 (NH–$\underline{C}H_2$), 40.8. ($CH\underline{C}H_2C_6H_5$), 28.2 (COOC($\underline{C}$H$_3$)$_3$), 24.30 (NBu_4), 20.30 (NBu_4), 19.9 ($\underline{C}H_3$–C=NH), 13.8 (NBu_4).

	C	H	B	N
Найдено, %:	57.01;	10.22;	18.0;	7.99.
Вычислено, %:	56.40;	10.32;	18.5;	7.97.

(NBu_4)[$B_{12}H_{11}NHC(CH_3)HNCH(CH_2C_6H_5)COHNCH_2COOH$] (5). Производное **4** массой 0.100 г (0.2 ммоль) растворяли в 5 мл ацетонитрила, прибавляли по каплям 2 мл концентрированной соляной кислоты и кипятили в течение 2 ч. После охлаждения реакционную массу трижды экстрагировали дихлорметаном порциями по 10 мл. Полученные экстракты объединяли и упаривали на роторном испарителе. Целевой продукт перекристаллизовывали из этилового спирта и сушили в эксикаторе над P_2O_5. Получено 0.110 г (NBu_4)[$B_{12}H_{11}NHC(CH_3)HNCH(CH_2C_6H_5)COHNCH_2COOH$] (85%).

ИК-спектр ($CHCl_3$), ν, см$^{-1}$: 3503 (ν(O–H)), 3404, 3356, 3308, 3243 (ν(N–H)), 2493 (ν(B–H)), 1717 (ν(C=O)), 1682 (ν(C=O)), 1643 (ν(C=N)), 1050 (δ(B–B–H)); ^{11}B ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: –7.7 (с, 1B, B(1)), –16.4 (д, 12B, B(2–12), J^{B-H} = 129 Гц); ^{1}H ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: –1.01–1.55 (м, 12H, $B_{12}H_{11}$), 8.29 (д, 1H, N$\underline{H}$–C=NH, J = 9.4 Гц), 7.40–7.19 (м, 6H, $CHCH_2C_6\underline{H}_5$, CON$\underline{H}$), 6.62 (с, 1H, NH–C=N$\underline{H}$), 4.33 (тд, 1H, C$\underline{H}CH_2C_6H_5$, J = 9.6. 4.5 Гц), 3.83 (д, 2H, NHC$\underline{H}_2$, J = 5.7), 3.17 (дд, 1H, CHC$\underline{H}_2C_6H_5$, J = 13.6, 4.4 Гц), 3.10 (м, 8H, NBu_4), 2.93 (дд, 1H, CHC$\underline{H}_2C_6H_5$, J = 13.7, 9.7 Гц), 1.59 (м, 8H, NBu_4), 1.57 (с, 3H, NH=C–C$\underline{H}_3$), 1.35 (м, 8H, NBu_4), 0.96 (м, 12H, NBu_4); ^{13}C ЯМР (CD_3CN), δ, м.д.: 171.6 ($\underline{C}$OOH), 170.8 ($\underline{C}$ONH), 165.2 ($\underline{C}$=NH), 137.2, 130.9, 129.5, 128.0 ($CH_2\underline{C}_6H_5$), 59.8 ($\underline{C}HCH_2C_6H_5$), 59.2 (NBu_4), 41.7 (NH–$\underline{C}H_2$), 40.8 ($CH\underline{C}H_2C_6H_5$), 24.30 (NBu_4), 20.30 (NBu_4), 19.9 ($\underline{C}H_3$–C=NH), 13.8 (NBu_4).

	C	H	B	N
Найдено, %:	53.99;	10.04;	19.5;	8.66.
Вычислено, %:	53.87;	9.97;	20.1;	8.67.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы была исследована реакция нуклеофильного присоединения *трет*-бутиловых эфиров аминокислот к нитрилиевым производным *клозо*-додекаборатного аниона. В отличие от нитрилиевых производных *клозо*-декаборатного аниона, данная реакция не протекает. В результате образуется ряд продуктов неизвестной структуры.

В качестве альтернативного подхода была исследована реакция нитрилиевых производных *клозо*-додекаборатного аниона с метиловыми эфирами аминокислот. Данный процесс представлен на схеме 1а.

Контроль за ходом реакции и установление структуры осуществляли с помощью мультиядерной ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{1}H, ^{11}B, ^{13}C. В спектрах ^{11}B ЯМР полученного производного наблюдается сигнал от атома бора, связанного с атомом азота нитрилиевого заместителя, в области –7.8 м.д. (B(1), I = 1) и сложный сигнал от незамещенных атомов бора при –16.5 м.д. (B(2–12), I = 11, J^{B-H} = 128 Гц). В спектре ^{1}H ЯМР соединения **2** фрагмент нитрилиевого заместителя представлен сигналами при 6.56 м.д. от атома водорода, связанного с атомом азота, и при 1.57 м.д. от метильной группы, расположенных в более сильном поле по сравнению с аналогичными коньюгатами *клозо*-декаборатного аниона [31]. Аминокис-

лотный фрагмент представлен сигналами протонов, связанных с атомами азота, при 8.25 м.д., с атомами водорода бензольного кольца, в диапазоне 7.38–7.25 м.д., сигналами протонов, связанных с α-атомом углерода, при 4.36 м.д., протонов метильной группы при 3.78 м.д. и двумя сложными сигналами неэквивалентных протонов метиленовой группы при 3.27 и 2.93 м.д. Тетрабутиламмониевый катион представлен четырьмя сигналами при 3.10, 1.59, 1.35 и 0.96 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР полученного продукта нитрилиевый фрагмент представлен сигналами атома углерода, связанного с азотом иминогруппы, при 165.2 м.д., и сигналом атома углерода метильной группы при 18.9 м.д. Аминокислотный остаток представлен сигналами сложноэфирной группы при 171.9, 52.4 м.д., сигналами α-атома углерода при 55.1 м.д., β-атома углерода при 40.3 м.д. и четырьмя сигналами неэквивалентных атомов углерода бензольного кольца при 137.3, 130.9, 129.6 и 128.0 м.д.

Сложные эфиры не вступают в реакцию образования пептидных связей. Таким образом, следующим этапом работы стал гидролиз метилового эфира полученного коньюгата. Для этого был использован подход, описанный ранее [32] (схема 1б). Контроль протекания реакции и установление структуры полученного продукта осуществляли с помощью мультиядерной ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{1}H, ^{11}B, ^{13}C. В спектрах ^{1}H, ^{13}C ЯМР отсутствуют сигналы от протонов и углерода метильной группы сложного эфира, что подтверждает полноту удаления защитной группы.

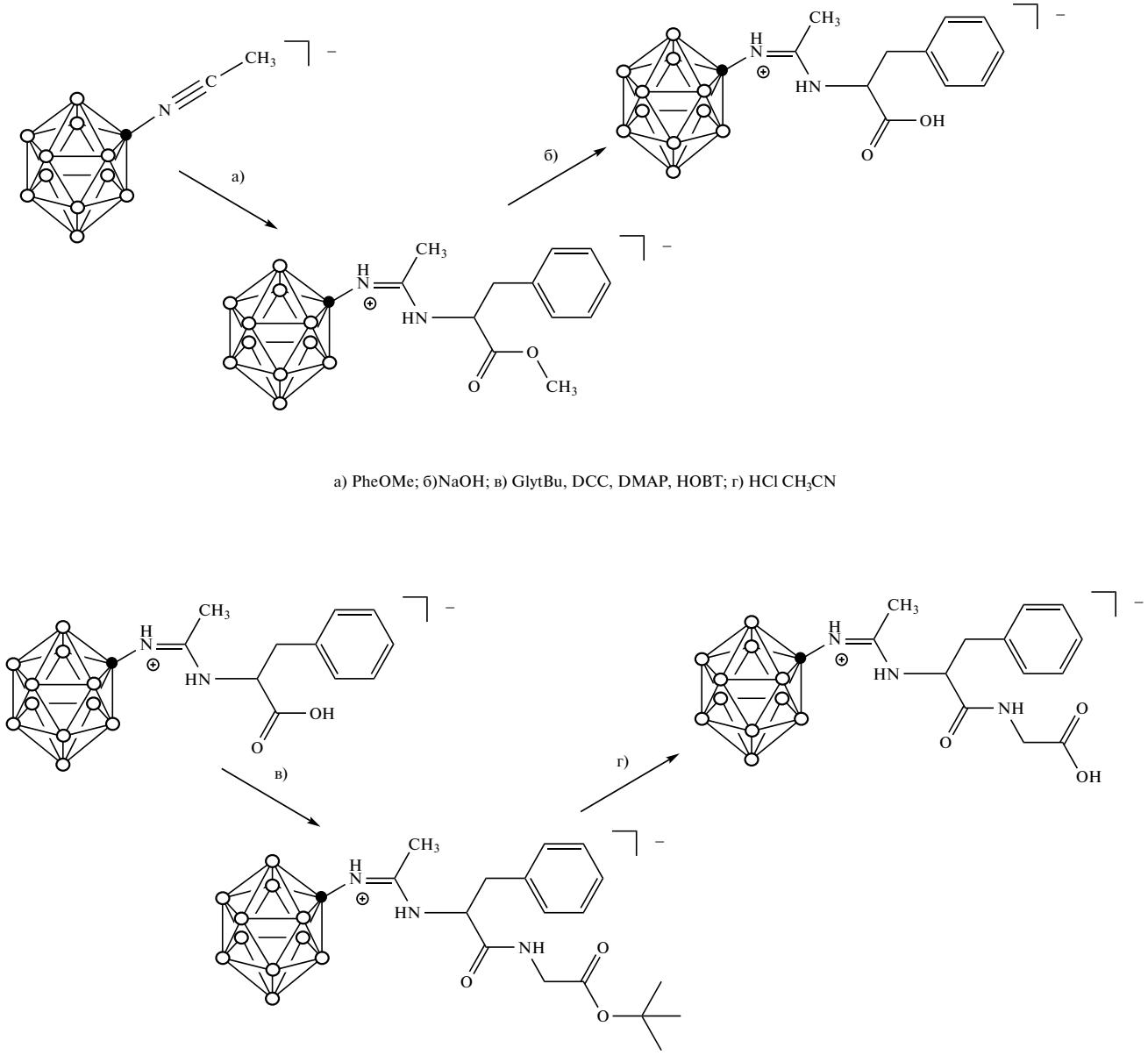

Схема 1. Общая схема синтеза N-борилированных дипептидов.

Полученный коньюгат, содержащий свободную карбоксильную группу, может быть использован в качестве С-компоненты для получения борилированного дипептида (схема 1в). Оба компонента хорошо растворимы в органических растворителях, что позволяет использовать стандартные методики пептидного синтеза с применением дициклогексилкарбодиимида в качестве сшивающего реагента. Кислотолабильные защитные группы предпочтительны для получения пептидных коньюгатов с нитрилиевыми производными *клозо*-додекаборатного аниона для предотвращения разрушения амидинового фрагмента при деблокировании карбоксильной группы пептида.

Строение полученного дипептида было установлено с помощью мультиядерной ЯМР-спектроскопии. В спектре ^{1}H ЯМР глициновый фрагмент представлен сигналами амидных протонов при 6.90 м.д., α-атома – при 3.83 м.д., сигналы метильных протонов *трет*-бутилового эфира – 1.45 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР глициновый фрагмент представлен сигналами от карбоксильного атома углерода при 170.5 м.д., α-атома углерода при 42.7 м.д. *Трет*-бутоксикарбонильный фрагмент представлен сигналами при 82.4 и 28.2 м.д.

Следующим этапом было удаление *трет*-бутильной группы (схема 1г) по методике [28]. Процесс не протекает в двухфазной системе дихлорметан–соляная кислота независимо от температуры реакции. Проведение данной реакции в гомогенной системе ацетонитрил–соляная кислота позволяет полностью деблокировать карбоксильную группу без образования побочных продуктов. Контроль протекания реакции и установление структуры полученного продукта осуществляли с помощью мультиядерной ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{1}H, ^{11}B, ^{13}C. В спектрах ^{1}H, ^{13}C ЯМР отсутствуют сигналы протонов и углерода *трет*-бутильной группы сложного эфира, что подтверждает полноту удаления защитной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен подход к получению дипептидов, коньюгированных с нитрилиевыми производными *клозо*-додекаборатного аниона. Показано, что для получения коньюгатов нитрилиевых производных *клозо*-додекаборатного аниона и свободных аминокислот в качестве исходных соединений необходимо использовать метиловые эфиры аминокислот, так как присоединение *трет*-бутиловых эфиров аминокислот к ацетонитрильному производному $[B_{12}H_{11}NCCH_3]^-$ не приводит к образованию амидин-*клозо*-додекаборатов.

В дальнейшем данные коньюгаты могут быть использованы для получения борилированных пептидов методами пептидного синтеза по Fmoc-протоколу.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 20-33-90119 и 20-03-00763.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hosmane N.S.* (ed.) Boron Science: New Technologies and Applications. CRC Press, 2011.
2. *Evamarie Hey-Hawkins C.V.T.* // Boron-Based Compounds: Potential and Emerging Applications in Medicine. John Wiley & Sons Ltd, 2018.
3. *Tsurubuchi T., Shirakawa M., Kurosawa W. et al.* // Cells. 2020. V. 9. № 5. https://doi.org/10.3390/cells9051277
4. *Hattori Y., Kusaka S., Mukumoto M. et al.* // J. Med. Chem. 2012. V. 55. № 15. P. 6980. https://doi.org/10.1021/jm300749q
5. *Hattori Y., Kusaka S., Mukumoto M. et al.* // Amino Acids. 2014. V. 46. № 12. P. 2715. https://doi.org/10.1007/s00726-014-1829-5
6. *Hu K., Yang Z., Zhang L. et al.* // Coord. Chem. Rev. 2020. V. 405. P. 213139. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.213139
7. *Capala J., Barth R.F., Bendayan M. et al.* // Bioconjug. Chem. 1996. V. 7. № 1. P. 7. https://doi.org/10.1021/bc950077q
8. *Issa F., Kassiou M., Rendina L.M.* // Chem. Rev. 2011. V. 111. № 9. P. 5701. https://doi.org/10.1021/cr2000866
9. *Hofmann S., Lindner J., Beck-Sickinger A.G. et al.* // Chem. Bio. Chem. 2018. V. 19. № 21. P. 2300. https://doi.org/10.1002/cbic.201800343
10. *He T., Misuraca J.C., Musah R.A.* // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 1. https://doi.org/10.1038/s41598-017-16926-w
11. *Genady A.R., Ioppolo J.A., Azaam M.M. et al.* // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 93. P. 574. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.033
12. *Zhdanov A.P., Lisovsky M.V., Goeva L.V. et al.* // Russ. Chem. Bull. 2009. V. 58. № 8. P. 1694. https://doi.org/10.1007/s11172-009-0234-9
13. *Sícha V., Plesek J., Kvícalová M. et al.* // Dalton Trans. 2009. № 5. P. 851. https://doi.org/10.1039/b814941k
14. *Stogniy M.Y., Erokhina S.A., Sivaev I.B. et al.* // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2019. V. 194. № 10. P. 983. https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1631312
15. *Anufriev S.A., Shmal'ko A.V., Stogniy M.Y. et al.* // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2020. V. 195. № 11. P. 901. https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1804148

16. *Bogdanova E.V., Stogniy M.Y., Chekulaeva L.A. et al.* // New J. Chem. 2020. V. 44. № 37. P. 15836. https://doi.org/10.1039/d0nj03017a
17. *Zhdanova P., Polyakova I.N., Razgonyaeva G.A. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2011. V. 56. № 6. P. 847. https://doi.org/10.1134/S003602361106026X
18. *Mindich A.L., Bokach N.A., Dolgushin F.M. et al.* // Organometallics. 2012. V. 31. № 5. P. 6576 https://doi.org/10.1021/om200993f
19. *Mindich A.L., Bokach N.A., Kuznetsov M.L. et al.* // Organometallics. 2013. V. 32. № 21. P. 6576. https://doi.org/10.1021/om400892x
20. *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
21. *Burianova V.K., Bolotin D.S., Novikov A.S. et al.* // Inorg. Chim. Acta. 2018. V. 482. P. 838. https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.07.038
22. *Burianova V.K., Bolotin D.S., Mikherdov A.S. et al.* // New J. Chem. 2018. V. 42. № 11. P. 8693. https://doi.org/10.1039/c8nj01018h
23. *Stogniy M.Y., Erokhina S.A., Suponitsky K.Y. et al.* // New J. Chem. 2018. V. 42. № 22. P. 17958. https://doi.org/10.1039/c8nj04192j
24. *Zhdanov A.P., Nelyubin A.V., Klyukin I.N. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 7. P. 841. https://doi.org/10.1134/S0036023619070180
25. *Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Novikov A.S. et al.* // Mendeleev Commun. 2021. V. 31. № 2. P. 201. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2021.03.018
26. *Zhdanova K.A., Zhdanov A.P., Ezhov A.V. et al.* // Macroheterocycles. 2014. V. 7. № 4. P. 394. https://doi.org/10.6060/mhc140494z
27. *Ezhov A.V., Vyal'ba F.Y., Kluykin I.N. et al.* // Macroheterocycles. 2017. V. 10. № 4–5. P. 505. https://doi.org/10.6060/mhc171254z
28. *Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Zhdanov A.P. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 12. P. 1499. https://doi.org/10.1134/S003602361912012X
29. *McOmie J.F.W.* (ed.) Protective Groups in Organic Chemistry. Springer US, Boston, MA, 1995. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-7218-9
30. *Nelyubin A.V., Selivanov N.A., Bykov A.Y. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. V. 65. № 6. P. 795. https://doi.org/10.1134/S0036023620060133
31. *Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Zhdanov A.P. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. V. 66. № 2. P. 139. https://doi.org/10.1134/S0036023621020133
32. *Chakraborti A.K., Basak, Grover V.* // J. Org. Chem. 1999. V. 64. № 21. P. 8014. https://doi.org/10.1021/jo9900351