

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 546.271

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

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

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

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

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

*e-mail: cat1983@yandex.com

Поступила в редакцию 30.12.2022 г.

После доработки 13.02.2023 г.

Принята к публикации 13.02.2023 г.

Изучено взаимодействие 1,4-диоксанового производного клозо-декаборатного аниона $[2-B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ с цианид-, гидрофталат- и гидроиминоацетат-ионами. Получены соли щелочных металлов (K, Na, Cs) производных клозо-декаборатного аниона с пendantsкими $-NHCH_2CH_2NH_2-$, $-OOC(o-C_6H_4)COOH-$, $-OOCCH_2NHCH_2COOH-$, $-OCH_2CH_2OH-$, $-CN-$, $-SCN-$ и $-SH-$ группами. Показано, что все соединения обладают крайне низкой цитотоксичностью ($IC_{50} \sim 1000$ мкг/мл). Установлено, что соединения $Na_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2SCN]$ и $Na_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2CN]$ проявляют активность и селективность *in vitro* в отношении современного штамма коронавируса SARS-CoV-2 (IC_{50} 312 и 625 мкг/мл соответственно). В отношении вируса гриппа А и вируса бешенства соединения проявляют слабовыраженную противовирусную активность в высоких концентрациях (1250 мкг/мл), т.е. не проявляют селективного действия на репродукцию данных вирусов.

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

нейтронопоглощающей способностью атома бора [36–38]. В последнее время изучается возможность получения боридов при термической обработке комплексов с кластерными анионами бора [39, 40]. Анионы $[B_nH_n]^{2-}$ и их производные могут выступать в качестве полидентатных и политопных лигандов при взаимодействии с обширным кругом *d*-элементов [41–43].

Между тем имеются сведения о физиологической активности кластерных анионов бора, в том числе гематоцидной и бактерицидной; ряд соединений обладает противомикробным и противовирусным действием [44–47].

В настоящей работе исследовано взаимодействие 1,4-диоксанового производного клозо-декаборатного аниона $[2-B_{10}H_9O(CH_2)_4O]^-$ с цианид-, гидрофталат- и гидроиминоацетат-ионами. Показано, что в ходе данного процесса происходит раскрытие циклического заместителя, что приводит к образованию производных аниона $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ с соответствующими концевыми функциональными группами с экзополдидрической связью B–O. Синтезированы водорастворимые соли производных клозо-декаборатного аниона с пентадентными $-NH-NH_2$ -, $-OOC(o-C_6H_4)COOH$ -, $-OOCCH_2NHCH_2COOH$ -, $-OCH_2CH_2OH$ -, $-CN$ -, $-SCN$ - и $-SH$ -группами и изучена их активность в отношении рабдовируса (бешенство), коронавируса (SARS-CoV-2) и вируса гриппа А, устойчивого к действию римантадина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы физико-химического анализа. ИК-спектры соединений записывали на ИК-Фурье-спектрометре ИНФРАЛИУМ ФТ-02 в области 400–4000 cm^{-1} . Образцы готовили в виде таблеток из смеси исследуемого соединения и KBr. 1H , ^{11}B , ^{13}C ЯМР-спектры растворов исследуемых веществ в DMSO- d_6 записывали на ЯМР-спектрометре Bruker DPX-300 на частотах 300.3, 96.32 и 75.49 МГц соответственно с внутренней стабилизацией по дейтерию. Масс-спектры регистрировали с использованием четырехканального насоса Agilent 1200 (G1311A) и тройного квадрупольного масс-спектрометра TSQ Quantum Access MAX.

Элементный анализ на бор проводили на масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой ELAN DRC-e PerkinElmer. Содержание углерода, водорода и азота в образцах определяли на элементном CHNS-анализаторе Eurovector “EuroEA 3000”.

Материалы. Соединения $[2-(1-(1,4\text{-диоксаний}))\text{нонагидро-клозо-декаборат тетрабутиламмония } (n-Bu_4N)[B_{10}H_9O(CH_2)_4O]$ и $[2-(1-(\text{тетрагидропираций}))\text{нонагидро-клозо-декаборат тетрабутиламмония } (n-Bu_4N)[B_{10}H_9O(CH_2)_5]$ синтезировали по разработанной ранее методике [48];

$2-[1-(1,4\text{-диоксаний})\text{нонагидро-клозо-декаборат калия } K[B_{10}H_9O_2C_4H_8]$ получали согласно [49]; $2-[2-(2\text{-меркаптоэтоксидетоксид})\text{нонагидро-клозо-декаборат тетрафенилфосфония } (Ph_4P)_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2SH]$ и $2-[2-(2\text{-тиоцианатэтоксидетоксид})\text{нонагидро-клозо-декаборат тетрафенилфосфония } (Ph_4P)_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2SCN]$ синтезировали по методике [50], $2-[2-(2\text{-аминоэтиламиноэтоксидетоксид})\text{нонагидро-клозо-декаборат тетрабутиламмония } (Bu_4N)_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2]$ – по методике [26]. Гидроиминоацетат калия получали путем взаимодействия иминодиуксусной кислоты и гидроксида калия. 1,4-Диоксан и тетрагидропиран очищали в соответствии с [51]. Этанол (99%, Aldrich), тетрафенилборат натрия (99.5%, Aldrich), фторид цезия (х. ч.), этилендиамин (99%, Aldrich), ацетонитрил (99%, Aldrich), гидрофталат калия (99%, Aldrich), иминодиуксусную кислоту (99%, Aldrich), этиленгликоль (99%, Aldrich), хлорид тетрафенилфосфония (99%, Aldrich) и цианид калия (99%, Aldrich) использовали без дополнительной очистки.

Синтез $2-[2-(2-(2\text{-аминоэтиламиноэтоксидетоксид})\text{нонагидро-клозо-декабората натрия } Na_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2]$ (I). Навески $(Bu_4N)[B_{10}H_9O_2C_4H_8]$ (1.80 г, 4 ммоль) и этилендиамина (0.40 мл, 10 ммоль) добавляли в 20 мл этанола и полученную суспензию кипятили при перемешивании в течение 5 ч. При этом в ходе реакции наблюдали постепенное растворение $(Bu_4N)[B_{10}H_9O_2C_4H_8]$ и выпадение нового осадка. По окончании процесса полученную систему охлаждали до комнатной температуры, твердую фазу отфильтровывали, промывали этанолом (2×50 мл) и сушили в вакууме масляного насоса при температуре 60°C в течение 1 ч. Полученное соединение представляет собой соль $(NH_3CH_2CH_2NH_3)[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2]$ (0.54 г, выход 82%). Маточный раствор, содержащий $(Bu_4N)_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2]$, добавляли к раствору 1.09 г (3.2 ммоль) тетрафенилбората натрия в 10 мл метанола, при этом выпадал белый осадок. Полученный раствор фильтровали, маточный раствор упаривали досуха с образованием соли $Na_2[B_{10}H_9O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2]$ в виде белого порошка. К нему добавляли 5 мл воды, полученный мутноватый раствор фильтровали, фильтрат упаривали досуха. Полученный продукт сушили в вакууме масляного насоса при температуре 60°C в течение 2 ч. Получено 0.27 г продукта (выход 43%).

1H ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.50...–0.50 (м, 9H, $B_{10}H_9$), 2.81 (т, 2H, CH_2 (ζ)), 2.83 (т, 2H, CH_2 (ϵ)), 2.96 (т, 2H, CH_2 (δ)), 3.30 (т, 2H, CH_2 (γ)), 3.39 (т, 2H, CH_2 (β)), 3.51 (т, 2H, CH_2 (α)). ^{11}B { 1H } ЯМР-

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

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

^1H ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): $0.50\ldots-0.50$ (м, 9Н, B_{10}H_9), 3.06 (т, 2Н, $\underline{\text{CH}_2}$ (β)), 3.32 (т, 2Н, $\underline{\text{CH}_2}$ (γ)), 3.43 (т, 2Н, $\underline{\text{CH}_2}$ (α)), 3.59 (т, 2Н, $\underline{\text{CH}_2}$ (δ)), 7.52 , 7.78 , 7.81 (м, 4Н, CH_{Ar}). ^{11}B $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): -34.4 (с, 1В, В(4)); -28.2 (с, 2В, В(7,8)); -23.8 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -7.5 (с, 1В, В(10)); -4.2 (с, 1В, В(1)); 1.7 (с, 1В, В(2)). ^{13}C ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 47.8 ($\underline{\text{CH}_2}$ (β)), 70.2 ($\underline{\text{CH}_2}$ (γ)), 70.9 ($\underline{\text{CH}_2}$ (α)), 71.3 ($\underline{\text{CH}_2}$ (δ)), 128.1 , 129.3 , 130.4 , 131.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}\text{H}$), 132.4 , 133.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$), 167.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_2-$), 172.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OH}$). ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 3528 ($\nu(\text{COO}-\text{H})$), 3071 ($\nu(\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}})$), 2451 ($\nu(\text{B}-\text{H})$), 1619 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ сложноэфирные), 1718 ($\nu(\text{C}=\text{O})$ карбоксильные), 1151 ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$). Найдено, %: С 31.88; Н 4.86; В 23.92. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{B}_{10}\text{K}_2\text{O}_6$, %: С 32.13; Н 4.94; В 24.10. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 371.42 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]^{2-} + \text{H}^+\}^-$. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{B}_{10}\text{O}_6$: $M = 371.42$. Найдено, а.е.м.: 409.50 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]^{2-} + \text{K}^+\}^-$. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{B}_{10}\text{KO}_6$: $M = 409.51$. Найдено, а.е.м.: 783.92 $\{2\text{H}^+ + \text{K}^+ + 2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]^{2-}\}^-$. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{B}_{20}\text{KO}_{12}$: $M = 781.93$.

$\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}]^{2-}$. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{B}_{20}\text{KO}_{12}$: $M = 781.93$.

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

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

Синтез 2-[(5-(2-гидроксиэтокс)пентилокс)этокс]нонагидро-клозо-декабората цезия $\text{Cs}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$ (4). В круглодонную колбу, снабженную насадкой Дина-Старка, в атмосфере аргона помещали метилат калия (0.28 г, 4 ммоль) и 30 мл этиленгликоля. Полученную суспензию перемешивали при температуре $\sim 100^\circ\text{C}$ до полного растворения CH_3OK и прекращения отгонки образующегося метанола. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и к нему добавляли $\text{K}[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{C}_4\text{H}_8]$ (0.48 г, 2 ммоль). Полученную систему нагревали в течение 1 ч при температуре 80°C . Раствор охла-

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

^1H ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): 1.74 (м, 2H, CH_2 (γ)), 1.92 (м, 2H, CH_2 (δ)), 2.09 (м, 2H, CH_2 (β)), 3.78 (т, 2H, CH_2 (ϵ)), 4.05 (т, 2H, CH_2 (ζ)), 4.11 (т, 2H, CH_2 (η)), 4.21 (т, 2H, CH_2 (α)). ^{11}B $\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): -34.6 (с, 1В, В(4)); -29.3 (с, 2В, В(7,8)); -23.8 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -4.2 (с, 1В, В(10)); -3.2 (с, 1В, В(1)); -1.4 (с, 1В, В(2)). ^{13}C ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 21.9 (CH_2 (γ)), 28.7 (CH_2 (δ)), 30.7 (CH_2 (β)), 60.7 (CH_2 (η)), 71.2 (CH_2 (ϵ)), 71.4 (CH_2 (α)), 72.0 (CH_2 (ζ)). ИК-спектр (KBr , cm^{-1}): 3487 ($\nu(\text{O}-\text{H})$), 2442 ($\nu(\text{B}-\text{H})$), 1621 ($\delta(\text{O}-\text{H})$), 1160 ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$). Найдено, %: С 13.17; Н 4.12; В 20.19. Вычислено для $\text{Cs}_2\text{B}_{10}\text{C}_6\text{O}_4\text{H}_{22}$, %: С 13.54; Н 4.17; В 20.32. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 265.38 $\{\text{H}^+ + [\text{B}_{10}\text{H}_9\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}]^{2-}\}^-$. Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{25}\text{B}_{10}\text{O}_3$: $M = 265.38$. Найдено, а.е.м.: 397.27 $\{\text{Cs}^+ + [\text{B}_{10}\text{H}_9\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^{2-}\}^-$. Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{24}\text{B}_{10}\text{CsO}_3$: $M = 397.28$.

Синтез 2-[2-(2-меркаптоэтоксид)этоксид]нонагидроклозо-декабората цезия $\text{Cs}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SH}]$ (5). Навеску 1.83 г (2 ммоль) $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SH}]$ растворяли в 30 мл метанола и добавляли к раствору 0.76 г (5 ммоль) фторида цезия в 20 мл метанола. Полученный белый осадок отфильтровывали, промывали метанолом (2×30 мл) и сушили в вакууме масляного насоса при 50°C в течение 1 ч. Получено 0.89 г $\text{Cs}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SH}]$ (выход 88%).

^1H ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 0.50...–0.50 (м, 9H, B_{10}H_9), 2.82 (с, SH), 2.95 (т, 2H, CH_2 (δ)), 3.34 (т, 2H, CH_2 (γ)), 3.38 (т, 2H, CH_2 (β)), 3.50 (т, 2H, CH_2 (α)). ^{11}B $\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): -33.9 (с, 1В, В(4)); -28.9 (с, 2В, В(7,8)); -23.7 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -7.8 (с, 1В, В(10)); -4.0 (с, 1В, В(1)); 1.5 (с, 1В, В(2)). ^{13}C ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 47.6 (CH_2 (δ)), 69.6 (CH_2 (α)), 70.1 (CH_2 (γ)), 72.4 (CH_2 (β)). ИК-спектр (KBr , cm^{-1}): 2921 ($\nu(\text{S}-\text{H})$), 2450 ($\nu(\text{B}-\text{H})$), 1008 ($\nu(\text{C}-\text{O})$). Найдено, %: С 9.19; Н 3.54; S 6.30; В 21.26. Вычислено для $\text{C}_4\text{H}_{18}\text{B}_{10}\text{Cs}_2\text{O}_2\text{S}$, %: С 9.53; Н 3.60; S 6.36; В 21.44. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 239.37 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SH}]^{2-} + \text{H}^+\}^-$. Вычислено для $\text{C}_4\text{H}_{19}\text{B}_{10}\text{O}_2\text{S}$: $M = 239.37$. Найдено, а.е.м.: 371.26 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SH}]^{2-} + \text{Cs}^+\}^-$. Вычислено для $\text{C}_4\text{H}_{18}\text{B}_{10}\text{CsO}_2\text{S}$: $M = 371.27$.

Синтез 2-[2-(2-тиоцианатэтоксид)этоксид]нонагидро-клозо-декабората натрия, $\text{Na}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCN}]$ (6). Раствор 1.88 г (2 ммоль) $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCN}]$ в 30 мл метанола добавляли к раствору 1.37 г (4 ммоль) тетрафенилбората натрия в 20 мл метанола, при этом выпадал белый осадок. Полученный раствор фильтровали, маточный раствор упаривали досуха с образованием натриевой соли в виде белого порошка. К нему добавляли 5 мл воды, полученный мутноватый раствор отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Полученный продукт сушили в вакууме масляного насоса при температуре 60°C в течение 2 ч. Получено 0.30 г $\text{Na}_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCN}]$ (выход 48%).

^1H ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 0.50...–0.50 (м, 9H, B_{10}H_9), 2.99 (т, 2H, CH_2 (δ)), 3.41 (т, 2H, CH_2 (γ)), 3.48 (т, 2H, CH_2 (β)), 3.53 (т, 2H, CH_2 (α)). ^{11}B $\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): -34.1 (с, 1В, В(4)); -28.9 (с, 2В, В(7,8)); -23.6 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -7.5 (с, 1В, В(10)); -3.8 (с, 1В, В(1)); 1.7 (с, 1В, В(2)). ^{13}C ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 47.9 (CH_2 (δ)), 69.7 (CH_2 (α)), 70.7 (CH_2 (γ)), 72.6 (CH_2 (β)), 102.6 ($\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$). ИК-спектр (KBr , cm^{-1}): 2454 ($\nu(\text{BH})$), 2130 ($\nu(\text{C}\equiv\text{N})$), 1015 ($\nu(\text{C}-\text{O})$). Найдено, %: С 19.09; Н 5.47; N 4.46; S 10.29; В 34.80; Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_{17}\text{B}_{10}\text{NNa}_2\text{O}_2\text{S}$, %: С 19.41; Н 5.54; N 4.53; S 10.36; В 34.95. ESI MS. Найдено, а.е.м.: 264.37 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCN}]^{2-} + \text{H}^+\}^-$. Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_{18}\text{B}_{10}\text{NO}_2\text{S}$: $M = 264.38$. Найдено, а.е.м.: 286.35 $\{[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCN}]^{2-} + \text{Na}^+\}^-$. Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_{17}\text{B}_{10}\text{NNaO}_2\text{S}$: $M = 286.36$.

Синтез 2-[2-(2-цианоэтоксид)этоксид]нонагидро-клозо-декаборат тетрафенилфосфония $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CN}]$. Навески $(n\text{-Bu}_4\text{N})[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}]$ (0.89 г, 2 ммоль) и KCN (0.14 г, 2.2 ммоль) добавляли в 20 мл ДМСО и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Полученный раствор выливали в водный раствор Ph_4PCl (2.2 ммоль, 0.82 г); выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (2×30 мл) и сушили в вакууме масляного насоса при температуре 50°C в течение 1 ч. Получено 1.71 г $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{B}_{10}\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CN}]$ (выход 94%).

^1H ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): 0.50...–0.50 (м, 9H, B_{10}H_9), 2.65 (т, 2H, CH_2 (δ)), 3.17 (т, 2H, CH_2 (γ)), 3.30 (т, 2H, CH_2 (β)), 3.50 (т, 2H, CH_2 (α)). ^{11}B $\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): -34.0 (с, 1В, В(4)); -29.1 (с, 2В, В(7,8)); -23.6 (с, 4В, В(3,5) + В(6,9)); -5.6 (с, 1В, В(10)); -3.6 (с, 1В, В(1)); -1.6 (с, 1В, В(2)). ^{13}C ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): 19.0 (CH_2 (δ)), 66.0 (CH_2 (α)), 70.8 (CH_2 (γ)), 72.8 (CH_2 (β)), 120.3 ($\text{C}\equiv\text{N}$). ИК-спектр (KBr , cm^{-1}): 3060 ($\nu(\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}})$), 2454 ($\nu(\text{B}-\text{H})$), 2250 ($\nu(\text{C}\equiv\text{N})$), 1029 ($\nu(\text{C}-\text{O})$). Найдено, %: С 69.60; Н

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

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

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

Оценка противовирусного действия соединений *in vitro*

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

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

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

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

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

Определение специфической вируснейтрализующей антирабической активности

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

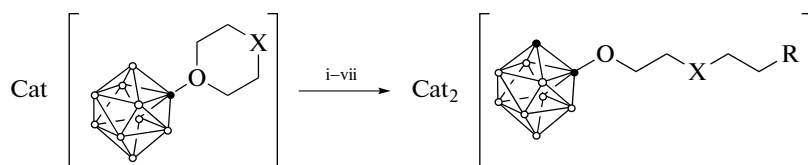
В работе использовали вирус бешенства CVS-11, линия клеток BHK-21/клон 13. В качестве препарата сравнения применяли стандарт European Pharmacopoeia Reference Standard Human rabies

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

ные при раскрытии циклического заместителя и содержащие пendants функциональные группы NH_2 , OH , SH , CN , SCN , COOH , отделенные от кластерного аниона бора алкоксильным спейсером. Синтез замещенных производных проводили согласно схеме 1.



Cat = Bu_4N^+ , Ph_4P^+ , K^+ , Cs^+

• B

◦ B-H

X = $-\text{O}-$ (1–3, 5–7)

$-\text{CH}_2-$ (4)

R = $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ (1)

$-\text{OOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}$ (2)

$-\text{OOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$ (3)

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (4)

$-\text{SH}$ (5)

$-\text{SCN}$ (6)

$-\text{CN}$ (7)

i) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, EtOH, t° ; 2) $\text{Na}[\text{BPh}_4]$, MeOH (1)

ii) $\text{KOOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOH}$, CH_3CN , t° (2)

iii) $\text{KOOCCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$, CH_3CN , t° (3)

iv) 1) $\text{KOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, t° ; 2) CsF , EtOH (4)

v) 1) KSH , DMSO; 2) Ph_4PCl , H_2O ; 3) CsF , MeOH (5)

vi) 1) KSCN , DMSO; 2) CsF , MeOH; 3) Ph_4PCl , H_2O ; 4) $\text{Na}[\text{BPh}_4]$, MeOH (6)

vii) 1) KCN , DMSO; 2) Ph_4PCl , H_2O ; 3) $\text{Na}[\text{BPh}_4]$, MeOH (7)

Схема 1. Синтез замещенных производных 1–7.

Для проведения дальнейших биологических испытаний все замещенные производные были получены в виде солей K^+ , Na^+ и Cs^+ . Во-первых, получение гидрофобных замещенных кластерных анионов бора в виде солей с катионами щелочных металлов позволяет получать водорастворимые формы целевых соединений, что повышает биодоступность последних. Это важно при скрининге *in vitro*, когда присутствие органических растворителей может привносить экранирующий цитотоксический эффект. Во-вторых, такой подход позволяет нивелировать токсичные свойства органических катионов (Ph_4P^+ , Bu_4N^+) и определять токсичность, обусловленную анионной частью соединений.

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

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

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

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

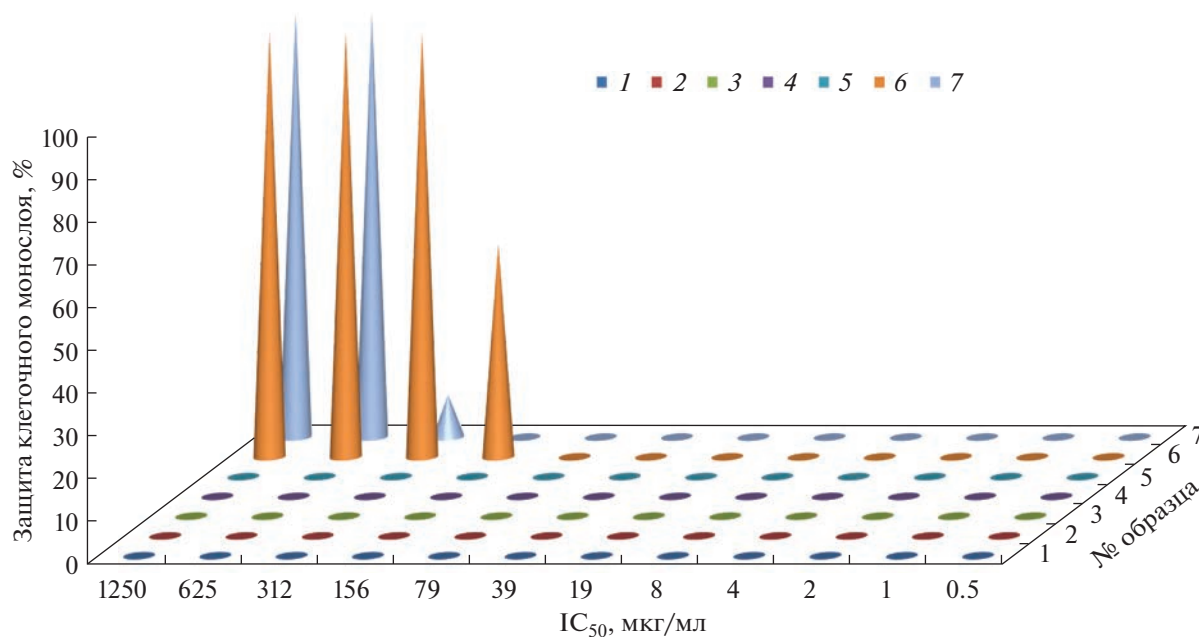


Рис. 1. Защита клеточного монослоя от ЦПД SARS-CoV-2 соединениями 1–7 в различных концентрациях.

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

3. Sivaev I.B., Bregadze V.I., Sjöberg S. // Collect. Czech. Chem. Commun. 2002. V. 67. № 6. P. 679.
<https://doi.org/10.1135/cccc20020679>
4. Матвеев Е.Ю., Кубасов А.С., Разгоняева Г.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2015. Т. 60. № 7. С. 858.
5. Нелюбин А.В., Клюкин И.Н., Жданов А.П. и др. // Журн. неорган. химии. 2021. Т. 66. № 2. С. 134.
6. Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Zhdanov A.P. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 14. P. 1750.
<https://doi.org/10.1134/S0036023619140043>
7. Zhizhin K.Y., Zhdanov A.P., Kuznetsov N.T. // Russ. J. Inorg. Chem. 2010. V. 55. № 14. P. 2089.
<https://doi.org/10.1134/S0036023610140019>
8. Акимов С.С., Матвеев Е.Ю., Разгоняева Г.А. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 2. С. 364.
9. Klyukin I.N., Zhdanov A.P., Matveev E.Yu. et al. // Inorg. Chem. Commun. 2014. V. 50. P. 28.
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2014.10.008>
10. Klyukin I.N., Kubasov A.S., Limarev I.P. et al. // Polyhedron. 2015. V. 101. P. 215.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.09.025>
11. Клюкин И.Н., Воинова В.В., Селиванов Н.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2018. Т. 63. № 12. С. 1536.
12. Нелюбин А.В., Соколов М.С., Селиванов Н.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. № 11. С. 1562.
13. Нелюбин А.В., Селиванов Н.А., Клюкин И.Н. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 66. № 9. С. 1297.
14. Kubasov A.S., Turishev E.S., Polyakova I.N. et al. // J. Organomet. Chem. 2017. V. 828. P. 106.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.11.035>
15. Голубев А.В., Кубасов А.С., Турышев Е.С. и др. // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65. № 9. С. 1198.
16. Kubasov A.S., Matveev E.Y., Turyshchev E.S. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2018. V. 477. P. 277.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.03.013>
17. Zhdanov A.P., Klyukin I.N., Bykov A.Y. et al. // Polyhedron. 2017. V. 123. P. 176.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.11.035>
18. Кубасов А.С., Матвеев Е.Ю., Турышев Е.С. и др. // Докл. АН. 2017. Т. 477. № 3. С. 307.
19. Stogniy M.Y., Erokhina S.A., Sivaev I.B. et al. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2019. P. 983.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1631312>
20. Laskova J., Ananiev I., Kosenko I. et al. // Dalton Trans. 2022. V. 51. № 8. P. 3051.
<https://doi.org/10.1039/D1DT04174F>
21. Матвеев Е.Ю., Левицкая В.Я., Новиков С.С. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. № 12. С. 1717.
22. Semioshkin A.A., Sivaev I.B., Bregadze V.I. // Dalton Trans. 2008. V. 8. P. 977.
<https://doi.org/10.1039/B715363E>
23. Orlova A.V., Kondakov N.N., Kimel B.G. et al. // Appl. Organomet. Chem. 2007. V. 21. № 2. P. 98.
<https://doi.org/10.1002/aoc.1151>
24. Матвеев Е.Ю., Акимов С.С., Кубасов А.С. и др. // Журн. неорган. химии. 2017. Т. 62. № 6. С. 827.
25. Матвеев Е.Ю., Лимарев И.П., Ничуговский А.И. и др. // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 8. С. 811.
[Matveev E.Y., Limarev I.P., Nichugovskii A.I. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 8. P. 977.
<https://doi.org/10.1134/S0036023619080084>]
26. Кубасов А.С., Матвеев Е.Ю., Ретивов В.М. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 1. С. 187.
27. Grin M.A., Semioshkin A.A., Titeev R.A. et al. // Mendeleev Commun. 2007. V. 17. P. 14.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2007.01.005>
28. Матвеев Е.Ю., Новиков С.С., Левицкая В.Я. и др. // Тонкие химические технологии. 2022. Т. 17. № 5. С. 427.
29. Kikuchi S., Kanoh D., Sato S. et al. // J. Controlled Release. 2016. V. 237. P. 160.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.07.017>
30. Laskova J., Kozlova A., Ananyev I. et al. // J. Organomet. Chem. 2017. V. 834. P. 64.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.02.009>
31. Serdyukov A., Kosenko I., Druzina A. et al. // J. Organomet. Chem. 2021. V. 946. P. 121905.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.121905>
32. Imperio D., Muz B., Azab A.K. et al. // Eur. J. Org. Chem. 2019. V. 2019. № 43. P. 7228.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201901412>
33. Sivaev I.B. // Chem. Heterocycl. Comp. 2017. V. 53. P. 638.
<https://doi.org/10.1007/s10593-017-2106-9>
34. Zhenguang Huang, Suning Wang, Rian D. Dewhurst et al. // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. V. 59. P. 8800.
<https://doi.org/10.1002/anie.201911108>
35. Zhang Z., Zhao Z., Wang B., Zhang J. // Green Energy & Environment. 2021. V. 6. № 6. P. 794.
<https://doi.org/10.1016/j.gee.2020.12.002>
36. Ali F., Hosmane N., Zhu Y. // Molecules. 2020. V. 25. № 4. P. 828.
<https://doi.org/10.3390/molecules25040828>
37. Hu K. et al. // Coord. Chem. Rev. 2020. V. 405. P. 213139.
38. Zharkov D.O., Yudkina A.V., Riesebeck T. et al. // Am. J. Cancer Research. 2021. V. 11. № 10. P. 4668.
39. Малинина Е.А., Гоева Л.В., Бузанов Г.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 11. С. 1136.
40. Малинина Е.А., Гоева Л.В., Бузанов Г.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2020. Т. 65. № 1. С. 124.
41. Avdeeva V.V., Malinina E.A., Kuznetsov N.T. // Coord. Chem. Rev. 2022. V. 469. P. 214636.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214636>
42. Matveev E.Yu., Avdeeva V.V., Zhizhin K.Yu. et al. // Inorganics. 2022. V. 10. P. 298.
<https://doi.org/10.3390/inorganics10120238>
43. Zhao X., Yang Z., Chen H. et al. // Coord. Chem. Rev. 2021. V. 444. P. 214042.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214042>
44. Авдеева В.В., Гараев Т.М., Малинина Е.А. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. № 1. С. 33.
45. Cebula J., Fink K., Boratyński J. et al. // Coord. Chem. Rev. 2023. V. 477. P. 214940.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214940>
46. Fink K., Uchman M. // Coord. Chem. Rev. 2021. V. 431. P. 213684.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213684>
47. Kaniowski D., Kuli K., Suwar J. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 20. P. 12190.
<https://doi.org/10.3390/ijms232012190>

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