

# Производные бис(1,2-дикарболлид)железа с нуклеозидами

## Друзина А.А.

Друзина Анна Александровна / Druzina Anna Aleksandrovna – кандидат химических наук, научный сотрудник,  
лаборатория алюминий и борорганических соединений,  
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва

**Аннотация:** в статье обзревается методы синтеза конъюгатов полиэдрических гидридов бора с различными нуклеозидами.

**Ключевые слова:** полиэдрические гидриды бора, бис(1,2-дикарболлид)железа, нуклеозиды, конъюгаты.

В последнее время наметился устойчивый рост интереса к практическим аспектам использования борсодержащих нуклеозидов. Нуклеозиды, участвующие во многих клеточных процессах, – одни из важнейших малых биомолекул, которые являются основными компонентами рибонуклеиновой (РНК) и дезоксирибонуклеиновой кислот (ДНК). Среди большого количества модифицированных нуклеозидов значительный интерес представляют их борсодержащие производные. Так, в последнее время были синтезированы нуклеозидсодержащие бороновые кислоты<sup>1</sup>, карбораны<sup>2</sup> и металакарбораны<sup>3</sup>. Проявление биологической активности<sup>4</sup> открывает путь использования их в качестве *антивирусных препаратов*. Мишенями их действия могут выступать ферменты: ДНК- и РНК-полимеразы, синтазы, киназы и другие молекулы, участвующие в метаболизме нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Подобные соединения могут также использоваться как потенциальные *противоопухолевые препараты для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака*. Работы по созданию новых противоопухолевых средств направлены на получение таких соединений, которые при максимальном ингибирующем воздействии на опухолевые клетки минимально повреждали бы нормальные клетки и ткани организма.

Борсодержащие нуклеозиды являются весьма интересной модификацией этих природных соединений. Соединения, содержащие с одной стороны, борные полиэдры, а с другой стороны нуклеозиды, представляют большой интерес и находят широкое применение в биологии и медицине.<sup>5</sup> Изначально борсодержащие нуклеозиды рассматривались как потенциальные агенты для БНЗТ рака,<sup>6,7</sup> в которых нуклеозиды использовались в качестве транспортной составляющей, способной селективно накапливаться в клетках опухоли, трансформируясь в нуклеотиды ДНК и РНК размножающихся клеток. Борсодержащие предшественники нуклеиновых кислот – нуклезиды обеспечивают селективную доставку и накопление<sup>10</sup> в непосредственно в ядре раковой клетки, что в значительной мере увеличивает поражающий эффект продуктов деления и позволяет уменьшить необходимую терапевтическую концентрацию препарата.<sup>8</sup>

Вместе с тем, модификация биомолекул путем введения борного фрагмента может оказывать существенное влияние на их биологические свойства. Существуют различные типы борных кластеров, которые используются для синтеза БНЗТ-препаратов. В представленной работе рассмотрены производные на основе бис(1,2-дикарболлид)железа.

Впервые конъюгаты нуклеозидов с бис(1,2-дикарболлид)железом были синтезированы в 2003 году. Авторы отмечают, что, варьируя условия реакции можно получать различные продукты. Так, при взаимодействии защищенного по углеводному остатку 2'-дезоксаденозина **2** с диоксониевым производным бис(1,2-дикарболлид)железа **1** в жестких условиях, то есть в присутствии NaH, образуется защищенный продукт **3**, последующее удаление защитных групп с которого приводит к первому конъюгату 2'-дезоксаденозина с бис(1,2-дикарболлид)железом **4**<sup>9</sup>, в котором борный кластер присоединяется к нуклеозиду по N<sup>6</sup>-аминогруппе (Схема 1).

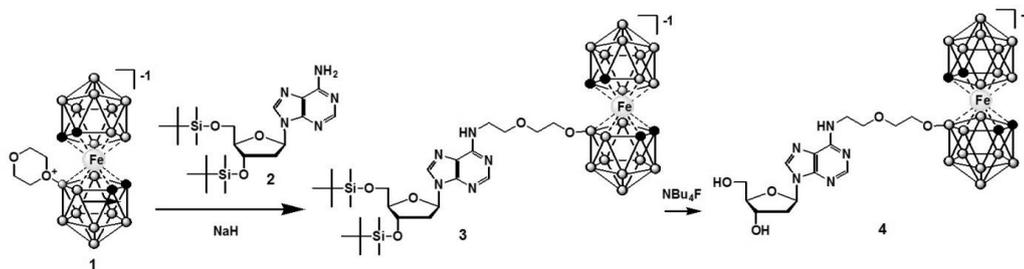


Схема 1. Синтез конъюгата бис(1,2-дикарболлид)железа с 2'-дезоксаденозином

Тем же коллективом был разработан еще один подход к синтезу конъюгатов бис(1,2-дикарболлид)железа с нуклеозидами – Cu<sup>I</sup>-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение алкинов к азидам. В последнее время этот метод является универсальным, поскольку в отличие от некатализируемого процесса, протекает региоспецифично с образованием 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов.<sup>10</sup> В результате взаимодействия бис(1,2-дикарболлид)железа с NaN<sub>3</sub> при кипячении в этаноле в присутствии NBu<sub>4</sub>Vr получается борсодержащий азид **5**. Их реакция с 2'-O-пропаргил-уридином в



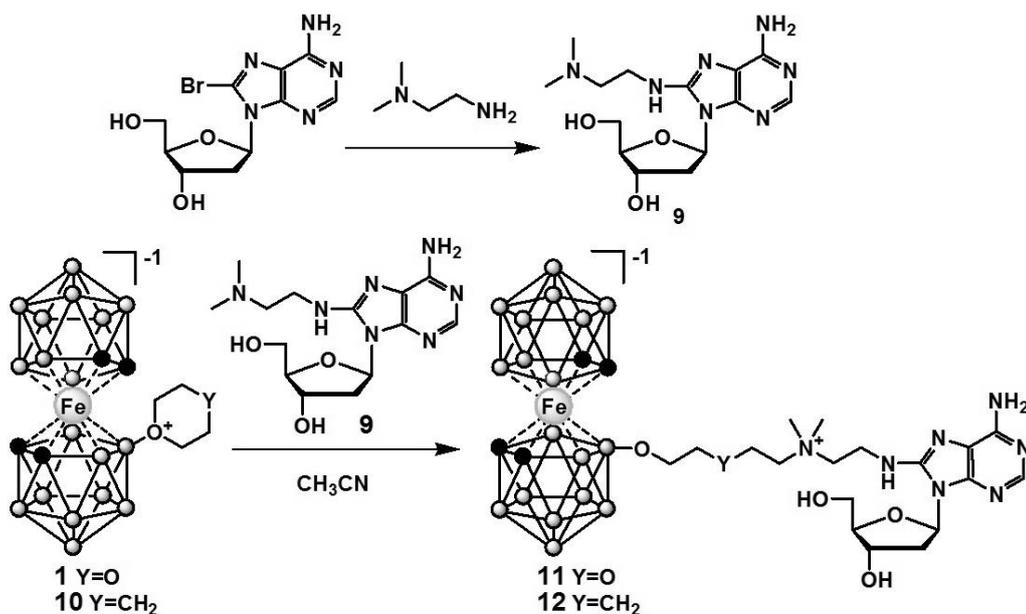


Схема 5 Синтез конъюгатов бис(1,2-дикарболлид)железа с 2'-дезоксаденозином

Следует отметить, что исследователям впервые удалось получить цвиттер-ионные производные бис(1,2-дикарболлид)железа с 2'-дезоксаденозином **11** и **12**, в которых не затрагивается 6-экзо-NH<sub>2</sub>-группа нуклеозида. Важным преимуществом предложенного метода синтеза подобных конъюгатов является отсутствие необходимости защищать гидроксигруппы углеводного остатка.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия малым формам предприятий в научно-технической сфере «УМНИК» № 0010022 и при государственной поддержке молодых российских ученых «Стипендии Президента РФ».

## Литература

1. Galmarini R.F., Mackey J.R., Dumontet C. Nucleoside analogues: mechanisms of drug resistance and reversal strategies // *Leukemia*. 2001. № 15. С. 875-890.
2. Byun Y., Narayanasamy S., Johnsamuel J., Bandyopadhyaya A.K., Tiwari R., Al-Madhoun A.S., Barth R.F.; Eriksson S., Tjarks W. 3-Carboranyl Thymidine Analogues (3CTAs) and Other Boronated Nucleosides for Boron Neutron Capture Therapy // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2006. № 6. С. 127-144.
3. Olejniczak A.B., Plešek J., Kříž O., Lesnikowski Z.J. A Nucleoside Conjugate Containing a Metallocarborane Group and Its Incorporation into a DNA Oligonucleotide // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003. № 42. С. 5740-5743.
4. Herdewijn P. C5-Amino acid functionalized LNA: positively poised for antisense applications // *Modified Nucleosides, in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Wiley-VCH, Weinheim. 2014. С. 684-690.
5. Soloway A.H. Zhuo J.-C., Rong F.-G. Lunato A.J. Ives D.H., Barth R.F., Anisuzzaman A.K.M., Barth C.D., Barnum B.A. *J. Organomet. Chem.* 1999. № 581. С 37-47.
6. Tjarks W., Tiwari R., Byun Y., Narayanasamy S., Barth R.F. Carboranyl thymidine analogues for neutron capture therapy // *Chem. Comm.* 2007. С. 4978-4991.
7. Nakamura H., Kirihaata M. Boron Compounds: New Candidates for Boron Carriers in BNCT // *Neutron Capture Therapy*. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg (Ed. W.A.G. Sauerwein). 2012. № 7. С. 99-115.
8. Morin C. The chemistry of boron analogues of biomolecules // *Tetrahedron*. 1994. № 50. С 12521-12569.
9. Olejniczak A.B., Plešek J., Kříž O., Lesnikowski Z.J. A Nucleoside Conjugate Containing a Metallocarborane Group and Its Incorporation into a DNA Oligonucleotide // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003. № 42. С. 5740-5743.
10. Kolb H.C., Finn M.G. and Sharpless K.B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001. № 40. С. 2004-2021.
11. Wojtczak B.A., Andrysiak A., Cruner B., Z. J Lesnikowski. Chemical Legation: A Versatile Method for Nucleoside Modification with Boron Clusters // *Chem. Eur. J.* 2008. № 14. – С. 10675-10682.
12. Semioshkin A., Sivaev I., Bregadze V. Cyclic oxonium derivatives of polyhedral boron hydrides and their synthetic applications // *Dalton Trans.* – 2008. С. 977-992.
13. Semioshkin A., Nizhnik E., Godovikov I., Starikova Z., Bregadze V. Reactions of oxonium derivatives of [B<sub>12</sub>H<sub>12</sub>]<sup>2-</sup> with amines: Synthesis and structure of novel B<sub>12</sub>-based ammonium salts and amino acids // *J. Organomet. Chem.* 2007. № 692. С. 4020-4028.
14. Sivaev I.B., Starikova Z.A., Sjöberg S., Bregadze V.I. Synthesis of functional derivatives of the [3,3'-Co(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> anion // *J. Organomet. Chem.* 2002. № 649. С. 1-8.

15. Lobanova I., Kosenko I., Laskova J., Ananyev I., Druzina A., Godovikov A., Bregadze V., Qi S., Leśnikowski Z., Semioshkin A. Synthesis and structure of 8-tetrahydrofuronium and 8-tetrahydropyryonium derivatives of iron bis(dicarbollide)(-I) and their cleavage reactions. Design of novel ferracarborane ligands and nucleoside conjugates // Dalton Trans. 2015. № 44. C. 1571-1584.
16. Semioshkin A., Bregadze V., Godovikov I., Ilinova A., Lesnikowski Z.J., Lobanova I. A convenient approach towards boron cluster modifications with adenosine and 2'-deoxyadenosine. // J. Organomet. Chem. 2011. № 696. C. 3750-3755.
17. Ильинова А.А., Брегадзе В.И., Богомазова А.Н., Лобанова И.А., Миронов А.Ф. Семюшкин А.А. Новые борсодержащие 2'-дезоксиденозины // Изв. Акад. Наук. Сер. хим. 2013. № 4. С. 1115-1119.

---

<sup>1</sup> Galmarini R.F., Mackey J.R., Dumontet C. Nucleoside analogues: mechanisms of drug resistance and reversal strategies // Leukemia. 2001. № 15. C. 875-890.

<sup>2</sup> Byun Y., Narayanasamy S., Johnsamuel J., Bandyopadhyaya A.K., Tiwari R., Al-Madhoun A.S., Barth R.F.; Eriksson S., Tjarks, W. 3-Carboranyl Thymidine Analogues (3CTAs) and Other Boronated Nucleosides for Boron Neutron Capture Therapy // Anti-Cancer Agents Med. Chem. 2006. № 6. C. 127-144.

<sup>3</sup> Olejniczak A.B., Plešek J., Kříž O., Lesnikowski Z.J. A Nucleoside Conjugate Containing a Metallocarborane Group and Its Incorporation into a DNA Oligonucleotide // Angew. Chem. Int. Ed. 2003. № 42. C. 5740-5743.

<sup>4</sup> Herdewijn P. C5-Amino acid functionalized LNA: positively poised for antisense applications // Modified Nucleosides, in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Wiley-VCH, Weinheim. 2014. C. 684-690.

<sup>5</sup> Soloway A.H. Zhuo J.-C., Rong F.-G. Lunato A.J. Ives D.H., Barth R.F., Anisuzzaman A.K.M., Barth C.D., Barnum B.A. J. Organomet. Chem. 1999. № 581. C 37-47.

<sup>6</sup> Tjarks W., Tiwari R., Byun Y., Narayanasamy S., Barth R.F. Carboranyl thymidine analogues for neutron capture therapy // Chem. Comm. 2007. C. 4978-4991.

<sup>7</sup> Nakamura H., Kirihata M. Boron Compounds: New Candidates for Boron Carriers in BNCT // Neutron Capture Therapy. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg (Ed. W.A.G. Sauerwein). 2012. № 7. C. 99-115.

<sup>8</sup> Morin C. The chemistry of boron analogues of biomolecules // Tetrahedron. 1994. № 50. C 12521-12569.

<sup>9</sup> Olejniczak A.B., Plešek J., Kříž O., Lesnikowski Z.J. A Nucleoside Conjugate Containing a Metallocarborane Group and Its Incorporation into a DNA Oligonucleotide // Angew. Chem. Int. Ed. 2003. № 42. C. 5740-5743.

<sup>10</sup> Kolb H.C., Finn M.G. and Sharpless K.B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions // Angew. Chem., Int. Ed. 2001. № 40. C. 2004-2021.

<sup>11</sup> Wojtczak B.A., Andrysiak A., Cruner B., Z. J Lesnikowski. Chemical Legation: A Versatile Method for Nucleoside Modification with Boron Clusters // Chem. Eur. J. 2008. № 14. – C. 10675-10682.

<sup>12</sup> Semioshkin A., Sivaev I., Bregadze V. Cyclic oxonium derivatives of polyhedral boron hydrides and their synthetic applications // Dalton Trans. – 2008. C. 977-992.

<sup>13</sup> Semioshkin A, Nizhnik E., Godovikov I., Starikova Z., Bregadze V. Reactions of oxonium derivatives of  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$  with amines: Synthesis and structure of novel  $B_{12}$ -based ammonium salts and amino acids // J. Organomet. Chem. 2007. № 692. C. 4020-4028.

<sup>14</sup> Sivaev I.B., Starikova Z.A., Sjoberg S., Bregadze V.I. Synthesis of functional derivatives of the  $[3,3'-Co(1,2-C_2B_9H_{11})_2]^-$  anion // J. Organomet. Chem. 2002. № 649. C. 1-8.

<sup>15</sup> Lobanova I., Kosenko I., Laskova J., Ananyev I., Druzina A., Godovikov A., Bregadze V., Qi S., Leśnikowski Z., Semioshkin A. Synthesis and structure of 8-tetrahydrofuronium and 8-tetrahydropyryonium derivatives of iron bis(dicarbollide)(-I) and their cleavage reactions. Design of novel ferracarborane ligands and nucleoside conjugates // Dalton Trans. 2015. № 44. C. 1571-1584.

<sup>16</sup> Semioshkin A., Bregadze V., Godovikov I., Ilinova A., Lesnikowski Z.J., Lobanova I. A convenient approach towards boron cluster modifications with adenosine and 2'-deoxyadenosine. // J. Organomet. Chem. 2011. № 696. C. 3750-3755.

<sup>17</sup> Ильинова А.А., Брегадзе В.И., Богомазова А.Н., Лобанова И.А., Миронов А.Ф. Семюшкин А.А. Новые борсодержащие 2'-дезоксиденозины // Изв. Акад. Наук. Сер. хим. 2013. № 4. С. 1115-1119.