

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ИМ. И.Я. ПОСТОВСКОГО  
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
(ИОС УРО РАН)

*На правах рукописи*

**Телегина Ангелина Александровна**

**Синтез и исследование карборансодержащих производных и  
аналогов природных молекул**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации (научно-квалификационной работы)

Екатеринбург 2025

Работа выполнена в лаборатории асимметрического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

**Научные руководители:**

доктор химических наук, профессор  
**КРАСНОВ Виктор Павлович**

доктор химических наук  
**ГРУЗДЕВ Дмитрий Андреевич**

**Рецензенты:**

**СОСНОВСКИХ Вячеслав Яковлевич**, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», заведующий кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики;

**ПЕСТОВ Александр Викторович**, кандидат химических наук, доцент, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией органических материалов;

**ЩЕГОЛЬКОВ Евгений Вадимович**, кандидат химических наук, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений.

Итоговая аттестация состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании ученого совета ИОС УрО РАН по адресу: 620137, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20, ауд. 423 (конференц-зал ИОС).

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Потребность в совершенствовании подходов к лечению социально значимых заболеваний вызывает невероятно быстрый рост исследований в области органической и медицинской химии. В настоящее время активно ведется поиск принципиально новых лекарственных препаратов на основе органических соединений.

Молекулы дикарба-*клозо*-додекаборанов и дикарба-*нидо*-ундекаборанов (карборанов) имеют полиэдрическое строение, содержат 9 или 10 атомов бора и обладают уникальными структурой и химическими свойствами и представляют огромный интерес для современного органического синтеза, медицинской химии и наук о материалах. В настоящее время активно используется введение фрагмента карборана в структуру биомолекул. Получение карборансодержащих производных опухолетропных молекул является одним из путей создания агентов доставки бора для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака. Такой современный комбинированный подход к лечению опухолевых заболеваний основан на взаимодействии внутри опухолевых клеток борсодержащего препарата с тепловыми нейтронами, что приводит к выделению частиц с большой энергией, которые вызывают гибель опухолевых клеток. Однако на сегодняшний день его внедрение в значительной мере сдерживается отсутствием высокоселективных препаратов для адресной доставки бора в опухолевые клетки. Для развития данного метода лечения необходимо обеспечить избирательную доставку бора в опухолевые клетки. Решить эту задачу может модификация опухолетропных молекул (аминокислот, глутатиона, фолиевой кислоты, биотина, пурина и других) производными карборанов. Особый интерес представляет получение водорастворимых производных карборанов, способных накапливаться опухолевыми клетками.

Другим направлением использования карборанов в медицинской химии является создание новых агонистов и антагонистов различных рецепторов, модуляторов ферментов. Среди новых производных карборанов, содержащих фрагменты биомолекул и азагетероциклов, в том числе хиральных соединений, могут быть обнаружены соединения, обладающие противобактериальной, противовирусной и другими видами активности, с механизмом действия, отличающимся от используемых препаратов.

Производные *клозо*-карборана и *нидо*-карборана могут обладать свойством планарной-хиральности, которая может оказывать влияние на взаимодействие с биологическими мишенями. Производные *нидо*-карборана отличаются большей гидрофильностью и лучшей растворимостью в водных средах по сравнению с производными *клозо*-карборана. Несмотря на это, получение и исследование *нидо*-карборансодержащих производных биомолекул весьма ограничено в литературе и поэтому является актуальной задачей.

**Целью** диссертационной работы являлась разработка синтетических подходов к новым *клозо*- и *нидо*-карборансодержащим производным и аналогам биомолекул (L-аминокислот, D-биотина, глутатиона и пурина) и оценка перспектив создания на их основе новых агентов для лечения онкологических и инфекционных заболеваний.

Для реализации данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Получение новых строительных блоков на основе карборанов, предназначенных для модификации природных молекул;
2. Разработка подходов к получению *нидо*-карборансодержащих производных L-аминокислот, в том числе путем регионаправленной модификации  $\alpha$ -аминокислот с дополнительными функциональными группами;
3. Разработка методов синтеза конъюгатов карборана с биотином, глутатионом и пуриновыми азотистыми основаниями;
4. Синтез планарно-хиральных *нидо*-карборанил аминокислот;

5. Оценка цитотоксичности, накопления клетками, а также противовирусной и антибактериальной активности некоторых из полученных соединений.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы.** Получены новые строительные блоки на основе *клозо*- и *нидо*-карборанов с различной длиной линкера: первичные амины, карбоновая кислота, галогенсодержащие производные, а также В(9)-метилтио-*нидо*-карбораны, которые отличаются удобством получения, хранения и высокой реакционной способностью.

Синтезированы высоколипофильные производные карборана, которые представляют интерес в качестве возможных компонентов оболочки липосом, которые могут избирательно транспортироваться в опухолевые клетки с целью дальнейшего проведения БНЗТ.

Впервые получены производные (*S*)-аминокислот, в том числе с дополнительными функциональными группами в боковой цепи, содержащие свободную аминогруппу и остаток *нидо*-карборана при карбоксильной группе; доказана высокая энантиомерная чистота. Разработаны регионаправленные методы введения *нидо*-карборана в боковую цепь L- $\alpha$ -аминокислот с дополнительными функциональными группами и получены новые производные со свободными карбоксильной и аминогруппами, в том числе водорастворимые. Изучено строение полученных соединений и исследован механизм реакции с помощью квантово-химических расчетов.

Показана возможность получения нового ряда простых по структуре производных D-биотина, в которых карборановый кластер связан с атомом серы или карбонильной группой биотина как непосредственно, так и через линкерный фрагмент.

Предложены методы синтеза новых *нидо*-карборансодержащих производных аденина и 6-тиопурина, не содержащих заместителей в положении N(9) пуринового фрагмента. Получены карборансодержащие аналоги синтезированного в ИОС УрО РАН соединения-лидера на основе 6-(пурин-6-ил)аминогексановой кислоты, высокоактивного в отношении ацикловир-резистентного штамма штамма вируса герпеса простого 1 типа (ВПГ-1).

Разработаны подходы к получению производных аминокислот, в которых карбоксильная и аминогруппы разделены планарно-хиральным *нидо*-карборановым кластером, в том числе в энантиомерно чистом виде.

Для синтезированных соединений проведено тестирование цитотоксичности и накопления опухолевыми клетками различных линий; проведена оценка противовирусной и антибактериальной активности.

**Практическая значимость работы.** Разработаны новые универсальные методы, которые могут быть использованы для получения карборансодержащих конъюгатов и аналогов биомолекул различной структуры (аминокислот, глутатиона, биотина и других). Разработаны подходы к получению энантиомерно чистых планарно-хиральных аминокислот и родственных соединений.

Установлено, что карборансодержащие производные биомолекул, как правило, обладают низкой цитотоксичностью. Показано, что натриевая соль *N*<sup>ε</sup>-(*нидо*-карборанил)ацетил-(*S*)-лизина способна накапливаться клетками меланомы и карциномы молочной железы человека, что делает ее привлекательным агентом для углубленного тестирования в качестве потенциального агента для БНЗТ.

Среди новых производных *нидо*-карборана выявлены соединения, обладающие существенной активностью в отношении вируса герпеса простого 1 типа.

**Методология и методы исследования.** В работе использован комплекс современных методов тонкого органического синтеза и физико-химических подходов к анализу. Строение синтезированных соединений было изучено с использованием современных методов физико-химического анализа: ИК спектроскопия, спектроскопия

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, поляриметрия, высокоэффективная жидкостная хроматография и рентгеноструктурный анализ). Исследование механизма реакции проведено с использованием квантово-химических расчетов. Тестирование биологической активности новых соединений проведено в профильных организациях с участием квалифицированного персонала и с использованием аттестованных методик.

**Степень достоверности результатов.** Для анализа синтезированных соединений в работе использовано сертифицированное и поверенное оборудование Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП САОС) ИОС УрО РАН. Тестирование биологической активности полученных соединений проведено с участием специалистов профильных организаций, располагающих необходимым оборудованием и вспомогательными материалами.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Методы синтеза строительных блоков на основе *клозо*- и *нидо*-карборанов, в том числе пригодных для ацилирования и алкилирования;
2. Разработка методов региоселективной модификации природных L-аминокислот производными на основе карборана;
3. Методы синтеза производных *клозо*- и *нидо*-карборанов, связанных линкерами различной длины с биотином, глутатионом, аденином и б-тиопурином;
4. Методы синтеза аминокислот, в которых карбоксильная и аминогруппы находятся при разных вершинах планарно-хирального *нидо*-карборана;
5. Результаты изучения биологической активности синтезированных соединений (результаты оценки цитотоксичности, способности избирательно накапливаться в опухолевых клетках и противовирусной активности синтезированных соединений).

**Личный вклад соискателя** состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментальных исследований, анализе, интерпретации и обсуждении полученных результатов, подготовке научных публикаций и представлении выводов на профильных научных конференциях.

**Апробация результатов.** Материалы работы представлены на 12 всероссийских и международных конференциях: «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2020, 2021, 2022), «MOSM» (Екатеринбург, 2020, 2022, 2023, 2024), «OrgChemBioTech» (Екатеринбург, 2020), «Ломоносов» (Москва, 2021), «NCOCS» (Ставрополь, 2024), «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Лос-Анджелес, Сочи, 2022), «New Emerging Trends in Chemistry» (Ереван, Армения, 2023). Работа выполнена при финансовой поддержке РФ (проекты 21-73-10073, 19-13-00231, 19-13-00231-П) и Министерства науки и высшего образования РФ (проекты 124020200038-6, 124020500044-4).

**Публикации.** Результаты данной диссертационной работы отражены в 12 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и входящих в «Белый список» и международные базы данных Scopus и Web of Science, а также в 18 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Работа общим объемом 165 страниц состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), заключения, списка условных обозначений и сокращений и списка литературы. Работа содержит 201 ссылку на литературные источники, 65 схем, 26 рисунков и 8 таблиц.

**Благодарность.** Автор выражает благодарность коллективу Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, в частности, сотрудникам лаборатории асимметрического синтеза: зав. лаб., д.х.н., проф. В.П. Краснову за руководство и поддержку, в.н.с., д.х.н. Д.А. Груздеву за пробуждение интереса к теме исследования и неоценимую помощь в проведении исследований, в.н.с., д.х.н. Г.Л. Левит

за консультирование и ценные советы, с.н.с., к.х.н. А.А. Тумашову за проведение ВЭЖХ анализов, н.с., к.х.н. М.А. Королевой за проведение квантово-химических расчетов; а также с.н.с., к.х.н. И.Н. Ганебных за регистрацию масс-спектров, к.х.н. П.А. Слепухину за проведение рентгеноструктурных анализов, сотрудникам лаборатории спектральных методов исследования (зав. лаб. к.х.н. М.И. Кодесс) за регистрацию ЯМР спектров, группе под руководством н.с. И.В. Щур за проведение элементного анализа. Кроме того, автор благодарит коллег из других организаций: к.х.н. В.А. Ольшевскую (ИНЭОС РАН, г. Москва) за предоставление *клозо*-карборана и его простейших производных.

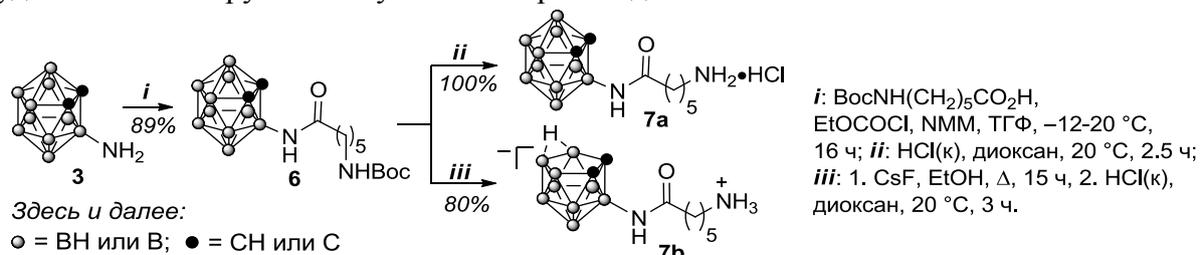
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования. В **обзоре литературы** (глава 1) представлены краткие сведения о БНЗТ и важнейшие результаты в области синтеза и использования карборансодержащих производных и аналогов аминокислот, достигнутые за последние 15 лет. **Основные результаты** работы приводятся в главе 2, где обсуждаются способы получения новых конъюгатов *клозо*- и *нидо*-карборанов с природными аминокислотами, их структурными аналогами, биотином, глутатионом и пуриновыми азотистыми основаниями и биологическая активность полученных соединений. В **экспериментальной части** (глава 3) описаны использованное оборудование, методы синтеза и характеристики полученных соединений.

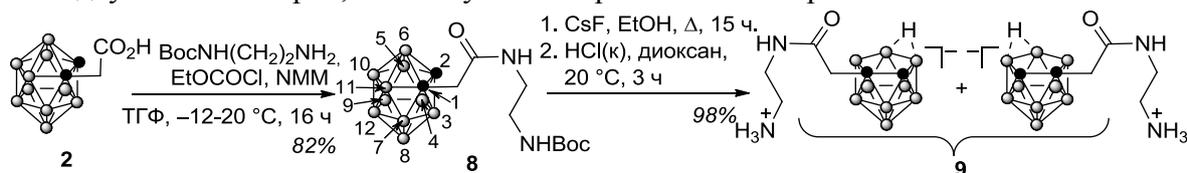
### Глава 2 Обсуждение результатов

#### 2.1 Строительные блоки на основе карборана

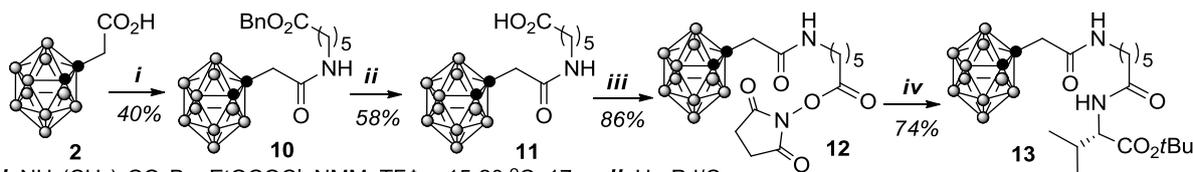
Для введения фрагмента карборана в структуру биомолекул были получены удобные строительные блоки на основе карборана. Производные карборана, содержащие первичную аминогруппу, которая не имеет стерических затруднений и отдалена в пространстве от объемного карборанового кластера, получены в результате конденсации карборанов **2,3** с *N*-Boc-6-аминогексановой кислотой или Boc-этилендиамином с последующей обработкой соляной кислотой (соединение **7a**) или деборированием и удалением Boc-группы в случае *нидо*-производных **7b** и **9**.



Деборирование протекает по наиболее электроположительным вершинам кластера В(3) и В(6). При обработке соединения **8** фторидом цезия с равной вероятностью происходит удаление данных вершин и соединение **9** представляет собой смесь двух энантиомеров, в молекулах которых имеется хиральная плоскость.



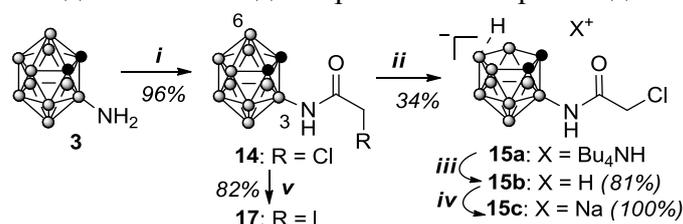
В результате конденсации карборана **2** и последующего гидрогенолиза конъюгата **10** получен строительный блок на основе карборана **11**, в котором карбоксильная группа отдалена в пространстве от объемного карборанового кластера. Показана возможность получения активированного эфира **12** и проведена его конденсация с аминокислотным компонентом (H-Val-O<sup>t</sup>Bu) с образованием соединения **13**.



*i*:  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{Bn}$ ,  $\text{EtOCOCl}$ ,  $\text{NMM}$ ,  $\text{TГФ}$ ,  $-15-20^\circ\text{C}$ , 17 ч;

*ii*:  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 10 атм, 7 ч; *iii*:  $\text{NHS}$ ,  $\text{EDC}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 18 ч; *iv*:  $\text{H-Val-OtBu}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{DMФА}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 48 ч.

Получены галогенсодержащие производные карборанов, способные к взаимодействию с нуклеофилами. Ацилирование 3-амино-клозо-карборана (**3**) хлорацетилхлоридом приводило к амиду **14**. Показано, что при обработке  $\text{Bu}_4\text{NF}$  при  $5^\circ\text{C}$  деборирование протекает избирательно по вершине В(6)Н и не приводит к замещению атома хлора на фтор. Обработка соединения **15a** с целью замены противоиона позволила получить натриевую соль **15c**. Для получения более реакционноспособного алкилирующего агента проведена замена атома хлора в клозо-производном **14** на иод с образованием производного **17**.

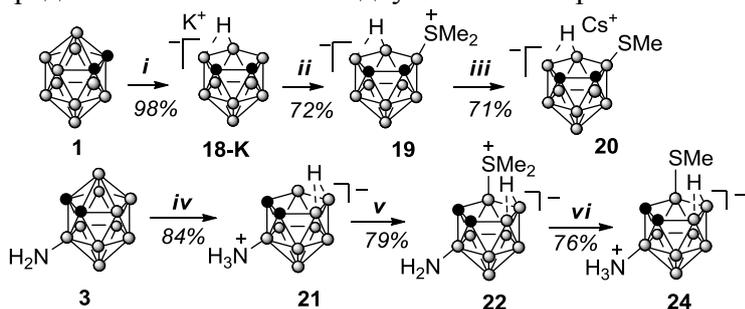


*i*:  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$ ,  $\text{PhNEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 16 ч;

*ii*:  $\text{Bu}_4\text{NF}$ ,  $\text{TГФ}$ ,  $5^\circ\text{C}$ , 14 дн.;  
*iii*: ионообменная смола,  $\text{EtOH}$ ;  
*iv*:  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ ; *v*:  $\text{NaI}$ ,  
ацетон,  $20^\circ\text{C}$ , 24 ч.

Синтезированы планарно-хиральные строительные блоки на основе *нидо*-карборана, содержащие атом серы и предназначенные для получения борсодержащих производных биомолекул. Деборирование *клозо*-карборана (**1**) в растворе щелочи, дальнейшее взаимодействие *нидо*-карборана **18-K** с ДМСО в присутствии серной кислоты, деметилирование соединения **19** и обработка фторидом цезия позволили получить 9-метилсульфанил-*нидо*-карборан (**20**).

Строительный блок схожего строения, содержащий дополнительно при атоме В(3) аминогруппу **24**, получен исходя из 3-амино-клозо-карборана (**3**). Синтез основан на введении диметилсульфониевой группы в аммоний-*нидо*-карборан (**21**) с последующим деметилированием соединения **22**. С помощью аналитической ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе доказано, что планарно-хиральное соединение **24** представляет собой смесь двух энантиомеров в соотношении 1:1.



*i*:  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\Delta$ , 2 ч; *ii*:  $\text{DMCO}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 24 ч;

*iii*: 1.  $\text{Na}$ , нафталин,  $\text{TГФ}$ ,  $10-20^\circ\text{C}$ , 16 ч, 2.  $\text{CsF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

*iv*: 1. пиперидин,  $\text{PhH}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 5 дн;

2.  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 3. 1 н.  $\text{HCl}$ .

*v*:  $\text{DMCO}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 4.5 ч, затем  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 0.5 ч;  
*vi*:  $\text{Na}$ , нафталин,  $\text{TГФ}$ ,  $10-20^\circ\text{C}$ , 7 дн.

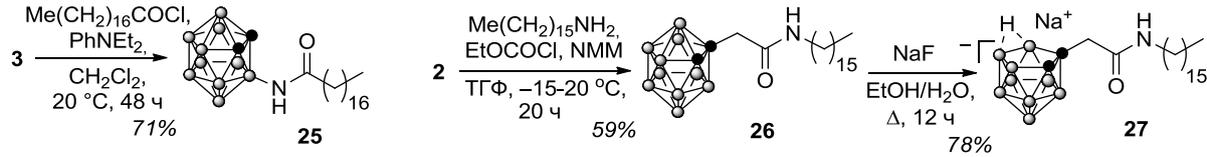
Полученные соединения являются удобными строительными блоками для введения фрагмента карборана в структуру молекул при использовании реакций ацилирования или алкилирования.

## 2.2 Карборансодержащие амиды

### 2.2.1 Высоколипофильные амиды, содержащие остатки карборанов

С целью создания липосом, содержащих в составе липосомальной стенки производные карборана, проведен синтез высоколипофильных строительных блоков. В результате ацилирования амина **3** хлорангидридом стеариновой кислоты и конденсации

кислоты **2** с цетиламином получены амиды **25** и **26**. Деборирование амида **26** успешно приводило к производному *нидо*-карборана **27**.



На основе производного карборана **26** получены пегилированные липосомы<sup>1</sup> (рисунок 1, А) со средним размером  $73 \pm 3$  нм,  $\zeta$ -потенциалом  $-39,6 \pm 0,9$  мВ, содержанием 10% амида **26** (по массе) и концентрацией бора  $2,3 \pm 0,2$  мг/мл. Установлено, что инкубация клеток глиобластомы человека U87MG с липосомами при концентрации амида **26** 100 мкг/мл в течение 4 ч привела к накоплению бора в концентрации  $0,08$  мкг В/ $10^6$  клеток, что в 2 раза превосходит количество бора, которое удается доставить с помощью липосом, содержащих <sup>10</sup>B-BSH (препарат, используемый для БНЗТ в клинике) в составе водной фазы.

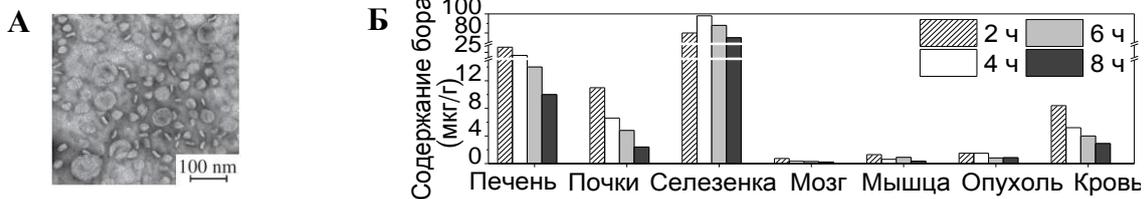


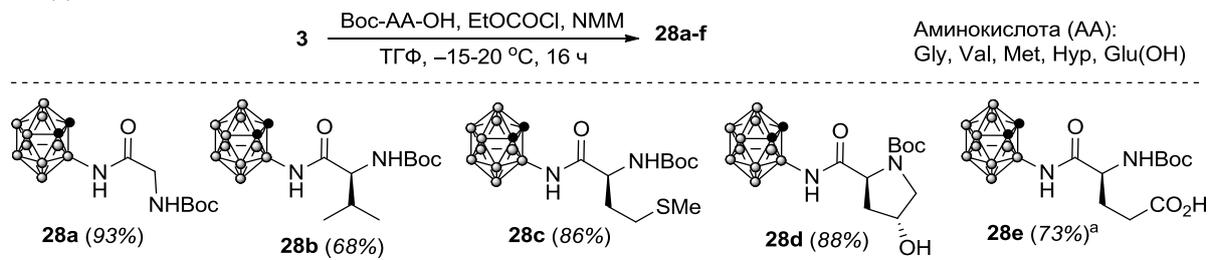
Рисунок 1 – Липосомы на основе амида **26**: А) изображение ПЭМ; Б) биораспределение липосом в органах мыши.

Согласно результатам проведенных испытаний по изучению биораспределения липосом на мышях линии SCID с привитой опухолью U87 (рисунок 1, Б) установлено, что содержание бора в опухоли было больше, чем в мышце и мозге. Однако значительная часть липосом поступала в селезенку, печень и почки. Повышение биораспределения может быть проведено при использовании альтернативных способов введения или модификации структуры опухолеспецифическими молекулами.

### 2.2.2 Амиды на основе природных аминокислот, содержащие остатки карборанов

Аминокислоты и их производные способны взаимодействовать с биомишенями, а также являются исходными структурными фрагментами полипептидов. Известно, что раковые клетки более активно, чем нормальные клетки, поглощают аминокислоты и родственные соединения. Интерес к синтезу борсодержащих производных аминокислот также обусловлен тем, что 4-дигидроксисборилфенилаланин (ВРА) является одним из двух агентов для БНЗТ, применяемых в клинической практике. Поэтому в качестве потенциальных агентов для направленной доставки бора в опухолевые клетки нами были выбраны природные L-аминокислоты.

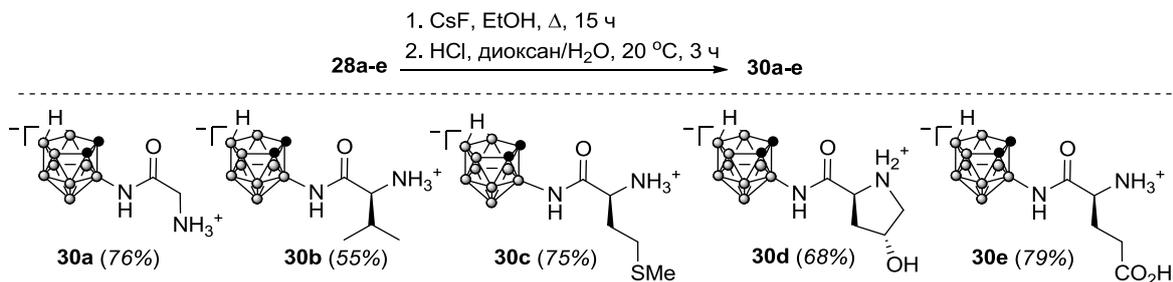
В результате конденсации 3-аминокарборана **3** с аминокислотами получены амиды **28a-e**.



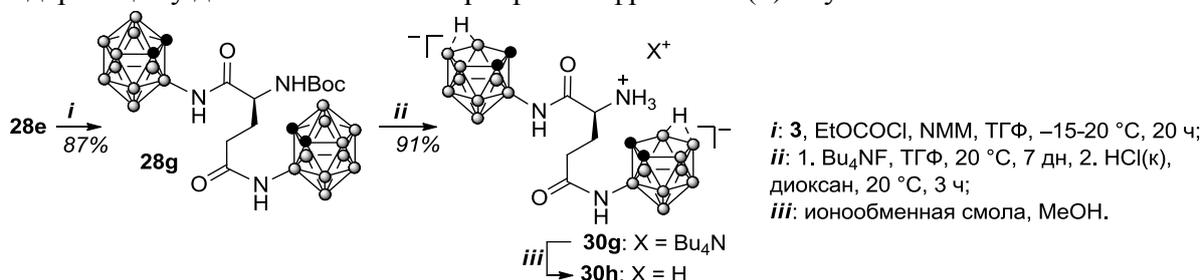
<sup>a</sup>Получено конденсацией **3** с Boc-Glu(OMe)-OH с последующей обработкой LiOH в ТГФ/H<sub>2</sub>O.

<sup>1</sup> Липосомы получены к.х.н. Р.А. Мухамадияровым в НИИ КПССЗ (г. Кемерово); исследование свойств липосом проведено в НГУ и ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) под руководством д.б.н. И.А. Разумова.

Для увеличения полярности и растворимости в водных средах проведено деборирование производных *клозо*-карборана **28a-e** под действием CsF и удаление Вос-группы с образованием производных *нидо*-карборана **30a-e**.



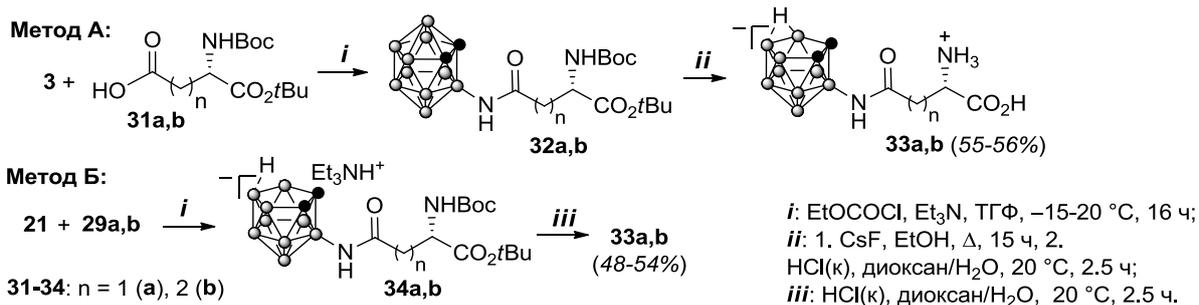
Карборансодержащее производное глутамина **28e** со свободной карбоксильной группой использовано для конденсации с аминокарбораном **3**. Деборирование полученного бис(*клозо*-карборанил)глутамината **28g** под действием Bu<sub>4</sub>NF и обработка соляной кислотой и ионообменной смолой успешно приводили к соединению **30h**, содержащему два остатка *нидо*-карборана и фрагмент (*S*)-глутамината.



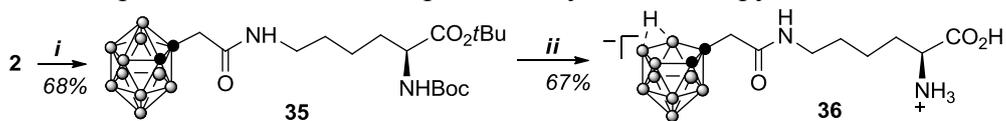
Полученные *нидо*-карборансодержащие производные аминокислот могут служить исходными соединениями для получения более сложных агентов для БНЗТ путем модификации по amino- или карбоксильной (в случае глутамината) группе.

Известно, что механизмы активного транспорта производных аминокислот в опухолевые клетки наиболее эффективны, если в их структуре карбоксильная и аминогруппы остаются свободными. Кроме того, такие производные более водорастворимы. Поэтому значительный интерес представляет направленное введение остатков карборанов в молекулы аминокислот с дополнительными функциональными группами.

Деборирование полученных по известной методике *клозо*-производных **32a,b** и гидролиз позволили получить (*нидо*-карборан-3-ил)-(*S*)-аспарагин **33a** и (*нидо*-карборан-3-ил)-(*S*)-глутамин **33b** со свободными карбоксильными и аминогруппами в α-положении, с общим выходом 55–56% считая на исходный amino-карборан **3** (метод А). Метод Б основан на ацилировании 3-аммио-*нидо*-карборана (**21**), полученного в результате деборирования 3-амино-*клозо*-карборана (**3**), и приводит к продуктам **33a,b** с общим выходом 48–54%, считая на карборан **3**. Метод А является более удобным, поскольку содержит меньше стадий, промежуточные продукты более легко выделяются и позволяет получить аминокислоты **33a,b** с большими общими выходами.

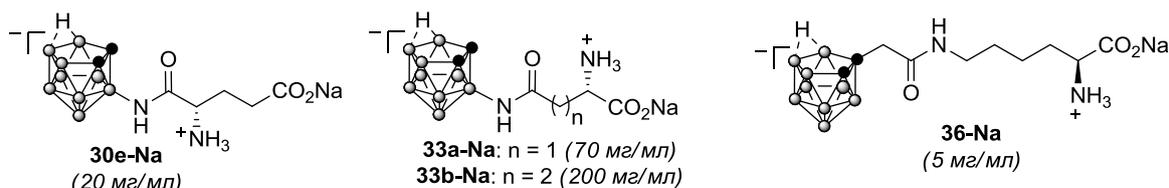


В результате ацилирования защищенного лизина карбораном **2**, деборирования и удаления защитных групп в условиях кислого гидролиза получен  $\epsilon$ -нидо-карборанил-(*S*)-лизин **36**, содержащий свободные карбоксильную и аминогруппы в  $\alpha$ -положении.



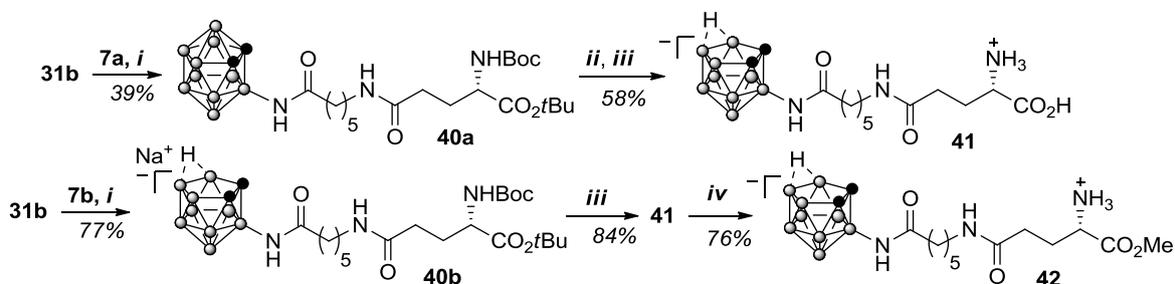
*i*: Boc-Lys(NH<sub>2</sub>)-OtBu, EtOCOCl, NMM, ТГФ, -12-20 °С, 16 ч; *ii*: 1. CsF, EtOH,  $\Delta$ , 15 ч, 2. HCl(к.), диоксан, 20 °С, 3 ч;

Для увеличения растворимости в воде *нидо*-карборансодержащих производных аспарагина **33a**, глутамина **30e** и **33b** и лизина **36** были получены их водорастворимые натриевые соли **30e-Na**, **33a,b-Na** и **36-Na**, что делает их привлекательными кандидатами для биологических испытаний в качестве потенциальных агентов для БНЗТ.



Фолиевая кислота (ФК) является витамином, играющим важную роль в метаболизме живых организмов. Известно, что производные ФК, содержащие свободную карбоксильную группу, способны избирательно транспортироваться в опухолевые клетки. Причем  $\alpha$ - и  $\gamma$ -производные могут различным образом взаимодействовать с рецепторами. Модификация ФК полиэдрическими боранами является одним из подходов к созданию потенциальных агентов для БНЗТ.

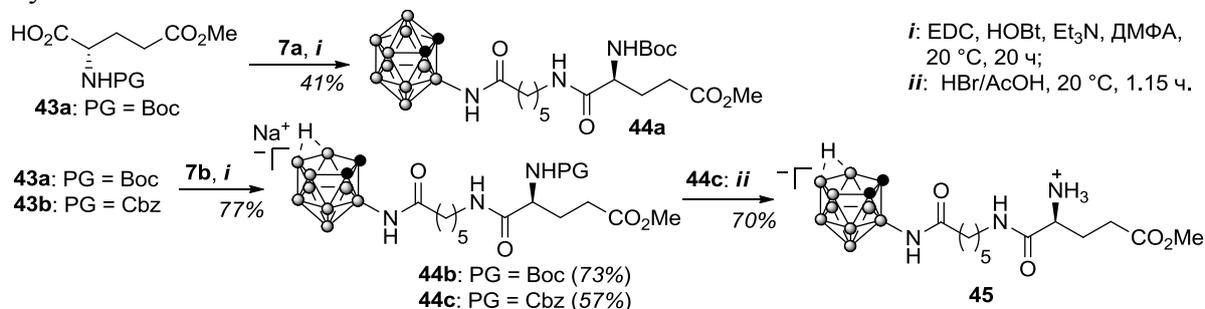
Нами был разработан метод направленного синтеза  $\alpha$ - и  $\gamma$ -амидов глутаминовой кислоты, содержащих остаток *нидо*-карборана и линкерный аминоксаноильный фрагмент и пригодных для получения на их основе конъюгатов ФК. Конденсация аминокарборанов **7a,b** с  $\gamma$ -карбоксильной группой защищенной (*S*)-глутаминовой кислоты **31b** карбодиимидным методом приводила к соответствующим конъюгатам **40a,b**. Производное **40a** деборировали под действием CsF и обрабатывали концентрированной соляной кислотой в диоксане при комнатной температуре. В свою очередь, *нидо*-производное **40b** обрабатывали только HCl(конц.). Дальнейшая этерификация соединения **41** приводила к производному метилового эфира **42**, которое содержит в  $\gamma$ -положении линкерный фрагмент и остаток *нидо*-карборана. Подход, основанный на использовании амина на основе *нидо*-карборана **7b** в качестве исходного соединения, является более удобным и приводит к целевому продукту с большим выходом. По данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H обнаружено, что на стадии образования метилового эфира происходит разрыв амидной связи по  $\gamma$ -положению глутаминовой кислоты.



*i*: EDC, HOBT, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 20 °С, 20 ч; *ii*: CsF, EtOH,  $\Delta$ , 19 ч; *iii*: HCl(к), диоксан, 20 °С, 3 ч; *iv*: SOCl<sub>2</sub>, MeOH.

С целью получения производного  $\alpha$ -амида глутаминовой кислоты, содержащего остаток *нидо*-карборана, проведена конденсация защищенных производных глутаминовой кислоты **43a,b** с аминами на основе карборана **7a,b**. В результате получены конъюгаты **44a-c** с выходами 41–73%. В результате подбора условий удаления

*N*-защитной группы в производных **44a-c** обнаружено, что выдерживание Cbz-защищенного производного **44c** в растворе HBr/AcOH позволяет получить метиловый эфир **45**, в котором фрагмент *нидо*-карборана связан с  $\alpha$ -карбоксильной группой глутаминовой кислоты. Следует отметить, что при удалении Boc-группы в соединениях **44a,b** в кислых условиях происходит разрыв амидной связи. Гидрогенолиз Cbz-группы в соединении **44c** при 20 °С не происходит, а при 80 °С приводит к циклизации фрагмента глутамина в лактам.



Полученные метиловые эфиры **42** и **45** являются удобными строительными блоками для получения *нидо*-карборансодержащих  $\alpha$ - и  $\gamma$ -амидов фолиевой кислоты, которые могут быть эффективными агентами для доставки бора в опухолевые клетки.

### 2.3 Производные серосодержащих аминокислот на основе *нидо*-карборана

Среди производных серосодержащих аминокислот известны соединения, пригодные для доставки бора в опухолевые клетки. В их структуре аминокислоты связаны атомом серы с атомом бора полиэдрического борана. В настоящей работе нами изучены возможности функционализации *нидо*-карборана по положениям В(10) и В(9) для получения новых конъюгатов на основе серосодержащих L-аминокислот.

#### 2.3.1 В(10)-Замещенные производные

Первый подход к созданию связи В–S основан на кислотно-катализируемой реакции нуклеофильного замещения (таблица 1). В качестве *S*-нуклеофилов использованы защищенные производные аминокислот **48a-c**. Взаимодействие протонированного *нидо*-карборана (**18-H**) с аминокислотами **48a-c** при кипячении в толуоле приводило к образованию смеси продуктов замещения при атомах В(10) **49a-c** и В(9) **50a-c** карборанового кластера. Проведение реакции в бензоле приводило к избирательному образованию В(10)-производных **49a,b** с низкими выходами.

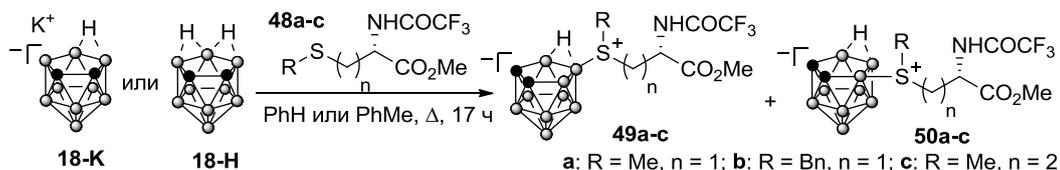


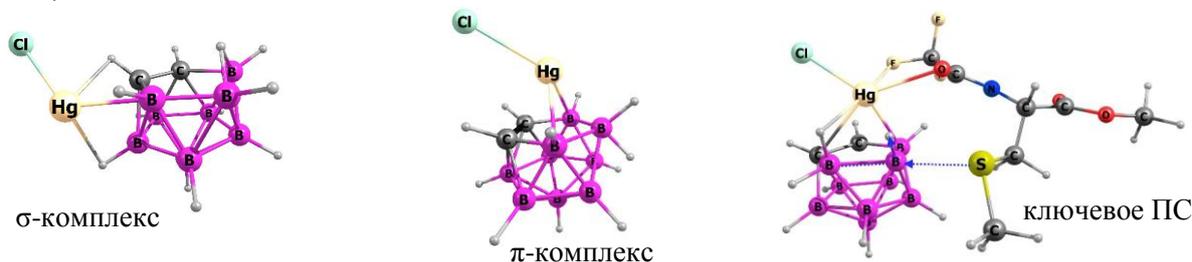
Таблица 1 – Условия и состав продуктов реакции

Исходные соединения		Условия реакции	Продукт: конверсия <sup>a</sup> (выход <sup>b</sup> ), %	
			<b>49</b>	<b>50</b>
<b>48a</b>	<b>18-H</b>	толуол	<b>49a</b> : 20 (11)	<b>50a</b> : 59 (36)
	<b>18-H</b>	бензол	<b>49a</b> : н.о. <sup>c</sup> (37)	<b>50a</b> : н.о. (0)
	<b>18-K</b>	HgCl <sub>2</sub> , бензол	<b>49a</b> : 67 (54)	<b>50a</b> : 11 (0)
<b>48b</b>	<b>18-H</b>	толуол	<b>49b</b> : 10 (1)	<b>50b</b> : 32 (22)
	<b>18-H</b>	бензол	<b>49b</b> : н.о. (29)	<b>50b</b> : н.о. (0)
	<b>18-K</b>	HgCl <sub>2</sub> , бензол	<b>49b</b> : 50 (46)	<b>50b</b> : 8 (5)
<b>48c</b>	<b>18-H</b>	толуол	<b>49c</b> : 78 (67)	<b>50c</b> : 13 (–) <sup>d</sup>
	<b>18-K</b>	HgCl <sub>2</sub> , бензол	<b>49c</b> : н.о. (72)	<b>50c</b> : н.о. (0)

<sup>a</sup>По данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F; <sup>b</sup>после очистки флеш-хроматографией; <sup>c</sup>не определяли; <sup>d</sup>выделена смесь **49c** : **50c** 6 : 4.

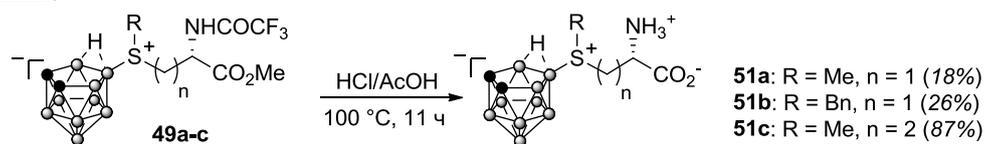
Взаимодействие калиевой соли *нидо*-карборана (**18-K**) с аминокислотами **48a-c** в присутствии HgCl<sub>2</sub> в бензоле приводило к преимущественному образованию В(10)-замещенных соединений **49a-c**. В реакциях необходимо использовать полностью защищенную серосодержащую аминокислоту с кислотнo-устойчивыми защитными группами, поскольку протонированная форма *нидо*-карборана (**18-H**) является сильной кислотой, а в условиях реакции с HgCl<sub>2</sub> выделяется хлороводород.

Установлено, что вероятным механизмом образования В(9)-замещенных продуктов **50a-c** при проведении реакции при кипячении в ароматических растворителях является изомеризация соответствующих В(10)-производных **49a-c** при нагревании. Так, кипячение раствора В(10)-производного **49b** в бензоле приводило к его разложению в результате разрыва связи В-S<sup>+</sup>Alk<sub>2</sub> с образованием цистеина **47b** (41%) и превращению в В(9)-замещенное соединение **50b** (10%). В толуоле образование цистеина **47b** и В(9)-производного **50b** происходило с большими выходами (72 и 24%, соответственно). Согласно квантово-химическим расчетам по методу DFT<sup>2</sup>, замещение гидридного атома водорода в *нидо*-карборане в неполярных растворителях приводит исключительно к симметричным В(10)-замещенным изомерам. Образование несимметричных В(9)-производных объясняется термической изомеризацией продуктов замещения по вершине В(10). Промежуточные состояния реакции представлены на рисунке 2. Свободная энергия Гиббса активации данной реакции с участием HgCl<sub>2</sub> в толуоле при 110 °С на 95 кДж•моль<sup>-1</sup> меньше, в отсутствие HgCl<sub>2</sub>. Расчет эффективных атомных зарядов показал, что в π-комплексе *нидо*-карборана, содержащем атом ртути, атом В(10) имеет более высокий заряд, чем атомы В(9), В(11), и поэтому отличается более высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильному агенту в сравнении с ними.



**Рисунок 2** – Геометрии промежуточных состояний реакции соединения **18-K** с **48a** на уровне CPCM-Toluene-B3LYP-D3-gCP/def2-TZVP(Hg LANL2TZ)

Кислотный гидролиз соединения **49c** приводил к *S*-(10-*нидо*-карборанил)-(*S*)-метионину (**51c**) со свободными карбоксильной и аминогруппами. В случае соединений **49a,b** реакция осложнялась разрывом связи В-S. Нам не удалось выделить соединения **51a,b** в аналитически чистом виде. Удаление защитных групп в щелочных условиях приводило к деалкилированию при атоме серы и образованию неразделимой смеси соединений.



### 2.3.2 В(9)-Замещенные производные

Направленный синтез В9-производных серосодержащих L-аминокислот проведен в результате алкилирования 9-метилтио-*нидо*-карборана (**20**)

<sup>2</sup> Квантово-химические расчеты проведены к.х.н. М.А. Королевой

иодпроизводными аминокислот. Кипячение соединения **20** с иодпроизводными **54a-c** в хлороформе, этаноле или диоксане приводило к защищенным (*нидо*-карборан-9-ил) аминокислотам **56a-c** (таблица 2).

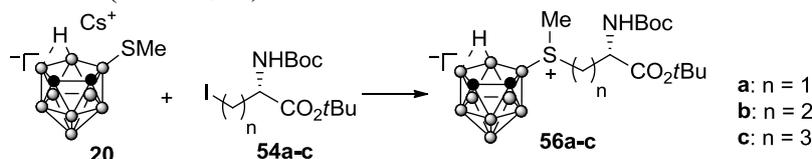
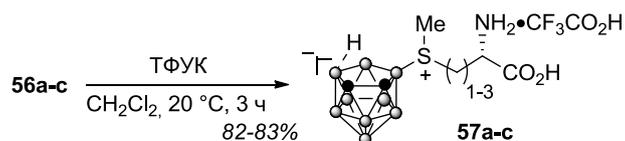


Таблица 2 – Условия и состав продуктов реакции

Исходная аминокислота	Условия реакции	Продукт (выход, %)
<b>54a</b>	CHCl <sub>3</sub> , Δ, 26 ч	<b>56a</b> (0% <sup>a</sup> )
<b>54a</b>	CCl <sub>4</sub> , Δ, 6 ч	<b>56a</b> (0% <sup>a</sup> )
<b>54a</b>	EtOH, Δ, 5 ч	<b>56a</b> (80%)
<b>54a</b>	1,4-диоксан, 90 °C, 5 ч	<b>56a</b> (76%)
<b>54a</b>	толуол, Δ, 16 ч	<b>56a</b> (28%)
<b>54b</b>	CHCl <sub>3</sub> , Δ, 26 ч	<b>56b</b> (86%)
<b>54c</b>	CHCl <sub>3</sub> , Δ, 26 ч	<b>56c</b> (74%)

<sup>a</sup>выделены исходные реагенты.

Обработка соединений **56a-c** ТФУК позволила получить (*нидо*-карборан-9-ил)-аминокислоты **57a-c** с высокими выходами. Обнаружено, что производное цистеина **57a**, в отличие от производного метионина **57b**, склонно к разложению при комнатной температуре.



Полученные В(9)- и В(10)-замещенные *S*-(*нидо*-карборан-9-ил)производные цистеина и метионина содержат в молекуле отрицательно заряженный фрагмент *нидо*-карборана и тризамещенный атом серы, несущий положительный заряд. В(10)-замещенное производное **51c** представляет собой смесь из двух диастереомеров. В свою очередь, В(9)-замещенные производные **57a-c** содержат в молекуле планарно-хиральный остаток карборана и поэтому представляют собой смеси из четырех диастереомеров (рисунок 3, А). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H большинство сигналов диастереомеров частично или полностью перекрываются. Исключением являются сигналы протонов метильной группы при атоме серы, которые, в случае соединения **56b**, проявляются в виде четырех синглетов (рисунок 3, Б).

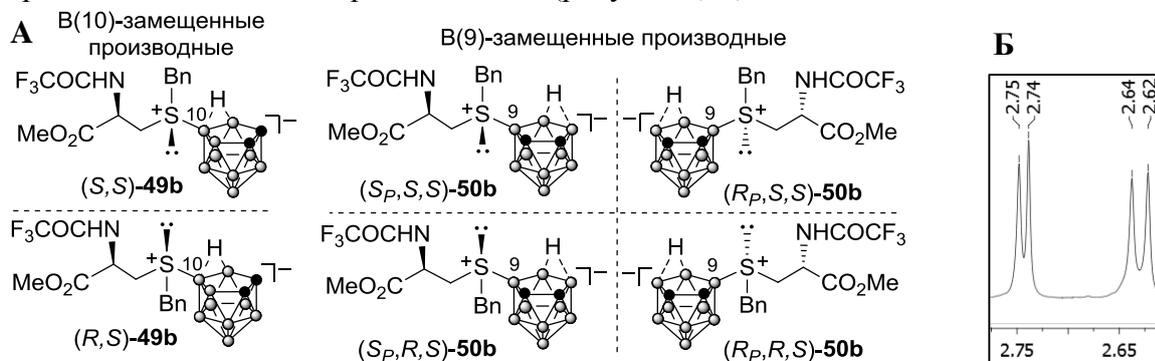


Рисунок 3 – А: Диастереомеры В(10)- и В(9)-замещенных производных; Б: Фрагмент спектра ЯМР <sup>1</sup>H соединения **56b** (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 22 °C)

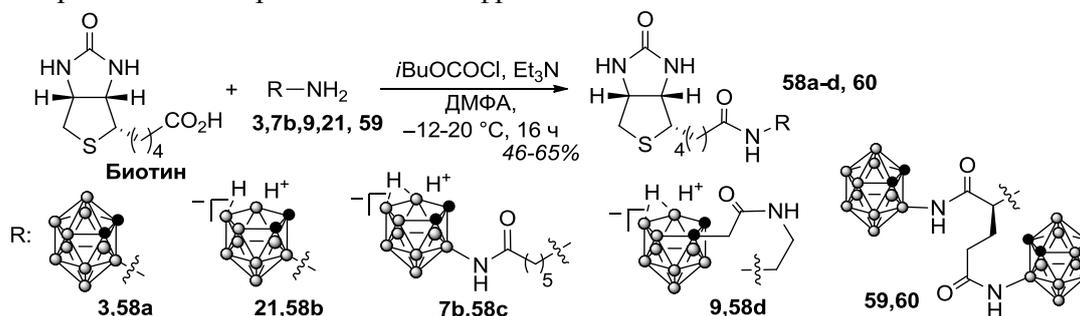
Разработанные подходы позволяют синтезировать неизвестные ранее производные серосодержащих кислот, связанные по атому серы с В(9)- или В(10)-

положением *нидо*-карборанового кластера и содержащие свободные карбоксильную и аминогруппы в  $\alpha$ -положении. Соединения **51c** и **57a-c** были хорошо растворимы в спирте (около 50 мг/мл), но отличались низкой растворимостью в воде при нейтральном pH.

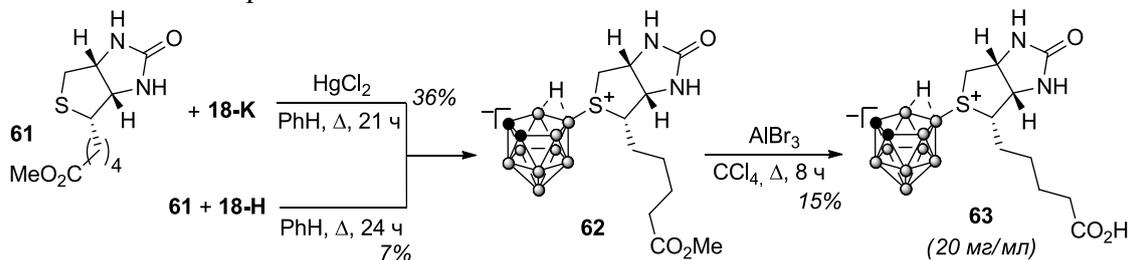
#### 2.4 Карборансодержащие производные биотина

D-Биотин – витамин, играющий важную роль в метаболизме углеводов, липидов и аминокислот, который может избирательно поглощаться опухолевыми клетками различных линий. Известно, что связывание биотина с цитотоксическими агентами улучшает избирательность их доставки и усиливает противоопухолевое действие.

В данной работе в результате конденсации биотина с первичными аминами на основе карборанов **3,7b,9,21** и **59** с помощью метода смешанных ангидридов получены новые амиды биотина **58a-d** и **42**, содержащие остатки *клозо*- и *нидо*-карборанов. Соединения **58b-d** содержат отрицательно заряженный остаток *нидо*-карборана и протонированный гетероциклический фрагмент.



Исследована возможность получения производного *нидо*-карборана, связанного с пространственно-затрудненным атомом серы в биотине. Нагревание калиевой соли *нидо*-карборана (**18-K**) с метиловым эфиром биотина (**61**) в присутствии  $\text{HgCl}_2$  позволило получить конъюгат **62** с выходом 36%. Альтернативный метод получения, основанный на реакции между протонированной формой *нидо*-карборана (**18-H**) и эфиром **61**, протекал и приводил к продукту **62** с меньшим выходом. В результате подбора условий установлено, что расщепление сложноэфирной группы в присутствии  $\text{AlBr}_3$  позволило получить (*нидо*-карборан-10-ил)биотин (**63**), содержащий отрицательно заряженный фрагмент *нидо*-карборана и атом серы, несущий положительный заряд. Полученные соединения показали хорошую растворимость в 0.5%  $\text{NaHCO}_3$ : **58b** (25 мг/мл), **58c** (14.5 мг/мл), **58d** (39 мг/мл) и 1%  $\text{NaHCO}_3$  **63** (20 мг/мл), что облегчает их биологическое тестирование.

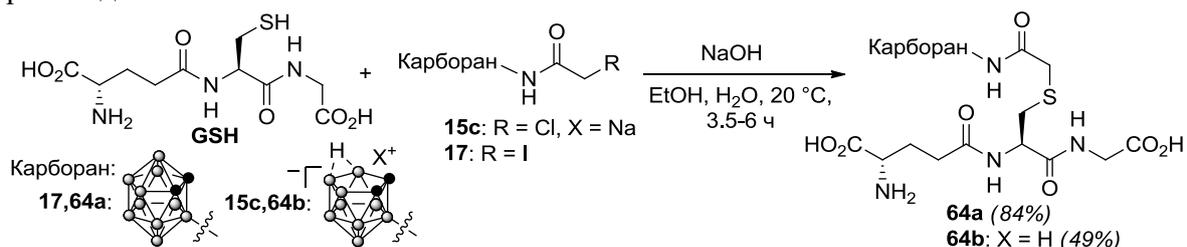


Таким образом, впервые синтезирован ряд простых по структуре производных D-биотина, содержащих остатки *клозо*- и *нидо*-карборанов. Показана возможность получения конъюгатов биотина, в которых остаток аминокорборана связан с карбонильной группой D-биотина как непосредственно, так и через линкерный фрагмент, а также в которых карборановый кластер связан с атомом серы биотина. Впервые получен конъюгат биотина, содержащий два фрагмента *клозо*-карборана (20 атомов бора) и остаток глутаминовой кислоты. Синтезированные соединения представляют интерес для биологического тестирования в качестве потенциальных агентов доставки бора для БНЗТ.

## 2.5 Карборансодержащие производные глутатиона

Глутатион (**GSH**) – это природный трипептид, который присутствует в большинстве клеток и играет важную роль в метаболизме. Глутатион-зависимые ферменты особенно активно экспрессируются в раковых клетках. Это обуславливает интерес к получению и исследованию карборансодержащих производных глутатиона.

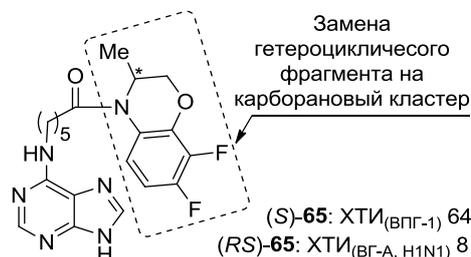
Путем нуклеофильного замещения галогена в хлорацетилпроизводных *клозо*- и *нидо*-карборанов **15c** и **17** под действием глутатиона, в молекуле которого имеется тиольная группа, получены конъюгаты **64a,b** со свободными амино- и карбоксильными группами. Попытки провести деборирование *клозо*-производного **64a** в стандартных условиях (выдерживание с  $\text{Cu}_4\text{NF}$  или кипячение с  $\text{CsF}$ ) приводили к образованию *нидо*-производного **64b** лишь в незначительных количествах.



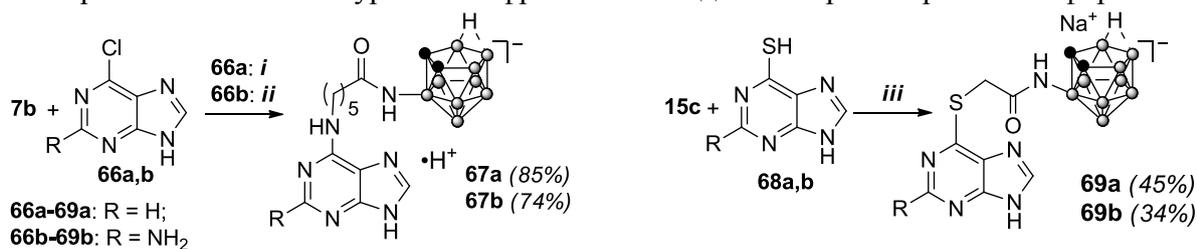
Растворимость *нидо*-карборанил-производного глутатиона **64b** в 0.5% растворе  $\text{NaHCO}_3$  составляла 14 мг/мл, что открывает возможности для его биологического тестирования, в том числе в качестве потенциального агента для БНЗТ.

## 2.6 Карборансодержащие производные и аналоги аденина

Фрагмент пурина широко представлен в живой природе и используется в качестве основы для создания новых биологически активных соединений. Карборансодержащие производные пурина представляют интерес в качестве противоопухолевых, противовирусных и антилейкемических агентов, а также редокс-меток для ДНК. Известно, что производные пурина с объемными гетероциклическими заместителями и линкерными фрагментами обладают высокой активностью в отношении вирусов герпеса 1 типа (ВПГ-1) и гриппа А (ВГ-А). Например, для соединения **65** величина отношения цитотоксической и вирус-ингибирующей концентраций (химиотерапевтический индекс, ХТИ) достигала 64, что указывает на выраженную ингибирующую активность в отношении ВПГ-1. В данной работе проведена замена гетероциклического фрагмента на *нидо*-карборановый кластер и оценка противовирусной активности.



Нуклеофильное замещение хлора в пуринах **66a,b** под действием 6-аминогексаноил-*нидо*-карборана **7b** приводило к конъюгатам **67a,b**. Следует отметить, что нагревание хлорпурина **66a** с амином **7b** в воде с  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или в *i*PrOH в присутствии  $\text{PhNEt}_2$  или DBU не приводило к образованию целевого конъюгата **67a**. Согласно данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  пуриновый фрагмент находится в протонированной форме.



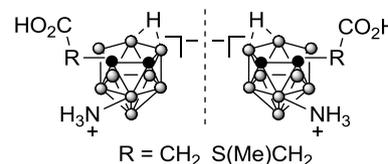
*i:*  $\text{Et}_3\text{N}$ , BuOH, 110 °C, 13 ч; *ii:*  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 85 °C, 18 ч; *iii:* NaH, EtOH, 0-20 °C, 17 ч.

Производные 6-тиопурина применяются для лечения воспалительных заболеваний кишечника, лейкемии, системной красной волчанки и др. Примеры синтеза карборансодержащих производных тиопурина на сегодняшний день отсутствуют. Нами проведено нуклеофильное замещение атома хлора в хлорацетилпроизводном *нидо*-карборана **15c** под действием 6-тиопуринов **68a,b** в присутствии NaH в EtOH приводило к конъюгатам **69a,b**. Образование продуктов *N*-алкилирования пуринового фрагмента не наблюдалось. Умеренный выход соединений **69a,b** может быть обусловлен низкой растворимостью исходных пуринов **68a** и **68b** в этаноле, а также препятствиями, создаваемыми объемным отрицательно заряженным фрагментом *нидо*-карборана для подхода молекулы нуклеофила к хлорацетильной группе.

Полученные конъюгаты 6-тиопурина и тиогуанина с *нидо*-карбораном **69a,b**, не содержащие заместителей в положении 9 пуринового фрагмента, представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов, агентов доставки бора для БНЗТ опухолей, а также в качестве основы для получения борсодержащих нуклеозидов.

## 2.7 Планарно-хиральные аминокислоты на основе *нидо*-карборана

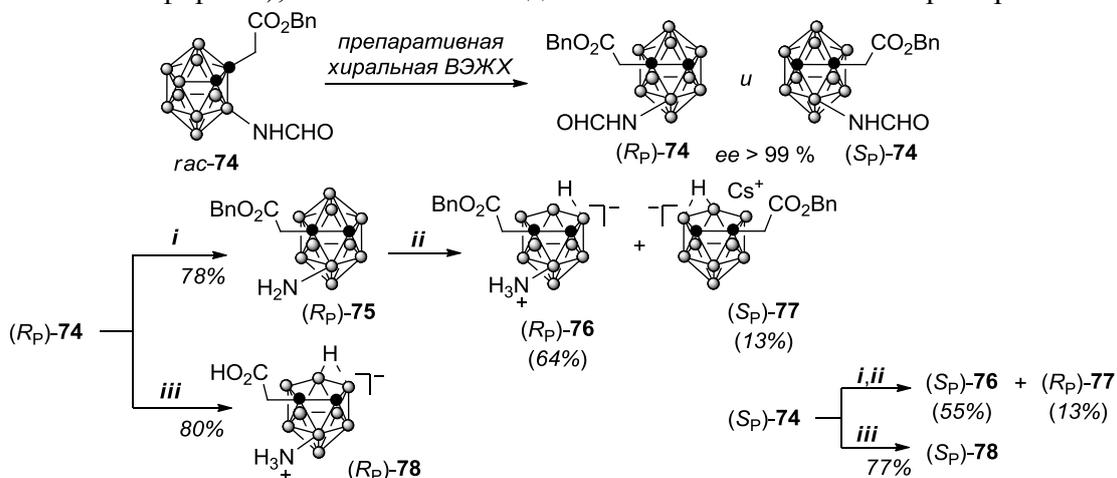
В последнее время все больше внимания привлекает получение и исследование производных и аналогов аминокислот, обладающих необычными типами хиральности, которые находят применение в хиральном органокатализе и науках о материалах. Аминокислоты на основе карборанов, в молекулах которых карбоксильная и аминогруппы находятся при разных вершинах кластера, являются планарно-хиральными. В данной работе разработаны методы получения новых планарно-хиральных производных аминокислот на основе *нидо*-карборана, в том числе впервые получен ряд энантимерно чистых соединений.



### 2.7.1 (3-Аммоний-*нидо*-карборан-7-ил)уксусная кислота

Ранее в лаборатории асимметрического синтеза ИОС УрО РАН были получены (*R<sub>p</sub>*)- и (*S<sub>p</sub>*)-энантимеры бензилового эфира планарно-хиральной аминокислоты **74**.

В данной работе изучены возможности получения свободной 3-амино-(*нидо*-карборанил)уксусной кислоты из защищенных производных аминокислоты на основе *клозо*-карборана. Проведено удаление формильной группы энантимерно чистых соединений (*R<sub>p</sub>*)-**74** и (*S<sub>p</sub>*)-**74** с последующим деборированием аминоэфиров **75**. Реакция приводила к образованию продуктов удаления вершин В(6)Н (аминоэфира **76**) и В(3)NH<sub>2</sub> (бензилового эфира **77**); соотношение соединений **76** : **77** составляло примерно 4 : 1.



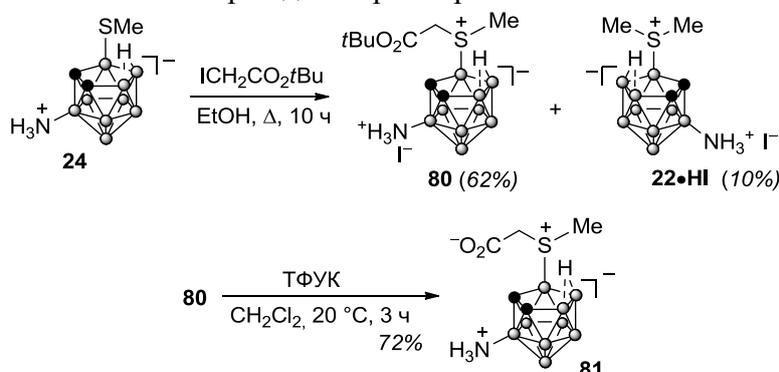
*i*: AcCl, BnOH, 20 °C, 19 ч; *ii*: CsF, HCl(к.), BnOH, 80 °C, 12 ч; *iii*: 1. CsF, EtOH, Δ, 12 ч; 2. HCl/AcOH, Δ, 16 ч.

(*R<sub>P</sub>*)- И (*S<sub>P</sub>*)-энантиомеры свободной аминокислоты **78** были получены в результате гидролиза производных **74**, содержащих формамидо-группу при атоме В(3) карборанового кластера. Для этого в начале было проведено деборирование соединений (*R<sub>P</sub>*)-**74** и (*S<sub>P</sub>*)-**74** под действием CsF, которое протекало более региоселективно, чем в случае В(3)-аминопроизводных **75**. Последующий кислотный гидролиз защитных групп позволил получить свободные аминокислоты (*R<sub>P</sub>*)-**78** и (*S<sub>P</sub>*)-**78** с общим выходом до 80%. Аналогичным способом, исходя из рацемического соединения **74**, была синтезирована рацемическая аминокислота (*R<sub>P</sub>S<sub>P</sub>*)-**78**.

Отсутствие рацемизации при синтезе индивидуальных энантиомеров *нидо*-карбораниламинокислот **76** и **78** доказано на основании анализа соединений методом ВЭЖХ на ХНФ в сравнении с рацематами.

### 2.7.2 (3-Амино-*нидо*-карборан-9-ил)тиогликолевая кислота

Получена новая планарно-хиральная аминокислота на основе *нидо*-карборана, которая содержит при вершине В(3) аминогруппу, а при вершине В(9) карбоксильный фрагмент. Алкилирование 3-аммио-9-метилтио-*нидо*-карборана (**24**) эфиром иодуксунной кислоты приводило к конъюгату **80**. Также из реакционной смеси был выделен побочный продукт 3-амино-9-диметилсульфонио-*нидо*-карборан (**22•HI**) с выходом 10%. Расщепление *трет*-бутилового эфира в соединении **80** под действием ТФУК позволило получить 3-амино-*нидо*-карборансодержащее производное *S*-метилтиогликолевой кислоты **82**, содержащее положительно заряженные атомы азота и серы с карбоксилатной группой и *нидо*-карборановым кластером, несущим отрицательные заряды. Отметим, что в литературе весьма ограничена информация о стабильных производных *нидо*-карборана, которые содержат при разных вершинах кластера два положительно заряженных атома. Соединения **80** и **81**, как и В(9)-замещенные *нидо*-карборанил производные серосодержащих аминокислот **50a-c**, **56a-c** и **57a-c**, содержат в своей структуре хиральную плоскость и асимметричный атом серы и представляют собой смеси четырех диастереомеров.



Известно, что сульфониевые производные могут быть высокореакционноспособными алкилирующими и арилирующими агентами. В результате дополнительных экспериментов доказано, что побочный продукт **22•HI** образуется в результате переноса метильной группы с молекулы основного продукта реакции **80** на молекулу непрореагировавшего исходного тиоэфира **24**.

Таким образом, нами впервые синтезированы заряд-компенсированные планарно-хиральные аминокислоты на основе *нидо*-карборана, в которых амино- и карбоксильная группы соединены с атомами В(3) и В(9) (соединение **81**) или В(3) и С(7) (соединение **78**). Полученные планарно-хиральные аминокислоты и родственные соединения представляют интерес в качестве основы для пептидоподобных соединений и хиральных лигандов.

## 2.8 Исследование биологической активности полученных соединений

Для некоторых из синтезированных соединений в опытах *in vitro* была проведена оценка цитотоксичности, способности накапливаться в опухолевых клетках, а также противовирусная и антибактериальная активности.

### 2.8.1 Оценка цитотоксичности<sup>3</sup>

Важным требованием к агентам доставки бора для БНЗТ является низкая токсичность. При этом в основе противоопухолевого эффекта лежит направленная доставка соединений бора, которые впоследствии взаимодействуют с тепловыми нейтронами, а не собственная токсичность соединений.

Оценка цитотоксичности конъюгатов *нидо*-карборана с аминокислотами **30d**, **30e-Na**, **33b-Na**, **36-Na**, **51c** и биотином **58b,c** проведена на опухолевых клетках человека различных линий: аденокарцинома предстательной железы DU-145, карцинома молочной железы MDA-MB-231, меланома SK-Mel-28, карцинома кишечника HCT-116, карцинома легких A-549, глиобластомы T98G и U87 MG, а также здоровых клеток (фибробласты кожи человека BJ-5ta) (таблица 3).

Таблица 3 – Величина ЦК<sub>50</sub> для некоторых производных *нидо*-карборана<sup>4</sup>

Соединение	Клеточная линия	ЦК <sub>50</sub> , мкмоль/л	Соединение	Клеточная линия	ЦК <sub>50</sub> , мкмоль/л
<b>30d</b>	BJ-5ta	1497	<b>58b</b>	BJ-5ta	2236
	SK-Mel-28	1775		A549	1666
	T98G	1459		HCT-116	599
		MDA-MB-231		1182	
<b>30e-Na</b>	BJ-5ta	1644	<b>58c</b>	BJ-5ta	1221
	SK-Mel-28	2623		A549	1123
	T98G	6835		HCT-116	957
		MDA-MB-231		1133	
<b>33b-Na</b>	BJ-5ta	2313	Цисплатин	BJ-5ta	83
	SK-Mel-28	4146		DU-145	3
	T98G	1803		SK-Mel-28	25
<b>36-Na</b>	BJ-5ta	<b>5195</b>		T98G	14
	DU-145	1664		U87 MG	7
	MDA-MB-231	1985		A549	33
	SK-Mel-28	1635		HCT-116	22
	T98G	788		MDA-MB-231	24
<b>51c</b>	U87 MG	1313			
	BJ-5ta	<b>281</b>			
	SK-Mel-28	1133			
	T98G	<b>139</b>			

Установлено, что исследованные карборансодержащие производные, за исключением соединения **51c**, обладали низкой цитотоксичностью в отношении здоровых клеток. Наименьшей токсичностью для здоровых клеток обладал *N<sup>c</sup>*-нидо-карборанил-лизин **36-Na** (ЦК<sub>50</sub> 5195 мкмоль/л), который по отношению к клеткам глиобластомы T98G был в 6,6 раз более токсичным (ЦК<sub>50</sub> 788 мкмоль/л), что может указывать на его избирательное поглощение клетками T98G. Примечательно, что (*нидо*-карборан-10-ил)метионин **51c** является умеренно токсичным для здоровых клеток и клеток глиобластомы T98G, однако не токсичен для клеток меланомы SK-Mel-28. Предположительно, цитотоксичность производного **51c** связана с его алкилирующей способностью. Производные глутаминовой кислоты **30e-Na** и **33b-Na** были более

<sup>3</sup> Тестирование проведено в ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) под руководством д.б.н. И.А. Разумова.

<sup>4</sup> Результаты трех независимых МТТ-тестов.

токсичны в отношении здоровых клеток, чем опухолевых. Производное биотина **58c**, связанное через линкерный фрагмент с *нидо*-карборановым кластером, было в 1,8 раза более токсично для здоровых клеток, чем производное **58b**.

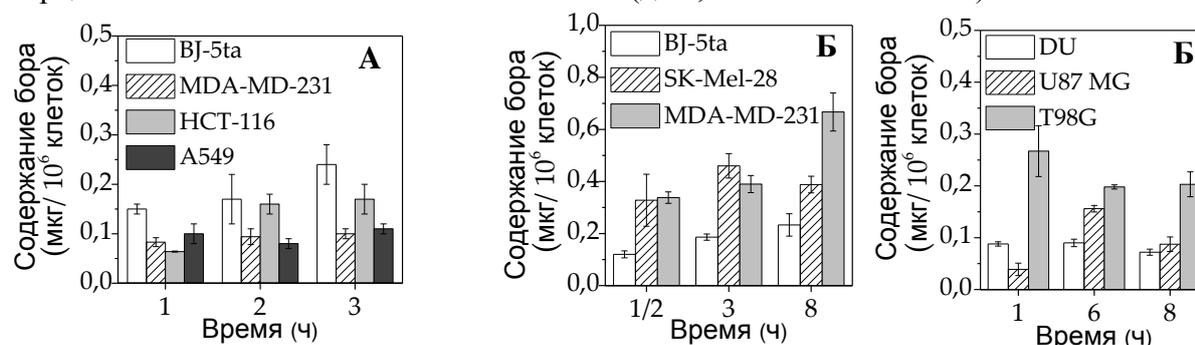
Низкая токсичность карбораносодержащих производных биомолекул (кроме производного метионина **51c**) позволяет рассматривать их в качестве возможных агентов доставки бора для проведения БНЗТ.

### 2.8.2 Оценка накопления бора *in vitro*<sup>5</sup>

Для оценки возможности использования производных карборана в БНЗТ необходимо исследовать уровень накопления бора опухолевыми и здоровыми клетками. Потенциальные агенты должны избирательно накапливаться в опухолевых клетках.

Исследование накопления бора проведено с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на опухолевых клетках человека: карцинома кишечника HCT-116, карцинома лёгких A-549, карцинома молочной железы MDA-MB-231, аденокарцинома предстательной железы DU-145, меланома SK-Mel-28, глиобластомы T98G и U87 MG. В качестве здоровых клеток человека были использованы фибробласты кожи BJ-5ta. Концентрация исследуемых производных в культуральной среде была 0,1 мг/мл (в случае производного биотина **58c**) и 0,5 мг/мл (в случае производных лизина **36-Na**). Концентрации веществ были подобраны на основании результатов оценки цитотоксичности, при которых выживаемость клеток в большинстве экспериментов была не менее 40%. Стандартные препараты для БНЗТ накапливаются в концентрациях до 0,2 и 1,1 мкг В/10<sup>6</sup> клеток в случае BSH и ВРА соответственно.

Обнаружено, что производное биотина **58c** накапливается в здоровых клетках в большем количестве, чем в опухолевых (рисунок 4, А). Несмотря на то, что линии клеток MDA-MB-231 и A549 экспрессируют рецепторы биотина, уровень накопления в них был низким и уступал уровню накопления клетками HCT-116, не содержащими рецепторы биотина. Наибольший уровень накопления *N<sup>ε</sup>*-нидо-карборанил-(*S*)-лизина **36-Na** (рисунок 4, Б) показали клетки меланомы SK-Mel-28 (до 0,46 мкг В/10<sup>6</sup> клеток) и карциномы молочной железы MDA-MB-231 (до 0,67 мкг В/10<sup>6</sup> клеток).



**Рисунок 4** – Накопление соединений **58c** (А) и **36-Na** (Б) в различных клетках человека

Полученные результаты позволяют рассматривать соединение **36-Na** в качестве потенциального агента доставки бора для БНЗТ меланомы и карциномы молочной железы. Представляются перспективными испытания соединения **36-Na** в опытах *in vivo*, в том числе, предусматривающие различные способы его введения.

### 2.8.3 Противогерпетическая активность<sup>6</sup>

Проведено тестирование активности некоторых из синтезированных соединений в отношении вируса герпеса простого 1 типа на эталонном лабораторном штамме ВПГ-

<sup>5</sup> Тестирование проведено в ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) под руководством д.б.н. И.А. Разумова.

<sup>6</sup> Тестирование проведено в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (г. Москва) под руководством д.б.н., проф. Г.А. Галегова и к.б.н. В.Л. Андроновой

1/L<sub>2</sub>, а также штамме ВПГ-1/L<sub>2</sub>/R, устойчивом к действию препарата Ацикловир, на клетках Vero E6 (таблица 4).

Таблица 4 – Цитотоксические свойства и противогерпетическая активность<sup>7</sup>

Соединение	ЦК <sub>50</sub> , мкмоль/л	ВПГ-1/L <sub>2</sub>		ВПГ-1/L <sub>2</sub> /R	
		ИД <sub>50</sub> , мкмоль/л	ХТИ	ИД <sub>50</sub> , мкмоль/л	ХТИ
<b>7b</b>	>4264	1188	>3,6	1188	>3,6
<b>9</b>	3058±67	297	10,3	297	10,3
<b>58a</b>	232±2	148	<1,6	148	<1,6
<b>58d</b>	>2170	136	<b>&gt;16,0</b>	148	<b>&gt;14,6</b>
<b>62</b>	62±1	<b>40</b>	1,5	>40	<1,5
<b>69a</b>	1452±107	297	4,9	344	4,2
<b>69b</b>	1299±51	297	4,4	297	4,4
<b>67a</b>	1098±17	297	>4,3	297	>4,0
<b>67b</b>	1999±16	148	<b>13,5</b>	148	<b>13,5</b>
(S)- <b>65</b>	293±16	5	64,0	5	64,0
Ацикловир	>444	1,7	>256	>444	1
Фоскарнет	>667	104	>6,4	104	>6,4

Установлено, что карборансодержащие производные биотина **58a,d** и аденина **67b** обладают ингибирующей активностью сравнимой с активностью препарата фоскарнет (ИД<sub>50</sub> 136–148 мкмоль/л), в том числе в отношении ацикловир-резистентного штамма. Наибольшую активность показало сульфониевое производное (*нидо*-карборан-10-ил)биотина **62** (ИД<sub>50</sub> 40 мкмоль/л), которое обладало также наибольшей цитотоксичностью (ЦК<sub>50</sub> 62 мкмоль/л). Среди исследованных конъюгатов карборана с биотином производное **58d** обладало наименьшей токсичностью (ЦК<sub>50</sub> >2170 мкмоль/л). Для него величина химиотерапевтического индекса (ХТИ) достигала 16 и превышала данный показатель для фоскарнета. Показано, что замена фрагмента дифторбензоксазина в соединении-лидере (S)-**65** на *нидо*-карборан (соединения **67b**) приводит к резкому снижению противогерпетической активности. Примечательно, что строительные блоки **7b** и **9** отличались меньшей цитотоксичностью и меньшей противогерпетической активностью, чем производные на их основе **58d**, **67a,b**, что свидетельствует о существенной роли фрагмента биомолекулы в проявляемой биологической активности.

#### 2.8.4 Противогриппозная активность<sup>8</sup>

Производные (пурин-6-ил)-*нидо*-карборанов **67a,b** и **69a,b** протестированы в отношении эталонного штамма вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и штамма вируса гриппа B/Florida/4/2006 (таблица 5). Соединения **67a,b** и **69a,b** обладают низкой активностью и/или низкой селективностью. Наибольшую активность показало производное 2-аминопурина **67b**, связанное аминогексаноильным линкером с фрагментом *нидо*-карборана (ИД<sub>50</sub> 6 мкмоль/л). Однако с высокой цитотоксичностью значение ХТИ составило 6. ХТИ достигал 10 для производного тиогуанина **69b**, которое хотя и является примерно в 9 раз менее токсичным, но также и в 5 раз обладало меньшей ингибирующей активностью (ИД<sub>50</sub> 30 мкмоль/л).

<sup>7</sup> Приведены результаты двух независимых опытов. ЦК<sub>50</sub> – концентрация соединения, при которой происходит гибель 50% клеток. ИД<sub>50</sub> – концентрация соединения, при которой происходит ингибирование вирус-индуцированного цитопатического эффекта на 50%. ХТИ – химиотерапевтический индекс, вычисляемый как отношение ЦК<sub>50</sub>/ИД<sub>50</sub>.

<sup>8</sup> Тестирование проведено в НИИЭМ им. Пастера (г. Санкт-Петербург) под руководством д.б.н. В.В. Зарубаева

Таблица 5 – Цитотоксические свойства и противогриппозная активность<sup>9</sup>

Соединение	Вирус гриппа А/Puerto Rico/8/34			Вирус гриппа В/Florida/4/2006		
	ЦК <sub>50</sub> , мкг/мл	ИД <sub>50</sub> , мкг/мл	ХТИ	ЦК <sub>50</sub> , мкг/мл	ИД <sub>50</sub> , мкг/мл	ХТИ
<b>67a</b>	33	>33	<1,0	19	>11	<1,7
<b>67b</b>	35	<b>6</b>	6	83	13	6,2
<b>69a</b>	200	95	2	н.о.		
<b>69b</b>	>300	30	<b>&gt;10</b>	н.о.		
Осельтамивир	>200	0,3	>667	н.о.		

### 2.8.5 Антибактериальная активность<sup>10</sup>

Обнаружено, что соединения **56a** и **56b** обладают умеренной активностью в отношении штамма гонококка *N. gonorrhoeae* (минимальная ингибирующая активность (МИК) 15,6 мкг/мл), сравнимой с активностью спектиномицина (МИК 8–32 мкг/мл), стандартного препарата для лечения гонококковой инфекции.

Таким образом, среди полученных производных *нидо*-карборана обнаружены соединения, обладающие низкой цитотоксичностью и способные избирательно накапливаться клетками меланомы и аденокарциномы человека. Ряд производных *нидо*-карборана показал существенную активность в отношении вируса герпеса простого 1 типа. Полученные результаты могут служить основой для создания оригинальных агентов доставки бора для БНЗТ, а также дизайна новых противовирусных агентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезированы новые производные на основе *клозо*- и *нидо*-карборанов, содержащие различные функциональные группы (амино, карбоксильную, хлоралкильную) и пригодные для получения на их основе борсодержащих производных и аналогов природных молекул.
2. Разработаны синтетические подходы к карборансодержащим производным аминокислот и родственных соединений, основанные на реакциях образования амидной связи, нуклеофильного замещения галогена, а также функционализации *нидо*-карборана в результате нуклеофильного замещения, индуцируемого электрофилами. Подбор оптимальных структуры исходных реагентов и условий реакции позволил синтезировать карборанил-производные биомолекул различной структуры.
3. Получен ряд новых *нидо*-карборансодержащих производных природных аминокислот со свободными карбоксильной и/или аминогруппами, в том числе путем регионаправленной модификации  $\alpha$ -аминокислот с дополнительными функциональными группами. В ряде случаев проведено доказательство энантиомерной чистоты синтезированных производных.
4. Синтезирован ряд новых производных D-биотина, глутатиона и пуриновых азотистых оснований, содержащих остатки *клозо*- и *нидо*-карборанов.
5. Впервые синтезирован ряд аминокислот на основе *нидо*-карборана, обладающих свойством планарной хиральности, и их производных. Некоторые планарно-хиральные производные *нидо*-карборана получены впервые, разработаны методы

<sup>9</sup> Приведены результаты трех независимых опытов. Н.о. – не определяли. ЦК<sub>50</sub> – концентрация соединения, при которой происходит гибель 50% клеток. ИД<sub>50</sub> – концентрация соединения, при которой происходит ингибирование вирус-индуцированного цитопатического эффекта на 50%. ХТИ – химиотерапевтический индекс, вычисляемый как отношение ЦК<sub>50</sub>/ИД<sub>50</sub>.

<sup>10</sup> Тестирование проведено в УрНИИДВиИ (г. Екатеринбург) под руководством д.м.н. Н.П. Евстигнеевой и к.м.н. Н.А. Герасимовой.

анализа их стереоизомерного состава и проведено отнесение пространственной конфигурации.

6. На примере некоторых из полученных соединений показано, что *нидо*-карборансодержащие производные аминокислот и других биомолекул отличаются низкой цитотоксичностью и могут быть использованы для доставки бора в опухолевые клетки. Среди производных *нидо*-карборана впервые обнаружены соединения, обладающие существенной активностью в отношении вируса герпеса простого 1 типа, устойчивого к действию ацикловира, а также возбудителя гонореи. Полученные результаты указывают на высокий потенциал карборансодержащих производных биомолекул в создании агентов для бор-нейтронозахватной терапии опухолей, а также противоионфекционных агентов

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Разработанные в работе синтетические подходы к синтезу *клозо*- и *нидо*-карборансодержащих производных биомолекул могут быть в дальнейшем использованы для получения новых производных с потенциальной биологической активностью. Представляет интерес дальнейшее тестирование *N*<sup>ε</sup>-(*нидо*-карборанил)ацетил-(*S*)-лизина в качестве агента доставки бора для БНЗТ в опытах на живых моделях, в том числе, предусматривающее различные способы его введения. На основе полученных метиловых эфиров α- и γ-*нидо*-карборансодержащих амидов глутаминовой кислоты возможно получение конъюгатов фолиевой кислоты, которые могут быть эффективными агентами для доставки бора в опухолевые клетки. Кроме того, перспективным представляется синтез новых *нидо*-карборансодержащих производных пуриновых азотистых оснований и биотина, среди которых могут быть найдены эффективные противоионфекционные агенты.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:**

1. Телегина, А.А. Синтез новой планарно-хиральной аминокислоты на основе *нидо*-карборана / А.А. Телегина, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Изв. АН сер. хим. – 2021. – № 3. – С. 539–544. (0.7 п.л./0.18 п.л.) (WOS, Scopus).
2. Tsygankova, A.R. Liposomes loaded with lipophilic derivative of *closo*-carborane as a potential boron delivery system for boron neutron capture therapy of tumors / A.R. Tsygankova, D.A. Gruzdev, V.V. Kanygin, T.Ya. Guselnikova, А.А. Telegina, A.I. Kasatova, A.I. Kichigin, G.L. Levit, L.V. Mechetina, R.A. Mukhamadiyarov, I.A. Razumov, O.I. Solovieva, O.Yu. Volkova, A.A. Ponomarev, V.P. Krasnov, E.L. Zavjalov // Mendeleev Commun. – 2021. – Vol. 31(5). – Pp. 659–661. (0.3 п.л./0.02 п.л.) (WOS, Scopus).
3. Gruzdev, D.A., *N*-Aminoacyl-3-amino-*nido*-carboranes as a group of boron-containing derivatives of natural amino acids // D.A. Gruzdev, А.А. Telegina, G.L. Levit, V.P. Krasnov // J. Org. Chem. – 2022. – Vol. 87(8). – Pp. 5437–5441. (0.6 п.л./0.15 п.л.) (WOS, Scopus).
4. Телегина, А.А. Синтез новых конъюгатов 6-тиопурина и тиогуанина с (*S*)-глутаминовой кислотой / А.А. Телегина, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Изв. АН. Сер. хим. – 2022. – Т. 71. – № 11. – С. 2426–2430. (0.6 п.л./0.15 п.л.) (WOS, Scopus).
5. Груздев, Д.А. Новые *нидо*-карборансодержащие конъюгаты пурина: синтез и противовирусная активность / Д.А. Груздев, А.А. Телегина, В.А. Ольшевская, Г.А. Андропова, В.В. Зарубаев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Изв. АН. Сер. хим. – 2022. – Т. 71. – № 11. – С. 2375–2382. (0.9 п.л./0.13 п.л.) (WOS, Scopus).
6. Gruzdev, D.A. (7,8-Dicarba-*nido*-undecaboran-7-yl)acetic acid: synthesis of individual enantiomers and the first example of the determination of the absolute configuration of chiral monosubstituted *nido*-carborane / D.A. Gruzdev, А.А. Telegina, E.N. Chulakov, G.L. Levit, V.P. Krasnov // New. J. Chem. – 2022. – Vol. 46(36). – Pp. 17338–17347. (0.6 п.л./0.15 п.л.) (WOS, Scopus).

7. **Телегина, А.А.** Синтез новых карборансодержащих амидов на основе биотина / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, О.В. Корякова, В.П. Краснов // Изв. АН. Сер. хим. – 2023. – Т. 72. – № 8. – С. 1861–1867. (0.8 п.л./0.14 п.л.) (WOS, Scopus).
8. Gruzdev, D.A. Synthesis of charge-compensated *nido*-carboranyl derivatives of sulfur-containing amino acids and biotin / D.A. Gruzdev, **А.А. Телегина**, G.L. Levit, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, V.P. Krasnov // J. Org. Chem. – 2023. – Vol. 88(19). – Pp. 14022–14032. (0.6 п.л./0.1 п.л.) (WOS, Scopus).
9. **Телегина, А.А.** Синтез новых *нидо*-карборансодержащих производных 6-тиопурина / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Изв. АН. Сер. хим. – 2023. – Т. 72. – № 12. – С. 2860–2866. (0.8 п.л./0.2 п.л.) (WOS, Scopus).
10. **Телегина, А.А.** Синтез новых цвиттер-ионных *нидо*-карборансодержащих производных цистеина и метионина / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, М.А. Ежикова, М.И. Кодесс, В.А. Ольшевская, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Изв. АН. Сер. хим. – 2024. – Т. 73. – № 6. – С. 1716–1724. (1.0 п.л./0.15 п.л.) (WOS, Scopus).
11. Королёва, М.А. Теоретическое исследование реакции 7,8-дикарба-*нидо*-ундекаборана с S-нуклеофилами в присутствии хлорида ртути(II) / М.А. Королёва, **А.А. Телегина**, Г.Л. Левит, В.П. Краснов, Д.А. Груздев // Изв. АН. Сер. хим. – 2024. – Т. 73. – № 10. – С. 2900–2909. (1.2 п.л./0.24 п.л.) (WOS, Scopus).
12. Gruzdev, D.A. Synthesis of novel planar-chiral charge-compensated *nido*-carborane-based amino acid / D.A. Gruzdev, **А.А. Телегина**, М.А. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.P. Krasnov // Molecules – 2024. – Vol. 29(18). – Art. 4487. (1.7 п.л./0.29 п.л.) (WOS, Scopus).

#### *Другие публикации*

13. Gruzdev, D. Synthesis of water-soluble *nido*-carboranyl derivatives of (S)-asparagine and (S)-glutamine / D. Gruzdev, **А. Телегина**, G. Levit, V. Ol'shevskaya, V. Krasnov // 8th European Conference On Boron Chemistry. Abstracts (Montpellier, France, 24–27.06.2019). P8. (0.06 п.л./0.01 п.л.).
14. Gruzdev, D. Carborane-containing amino acid derivatives and analogs: platform for design of promising BNCT agents / D. Gruzdev, **А. Телегина**, G. Levit, V. Ol'shevskaya, V. Kanygin, A. Kichigin, V. Krasnov, V. Charushin // 1-я Конференция по БНЗТ. Тезисы докладов (Новосибирск, 22–25 октября 2019). Contribution ID: 5 (0.11 п.л./0.01 п.л.).
15. **Телегина, А.А.** Получение новых аминокислот на основе *нидо*-карборана / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // 4-я Международная научно-практическая конференция MOSM 2020. Сборник тезисов (Екатеринбург, 16–20 ноября 2020). OR-43 (0.12 п.л./0.03 п.л.).
16. **Телегина, А.А.** Синтез новых конъюгатов пурина с *нидо*-карбораном / **А.А. Телегина**, В.В. Мусияк // XXVIII Международная научная конференция «Ломоносов-2021». Сборник тезисов (Москва, 12–23 апреля 2021). С. 728 (0.11 п.л./0.06 п.л.).
17. **Телегина, А.А.** Синтез новой планарно-хиральной аминокислоты на основе *нидо*-карборана / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». Сборник тезисов (Екатеринбург, 18–21 ноября 2020). С. 437–439 (0.23 п.л./0.06 п.л.).
18. Груздев, Д.А. Новые *нидо*-карборансодержащие производные пурина: синтез и противовирусная активность / Д.А. Груздев, **А.А. Телегина**, Г.Л. Левит, В.В. Зарубаев, В.П. Краснов, // 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021». Сборник тезисов (Волгоград, 16–19 мая 2022). С. 212 (0.1 п.л./0.02 п.л.).
19. **Телегина, А.А.** Синтез новых карборансодержащих производных биотина / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // VI Международная научно-практическая конференция MOSM 2022. Сборник тезисов (Екатеринбург, 7–11 ноября 2022). III-19 (0.1

- п.л. / 0.03 п.л.).
20. **Телегина, А.А.** Синтез новых *нидо*-карборансодержащих производных 6-тиопурина / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // VII Международная научно-практическая конференция MOSM 2022. Сборник тезисов (Екатеринбург-Пермь, 10–16 сентября 2023). С. 187 (0.1 п.л. / 0.03 п.л.).
  21. **Telegina, A.A.** Carborane-containing folic acid and biotin derivatives for boron delivery to tumor cells / **A.A. Telegina**, D.A. Gruzdev, G.L. Levit, I.A. Razumov, V.P. Krasnov // «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023). Book of Abstracts (Yerevan, Armenia, September 24–28, 2023) P. 93 (0.1 п.л. / 0.02 п.л.).
  22. **Телегина, А.А.** Синтез новых (*нидо*-карборан-9-ил)-производных серосодержащих аминокислот / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.А. Ольшевская, В.П. Краснов // 7-ой Северо-Кавказский симпозиум по органической химии. Сборник тезисов (Ставрополь, 12–17 мая 2024). С. 112 (0.1 п.л. / 0.02 п.л.).
  23. **Телегина, А.А.** Синтез заряд-компенсированных производных *нидо*-карборана с серосодержащими природными соединениями / **А.А. Телегина**, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // VIII Международная научно-практическая конференция MOSM 2024. Сборник тезисов (Екатеринбург, 9–13 июня 2024). R-149 (0.1 п.л. / 0.03 п.л.).
  24. Груздев, Д.А. Синтез и свойства новых карборансодержащих производных биомолекул / Д.А. Груздев, **А.А. Телегина**, Е.Н. Чулаков, А.В. Вахрушев, Г.Л. Левит, В.А. Ольшевская, И.А. Разумов, В.П. Краснов, // 6-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2024». Сборник тезисов (Нижний Новгород, 1–4 июля 2024). С. 69 (0.1 п.л. / 0.01 п.л.).