

УДК 547.1

СИНТЕЗ КАРБОРАНИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Лисовская Лана Игоревна, Горин Евгений Геннадьевич, Корольков Илья Владимирович

ms.defrance@mail.ru

Магистрант 1 курса факультета естественных наук, кафедра химии, ЕНУ им. Л.Н.Гумилева,
Астана, Казахстан
Научный руководитель – Досмагамбетова С.С.

В течение многих лет исследования биохимически активных производных карборана были обусловлены главным образом поиском более эффективных способов доставки бора в опухолевые клетки для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ), это важная работа, которая продолжается и по сей день.

Совсем недавно стало известно, что кластеры бора обладают уникальными свойствами, которые могут быть использованы в разработке лекарств, наряду с обнаружением противоопухолевого поведения и других видов биологической активности.

В последние годы в мире активно ведется поиск и синтез новых потенциальных боросодержащих препаратов. Основные требования к таким соединениям – возможность селективного накопления бора в клетках опухоли по сравнению со здоровыми тканями, низкая токсичность и способность растворяться в воде. В качестве носителей бора тестируются самые разные вещества, как низкомолекулярные (производные аминокислот, предшественника и аналога нуклеиновых кислот, дипептиды, производные сахаров и др.), так и высокомолекулярные, такие как антитела, дендримеры и их фрагменты. Основной задачей по-прежнему остается решение проблемы селективной доставки бора в клетки опухоли и накопление его в необходимых количествах (около 10^9 атомов бора на клетку). Для доставки бора в опухоль также можно использовать липосомы, магнитные наночастицы, дендримеры, мицеллы, моноклональные антитела, нуклеозиды.

Уже известен широкий спектр производных карборанов и металлокарборанов, модифицированных для высокой селективности опухолевыми клетками с помощью синтеза данных веществ с такими химическими соединениями как: аминокислоты, карбоновые кислоты, углеводы, порфирины, мочевины, полифосфаты и т.д. Все полученные таким образом вещества исследованы в качестве потенциальных препаратов для БНЗТ.

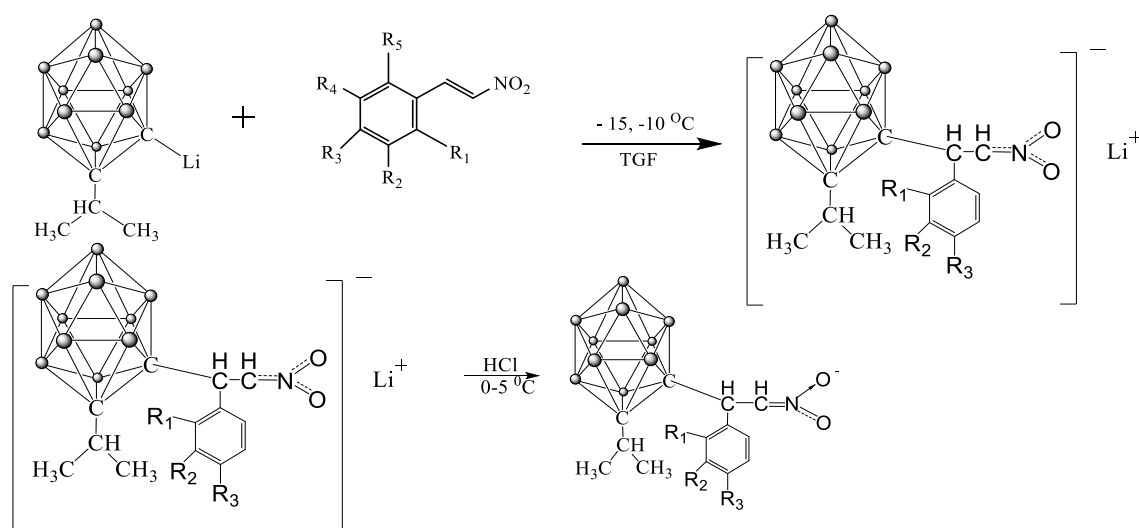
Из огромного количества уже полученных разнообразных карборановых соединений обращают на себя внимание в первую очередь, естественно, азотпроизводные карборанов, как возможные препараты для нейтронной терапии рака, либо как промежуточные продукты для синтеза таковых.

Нитроалканы участвуют в биохимических процессах, влияющих на реакции окисления-восстановления и окислительного фосфорилирования. В организме нитроалканы восстанавливаются белком ферредоксином и флавиновыми коферментами. В природе встречается ограниченное количество производных нитроалканов, среди которых антибиотики и канцерогенные вещества.

В данной работе в качестве исходных веществ были взяты бета-нитростирола.

Выяснено, что семейство бета-нитростирола имеет противораковые свойства. Однако фармакологическая роль β -нитростирола при раке пищевода остается неясной. В этой статье [1] было синтезировано и оценено производное β -нитростирола, CYT-Rx20(3'-hydroxy-4'-methoxy- β -methyl- β -nitrostyrene), для его противораковых действий и основного механизма при раке пищевода. CYT-Rx20 индуцирует цитотоксичность в клетках рака пищевода путем стимулирования апоптоза посредством активации каспазы и (ADP-рибозной) полимеразы (PARP). Результаты группы ученых [1] показывают, что CYT-Rx20 является потенциальным противораковым соединением на основе β -нитростирола против роста опухоли и метастазов рака пищевода.

В данной работе впервые были исследованы методы синтеза карборанилсодержащих нитростирола. Реакция взаимодействия изопропил-*o*-карбораниллития с различными производными β -нитростирола представлена на схеме 1.



Соединение 1: $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$

Соединение 2: $R_1=R_4=CH_3O$, $R_2=R_3=R_5=H$

Соединение 3: $R_3=N(CH_3)_2$, $R_1=R_2=R_4=R_5=H$

Соединение 4: $R_2=R_3=R_4=CH_3O$, $R_1=R_5=H$

Соединение 5: $R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=NO_2$

Соединение 6: $R_3=OH$, $R_2=CH_3O$, $R_1=R_4=R_5=H$

Схема 1. Механизм реакции изопропил-*o*-карбораниллития с β -нитростиролом

Реакция проходит с образованием переходного комплекса с участием иона Li^+ . Последующая обработка соляной кислотой при температуре $0-5^\circ C$ приводит в конечном итоге к продукту 1,4-присоединения. Это обусловлено высокой кислотностью связей СН в карборанах, что приводит к 1,4 – присоединению по активированной двойной связи нитросоединений.

Структура полученных продуктов была изучена с помощью ИК-спектроскопии и ЯМР. Исследованы свойства полученных соединений и выявлены закономерности и специфические особенности их химического поведения в разнообразных реакциях, связанных с влиянием объемных электроноакцепторных карборановых систем.

Кроме того, карборановые соединения были иммобилизованы на магнитные носители для целевой доставки веществ в раковую опухоль.

Иммобилизацию карборановых производных проводили в два этапа: на первой стадии Ni/Fe НТ модифицировали (3-аминопропил)-триметоксисиланом (APTMS) для создания на поверхности реакционноспособных аминогрупп, а также для того чтобы защитить НТ от деградации и сделать их более биосовместимыми и малотоксичными [2]. На втором этапе 1,2-бис-(карбоксиметил)-карборан (*carborane I*) иммобилизовали посредством ковалентного

взаимодействия активированных карбоксильных групп *carborane I* при помощи N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида и (EDC) пентафторфенола (PFP) и концевых аминогрупп Ni/Fe НТ. Ди(о-карборано-1,2-диметил) борат (*carborane II*) был иммобилизован посредством ионного взаимодействия карборанового бората с концевыми аминогруппами Ni/Fe НТ. Схема представлена на рисунке 1.

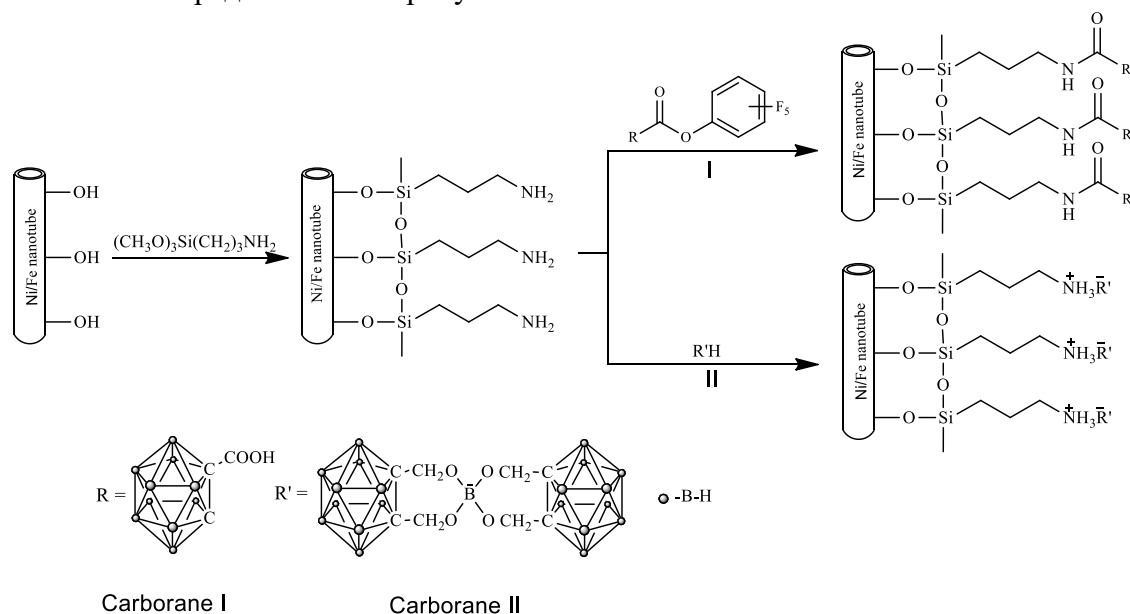


Рисунок 1. Схематическое изображение иммобилизации карборановых производных посредством ковалентного связывания и ионного взаимодействия

Колориметрический метод определения аминогрупп использовался для контроля аминирования НТ [2]. Было обнаружено, что концентрация NH_2 -групп составляет 9,6 мкМ/г. Контроль связывания *carborane I* и *II* проводили с помощью НПВО-ИК-спектроскопии (рисунок 2 и 3). НПВО ИК спектры исходных Ni/Fe НТ являются не информативными. Взаимодействие концевых NH_2 -связей НТ с *carborane I* и *II* привело к появлению новых пиков при 2625 см^{-1} , относящихся к В-Н валентным колебаниям карборанового ядра, что свидетельствует об успешной иммобилизации производных карбонов на Ni/Fe НТ.

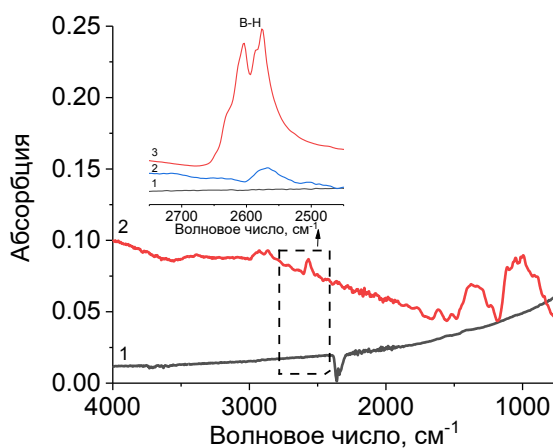


Рисунок 2. НПВО-ИК спектры исходных Ni/Fe НТ (1), Ni/Fe-НТ/carborane I (2) и carborane I (3)

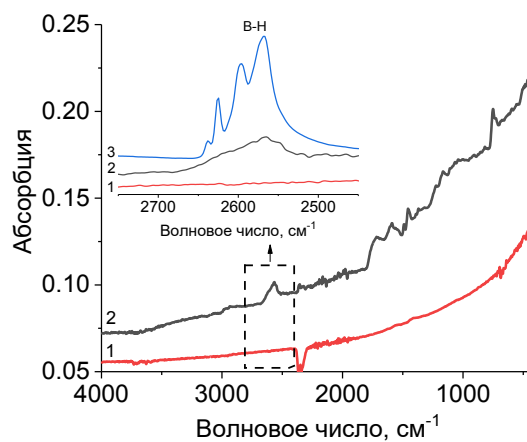


Рисунок 3. НПВО-ИК спектры исходных Ni/Fe НТ (1), Ni/Fe-НТ/carborane II (2) и carborane II (3)

ЭДА анализ проводился для изучения распределения элементов на поверхности Ni/Fe НТ до и после модификации. Распределение элементов по поверхности НТ представлено на

рисунке 4. Данные, полученные из ЭДА спектров, представлены в таблице 1.

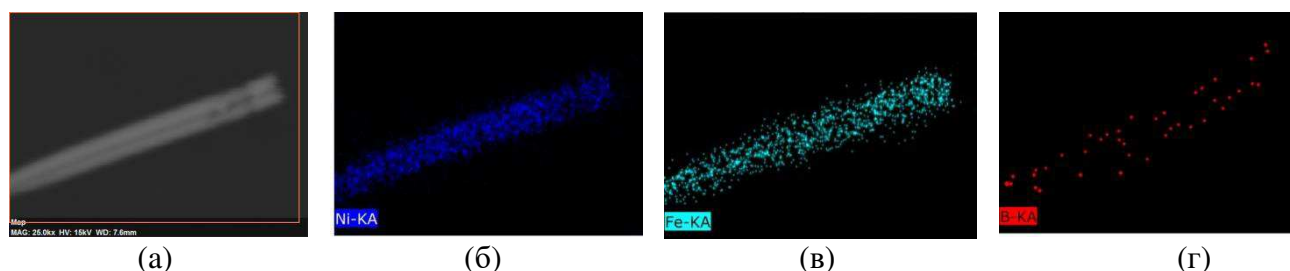


Рисунок 4. СЭМ изображение (а) распределение Ni (б), Fe (в), B (г) на Fe/Ni HT с иммобилизованными карборанами

Результаты показывают хорошее распределение бора на поверхности HT. Аминирование привело к увеличению содержания азота до 7% (ат.), Тогда как иммобилизация карборана привела к появлению бора в количестве 14,53 и 14,65% для *carborane I* и *carborane II* соответственно. Возникновение кислорода можно объяснить как возможным окислением железа, так и содержанием кислорода в APTMS и карборановых соединениях. Следует также отметить, что присоединение карборанов непосредственно к Ni/Fe HT без предварительного покрытия APTMS привело к концентрации бора 0,7-1%, вследствие неспецифичных взаимодействий.

Таблица 1 – Данные ЭДА анализа

Образец	Атомное содержание, %					[NH ₂], μM/г
	B	N	Fe	Ni	O	
Ni/Fe HT	-	-	19,00	81,00	-	-
Ni/Fe-SiNH ₂ HT	-	7,00	14,50	62,20	16,30	9,60
Ni/Fe-HT/Carborane I	14,53	1,67	13,00	60,60	10,20	-
Ni/Fe-HT/Carborane II	14,65	2,87	11,54	62,60	8,34	-

Сравнение полученных результатов с результатами других подобных исследований, посвященных иммобилизации карборанов к магнитным наноструктурам затруднено из-за используемых различных производных карборана а также магнитных структур. В исследовании [3] карбораны были иммобилизованы на магнитных наночастицах оксида железа через азид-алкин-циклоприсоединение, согласно ICP-OES, концентрация атомов бора составляла 9,83 ммоль/г. Текущее исследование показало, что содержание карборановых ядер на HT составляет до 17% в соответствии с XRD-анализом. Таким образом, предложенный метод прост и перспективен для иммобилизации производных карборана на магнитных наноструктурах.

Список использованных источников

1. Wen-Chin Chiu, Yi-Chen Lee, Yu-Han Su, Yen-Yun Wang, Chun-Hao Tsai, Yi-An Hou, Chie-Hong Wang, Ying-Fong Huang, Chih-Jen Huang, Shah-Hwa Chou, Pei-Wen Hsieh,9,10 and Shyng-Shiou F. Yuan, The Synthetic β -Nitrostyrene Derivative CYT-RX-20 Inhibits Esophageal Tumor growth and Metastasis via PI3K/AKTand STAT3 Pathways // PLoS Onev. 2016. V.11(11), p. 519-777
2. Kozlovskiy A.L., Korolkov I.V., Kalkabay G., Ibragimova M.A., Ibrayeva A.D., Zdorovets M.V., Mikulich V.S., Yakimchuk D.V., Shumskaya A.E., Kaniukov E.Y. Comprehensive Study of Ni Nanotubes for Bioapplications: From Synthesis to Payloads Attaching // Journal of Nanomaterials. - 2017. - Vol.2017. - P. 1-9
3. Zhu Y., Lin Y., Zhu Y.Z., Lu J., Maguire J.A., Hosmane N.S. Boron Drug Delivery via Encapsulated Magnetic Nanocomposites: A New Approach for BNCT in Cancer Treatment // Journal of Nanomaterials. - 2010. - Vol.2010. - P. 1–8.