

Синтез конъюгатов углеводов с полиэдрическими соединениями бора[†]

А.В.Орлова, Л.О.Кононов

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (499) 135–5328

Обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза конъюгатов углеводов с полиэдрическими соединениями бора — потенциальных агентов третьего поколения для нейтронозахватной терапии. Библиография — 47 ссылок.

Оглавление

I. Введение	683
II. Карборан-углеводные конъюгаты	684
III. Додекаборат-углеводные конъюгаты	690
IV. Унифицированный подход к синтезу конъюгатов углеводов с полиэдрическими соединениями бора	691
V. Конъюгаты углеводов с другими полиэдрическими соединениями бора	692
VI. Биохимические свойства конъюгатов углеводов с полиэдрическими соединениями бора	693

I. Введение

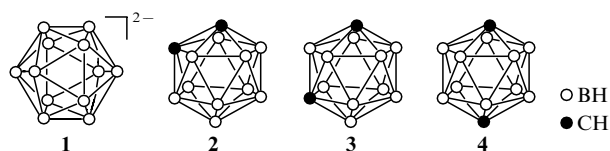
Нейтронозахватная терапия с применением изотопа ^{10}B (бор-нейтронозахватная терапия, БНЗТ) представляет собой радиационный метод лечения ряда онкологических заболеваний, основанный на введении в опухоль стабильного изотопа ^{10}B и ее последующем облучении потоком тепловых нейтронов. При этом инициируется ядерная реакция, приводящая к генерированию высокоэнергетических продуктов деления, пробег которых сравним с размерами клетки, что, в принципе, позволяет избирательно разрушать клетки опухоли, не затрагивая окружающую здоровую ткань.¹

Основным ограничением БНЗТ в настоящее время является невысокая селективность доставки борсодержащих соединений в опухолевые клетки. В последние годы бурно развиваются методы синтеза потенциальных агентов третьего поколения для БНЗТ, молекулы которых состоят из полиэдрических кластеров бора и транспортной части (обычно фрагмента биомолекулы), отвечающей за направленную доставку препарата в опухолевую клетку.¹ Поскольку на поверхности опухолевых клеток часто

наблюдается гиперэкспрессия лектинов (углевод-специфических рецепторных белков),^{2,3} представляется перспективным использование углеводов для направленной доставки полиэдрических соединений бора в опухолевые клетки.

Препаратам третьего поколения для БНЗТ посвящены несколько подробных обзоров.^{1,4–9} Однако конъюгаты углеводов с карборанами представлены в них очень кратко, а примеры синтеза конъюгатов с додекаборатами даже не упоминаются. Настоящий обзор посвящен конъюгатам углеводов с различными полиэдрическими соединениями бора.

Среди полиэдрических соединений бора наибольший интерес в качестве борсодержащих фрагментов потенциальных агентов БНЗТ вызывают *клозо*-додекаборат-анион (**1**) и карбораны — 1,2-дикарба-*клозо*-додекаборан (*орто*-карборан, **2**), 1,7-дикарба-*клозо*-додекаборан (*мета*-карборан, **3**) и 1,12-дикарба-*клозо*-додекаборан (*пара*-карборан, **4**).



Эти соединения обладают высокой химической устойчивостью и низкой токсичностью. Наличие 12 или 10 атомов бора в молекуле облегчает достижение необходимой терапевтической концентрации изотопа ^{10}B в ткани опухоли.¹

клозо-Додекаборат-анион (**1**) — наиболее доступный представитель семейства полиэдрических соединений бора. Однако синтез его производных с функциональными группами, необходимыми для присоединения транспортной

А.В.Орлова. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии углеводов ИОХ РАН. Телефон: (499) 137–7570, e-mail: zoka@ioc.ac.ru
Область научных интересов: химия углеводов, неогликоконъюгатов, полиэдрических соединений бора.
Л.О.Кононов. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (499) 137–7570, e-mail: kononov@ioc.ac.ru
Область научных интересов: химия углеводов, неогликоконъюгатов, супрамолекулярная химия.

Дата поступления 30 января 2009 г.

[†] Обзор приурочен к 75-летию Института органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук.

части молекулы, является нетривиальной задачей, что препятствует широкому использованию его в качестве фрагмента потенциальных агентов для БНЗТ.¹⁰ *орто*-Карборан (2) является менее доступным соединением, чем додекаборат-анион. Однако широкое использование первого в качестве компонента потенциальных агентов третьего поколения для БНЗТ объясняется тем, что для синтеза функциональных производных *орто*-карборана возможно применение традиционных методов синтетической органической химии.⁷ Именно различием в методах получения функциональных производных полиэдрических соединений бора объясняется то, что долгое время не существовало единого подхода, позволяющего синтезировать как карборан-углеводные, так и додекаборат-углеводные конъюгаты.

Первая работа,¹¹ посвященная синтезу карборан-углеводных конъюгатов, была опубликована в 1988 г. Первоначально углеводы рассматривались исключительно как гидрофильная составляющая конъюгатов углеводов с карборанами.^{11–14} И только в 1998 г. начались систематические исследования^{15,16} карборан-углеводных конъюгатов, в которых углеводы отвечали за доставку полиэдрических соединений бора в опухолевые клетки. Было синтезировано довольно большое число разных по строению конъюгатов карборанов с различными углеводами.

В работах трех исследовательских групп описано также несколько примеров конъюгатов углеводов с додекаборат-анионами.^{17–22} Синтез таких конъюгатов рассмотрен в отдельном разделе настоящего обзора.

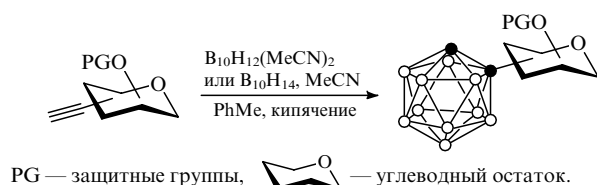
II. Карборан-углеводные конъюгаты

Существует две принципиально различные схемы синтеза карборан-углеводных конъюгатов: синтез *de novo*, когда карборановый остов формируется одновременно с конъюгатом, и синтез конъюгата с использованием готовых функционализированных карборанов и производных углеводов.

1. Синтез *de novo*

В синтезе *de novo* карборановый остов возникает непосредственно на конъюгате при присоединении декаборана или его комплекса с ацетонитрилом к тройной связи $C\equiv C$. Схема синтеза, как правило, включает три основные стадии: введение в углеводный предшественник тройной связи, формирование карборанового остова и удаление защитных групп с углеводного остатка.

На второй стадии либо используют приготовленный заранее комплекс декаборана с ацетонитрилом,^{13,15,16} либо эквивалентное количество ацетонитрила добавляют непосредственно в реакционную смесь.^{12,23,24} Различия в величинах выходов между этими способами несущественны.

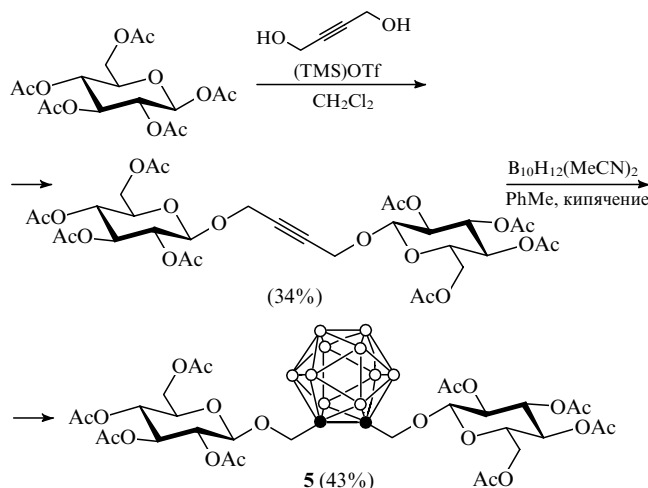


Таким методом получены конъюгаты *орто*-карборанов со следующими углеводами: глюкозой,^{12,13,15,16,24} глюкуроновой кислотой,²³ галактозой,^{13,24} маннозой,^{15,24} гулозой, фукозой, лактозой^{15,16} и мальтозой.¹⁵

Если для введения тройной связи в углеводный фрагмент используют алкин с двумя функциональными группами

(диол, диамин), то формирование конъюгата может осуществляться по двум разным схемам.

Согласно первой, происходит гликозилирование сразу обеих функциональных групп алкина, и, следовательно, получаются только симметричные соединения. Таким способом синтезированы¹⁶ конъюгаты глюкозы (5) и лактозы из соответствующих перацетилированных производных.



Этим же методом в дальнейшем получили²³ карборанильное производное глюкуроновой кислоты (6) из глюкуронолактона (7) (схема 1).

Вторая схема предполагает защиту одной из функциональных групп алкина и последующее гликозилирование только одним углеводным остатком. После реакции с декабораном защитную группу удаляют и проводят гликозилирование второй функциональной группы другим углеводным остатком. Таким образом можно получать конъюгаты с двумя различными углеводными фрагментами. По этой схеме был синтезирован²⁴ конъюгат 8, включающий фрагменты глюкозы и галактозы. Для введения углеводных фрагментов использованы соответствующие трихлорацетимидаты (схема 2).

Синтез *de novo* предполагает формирование карборанового остова на последних стадиях синтеза. Это позволяет уменьшить число стадий с использованием производных, обогащенных изотопом ¹⁰B. Однако этим методом можно получать производные только *орто*-карборана, и, кроме того, выходы конечных продуктов сильно зависят от природы субстратов и составляют от 13 до 92%.

2. Синтез с использованием готовых карборановых производных

В настоящее время описаны синтезы с применением различных производных карборанов, содержащих ионы металлов, гидроксильную, карбоксильную или аминогруппу, атомы галогенов. Следует подчеркнуть, что в отличие от синтеза *de novo* этим способом можно получать конъюгаты не только *орто*-карборана, но и его *мета*- и *пара*-изомеров.

а. Металлированные карбораны

Из литирированного карборана 9, получаемого непосредственно перед реакцией, взаимодействием с производным галактозы 10 синтезирован конъюгат 11.²⁵ Фенил-*о*-карборан, растворенный в тетрагидрофуране, металлизировали

Схема 1

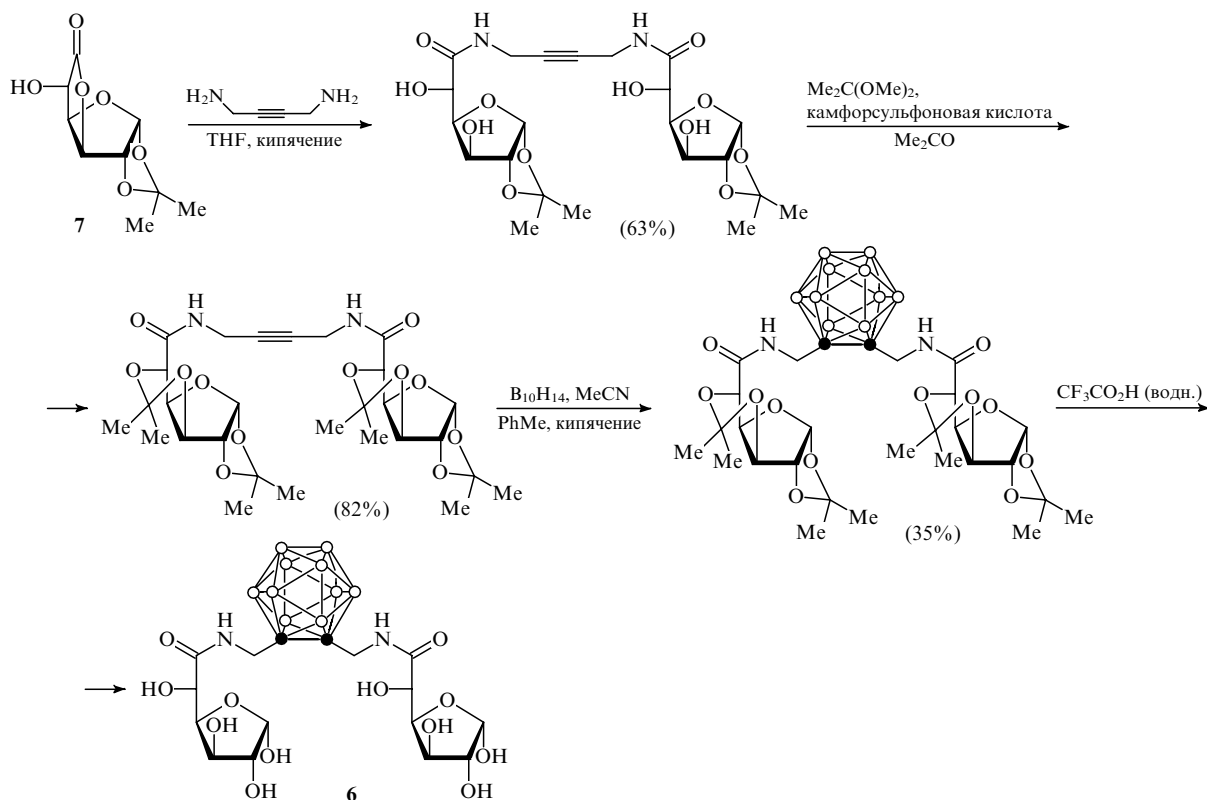
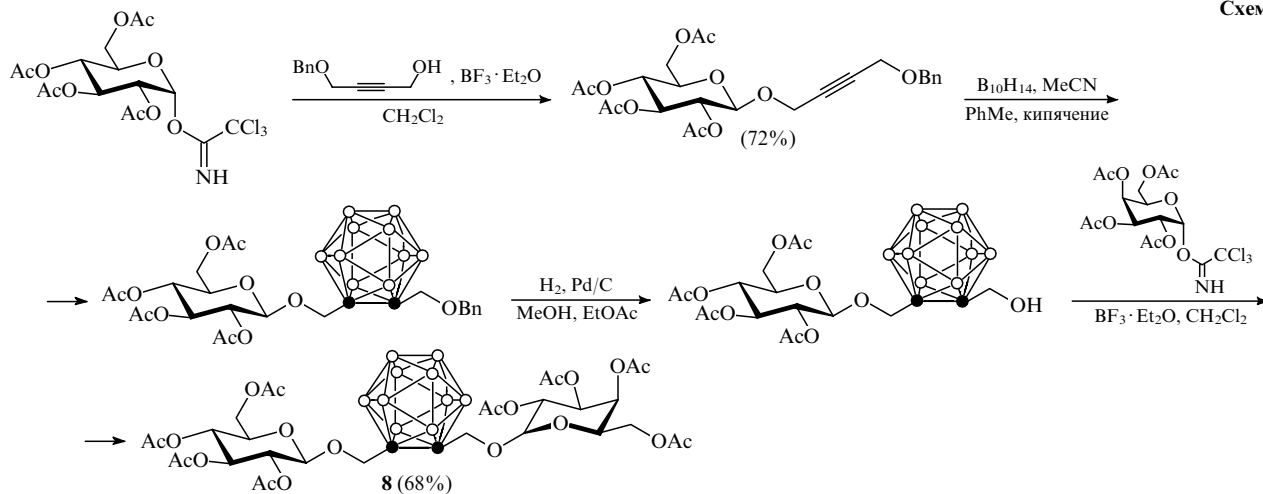
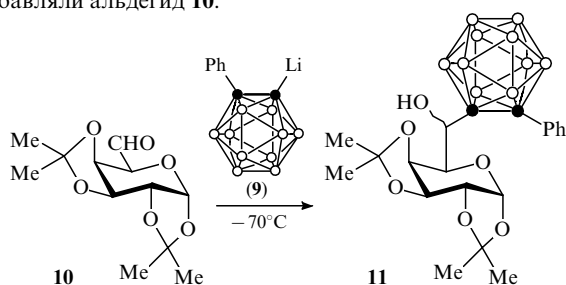


Схема 2

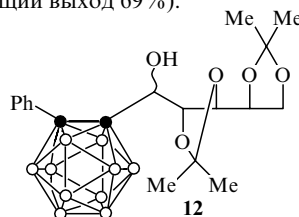


действием Bu^nLi в гексане, а затем к образовавшейся смеси добавляли альдегид **10**.



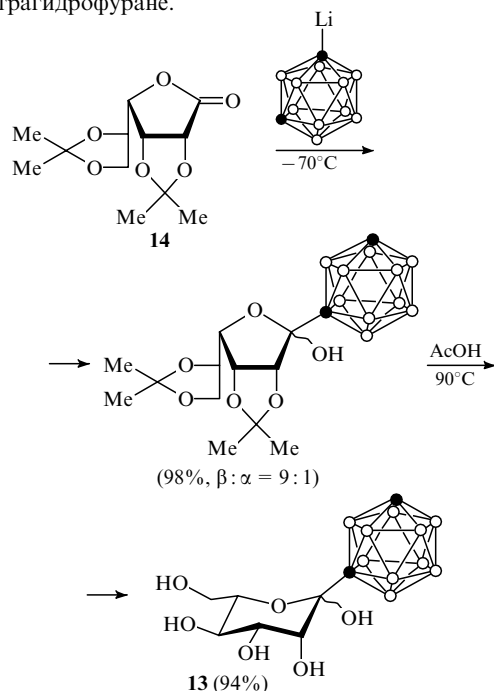
Продукт **11** получили в виде смеси диастереомеров (соотношение *эритро*:*трео* = 4:1) с общим выходом 68% по отношению к исходному 2-фенил-*о*-карборану. Кроме галак-

тозы в качестве углеводного фрагмента использовали арабинозу в открытой форме с защищенными OH-группами. В этом случае был синтезирован продукт **12** также в виде смеси диастереомеров (соотношение *эритро*:*трео* = 4:1, общий выход 69%).

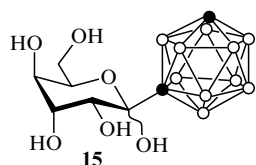


В дальнейшем аналогичным способом был получен¹⁴ конъюгат **13** из L-маннолактона **14**. *мета*-Карборан в

тетрагидрофуране металлировали действием Bu^nLi в гексане при -10°C в течение 1.5 ч, затем охлаждали до -70°C и к полученной смеси добавляли раствор исходного лактона **14** в тетрагидрофуране.



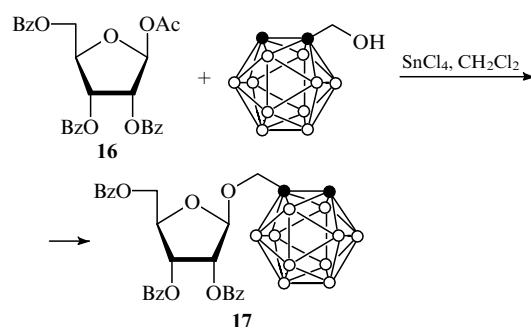
В случае D-гулонолактона подобная конденсация также привела к смеси аномеров ($\beta:\alpha = 7:3$) с общим выходом 62%. Однако после удаления изопропилиденовой защиты уксусной кислотой при 90°C получилась эквимольная смесь аномеров соединения **15**.



Основной недостаток описанных методов синтеза карборан-углеводных конъюгатов состоит в образовании смеси изомеров, способ разделения которых зависит как от природы исходных соединений, так и от типа связывания карборановой части и углеводного фрагмента и нередко представляет собой нетривиальную задачу.

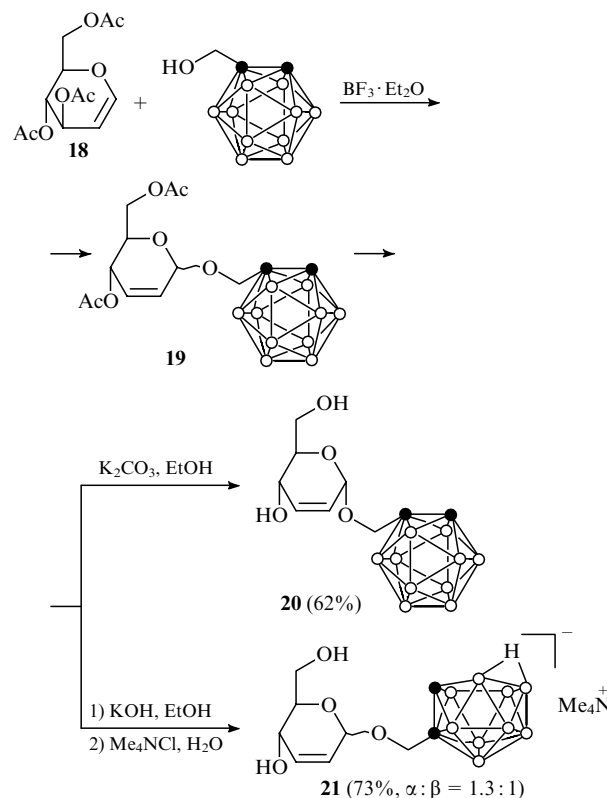
б. Гидроксилсодержащие производные карборанов

В первом описанном¹¹ синтезе карборан-углеводных конъюгатов гидроксиметил-*o*-карборан гликозилировали производным рибозы **16** в присутствии SnCl_4 .



По данным спектроскопии ЯМР ^1H , продукт **17** в основном имел β -конфигурацию (содержание α -аномера составляло всего 7%). Очистка продукта методом колоночной хроматографии привела к целевому конъюгату с выходом 81%.

В этом же исследовании¹¹ осуществлено взаимодействие карборанилсодержащих спиртов с гликалями (производными глюкозы **18** и ксилозы) в присутствии другой кислоты Льюиса — $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

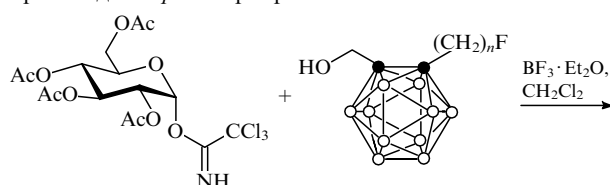


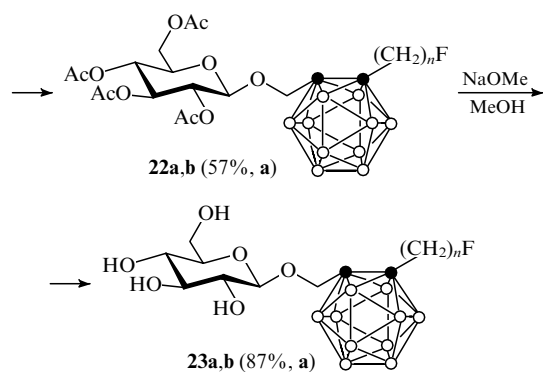
Продукты такого взаимодействия получались в виде смеси аномеров. В случае глюколя **18** соотношение α - и β -аномеров изменялось от 9:1 при использовании гидроксиметилкарборана до 7.7:2.3 при использовании 1-(3-гидроксипропил)-2-метилкарборана (общий выход от 70 до 90%).¹¹

Удаление ацетильных защитных групп из чистого α -изомера конъюгата **19** в относительно мягких условиях (при перемешивании в течение 12 ч в присутствии K_2CO_3 в этаноле) привело после перекристаллизации к конъюгату **20** с *клозо*-карбораном, содержащему углеводный фрагмент исключительно с α -конфигурацией. В более жестких условиях (кипячение в спиртовом растворе KOH) получается смесь аномерных конъюгатов **21** с *нидо*-карбораном, содержащим на один атом бора меньше, чем исходный защищенный конъюгат.

Недостаток данной схемы синтеза заключается в том, что в результате получается смесь аномеров.

Авторы работы²⁶ синтезировали фторсодержащие конъюгаты *орто*-карборана с глюкозой, используя в качестве исходного соединения соответствующее гидроксиметильное производное *орто*-карборана.

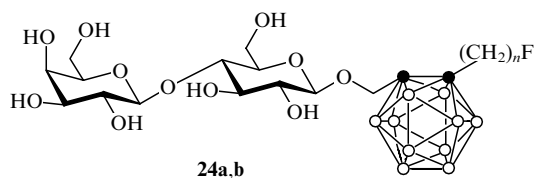




$n = 1$ (a), 6 (b).

Гликозилирование производного *орто*-карборана трихлорацетимидатом глюкозы в случае $n = 6$ привело к смеси целевого продукта с соответствующим ортоэфиром. После удаления ацетильных защитных групп смесь продукта **23b** с ортоэфиром была разделена колоночной хроматографией, при этом выход конъюгата составил 67%, а ортоэфира — 9%.

Аналогичные реакции были проведены с лактозой, в результате синтезированы конъюгаты **24a,b**.

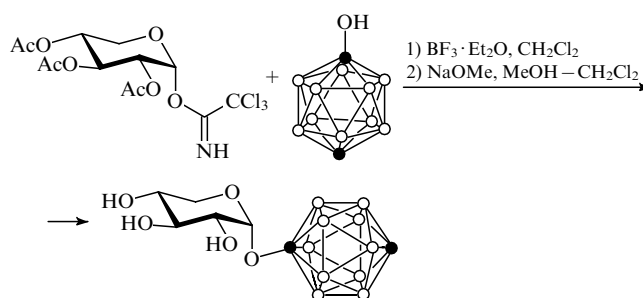
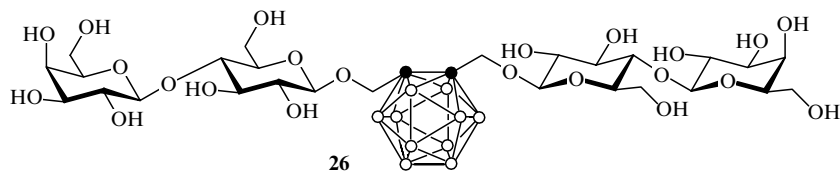
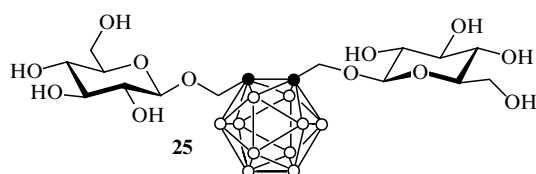


$n = 1$ (a), 6 (b).

Выходы реакций гликозилирования и удаления защитных групп составили соответственно 58 и 72% в случае $n = 1$; 53 и 89% в случае $n = 6$.

В дальнейшем та же группа исследователей по аналогичной методике синтезировала ²⁴ бисгликозидные конъюгаты глюкозы (**25**) и лактозы (**26**). В этом случае в диол вводили сразу два углеводных остатка. Выходы реакций гликозилирования составили 83% в случае глюкозы и 68% в случае лактозы, а удаления защитных групп — 65% в случае глюкозы и 74% в случае лактозы.

Недавно описан ²⁷ аналогичный синтез с участием гидрокси-*пара*-карборана и трихлорацетимидата ксилозы.

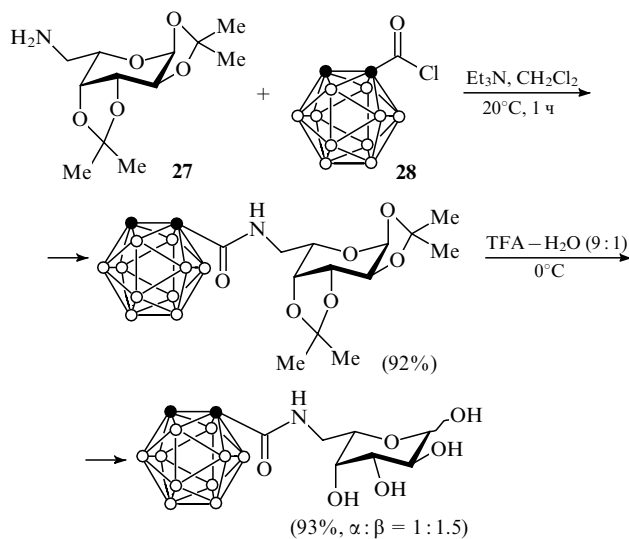


Выход конъюгата в результате реакции гликозилирования составил 90%; удаление ацетильных защитных групп прошло с выходом 91%.

К сожалению, данный метод нельзя назвать универсальным, так как реакция гликозилирования часто очень чувствительна к смене субстрата.

в. Карбоновые кислоты на основе карборанов и их производные

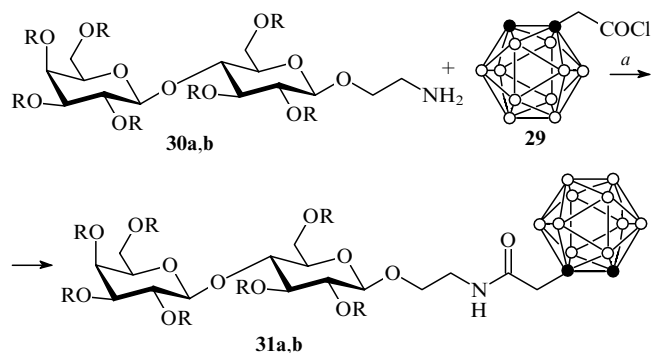
Впервые карбоксильные производные карборана использовали ²⁸ в синтезе конъюгатов карборана с фукозой. Ацилирование аминопроизводного L-фукозы **27** действием хлорангидрида *о*-карборанкарбоновой кислоты (**28**) протекает достаточно быстро и при комнатной температуре с высоким выходом.



TFA — трифторуксусная кислота.

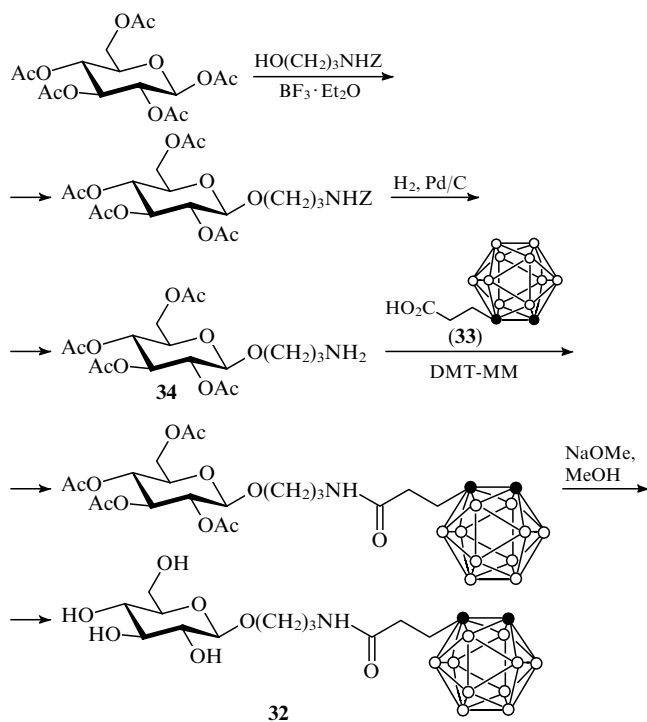
Этот подход очень привлекателен из-за высоких выходов продуктов и простоты выполнения эксперимента.

В работе²⁹ описано использование хлорангидрида карборанилуксусной кислоты (**29**). Однако применение тех же условий, что и в предыдущей последовательности реакций, привело к сложной смеси карборансодержащих продуктов. По-видимому, это связано с образованием из хлорангидрида карборанилуксусной кислоты соответствующего кетена в присутствии Et₃N. Поэтому условия реакции были изменены таким образом, чтобы подавить нежелательное образование кетена. Ацилирование аминов **30a,b** — производных лактозы — проводили в двухфазной системе (дихлорметан — насыщенный раствор гидрокарбоната натрия), в результате были получены конъюгаты **31a,b**.



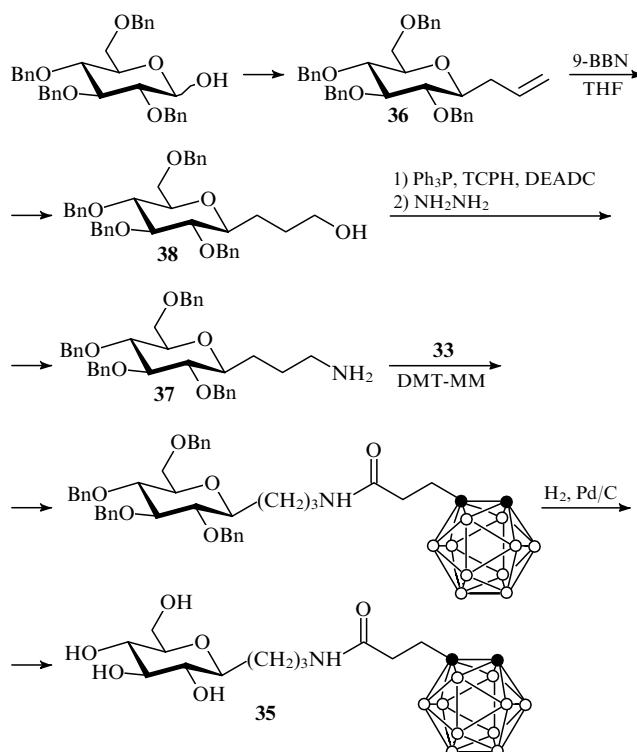
R = Ac (**a**, 47%), Bn (**b**, 53%); *a* — NaHCO₃, H₂O—CH₂Cl₂, 1–2 ч.

В синтезе карборан-углеводного конъюгата **32** использованы 3-карборанилпропионовая кислота (**33**) и амин **34**.³⁰ Последний получен из перацетилированного производного глюкозы. Стадия образования конъюгата проведена в присутствии хлорида диметокситриазинил(метил)морфолина (DMT-MM).



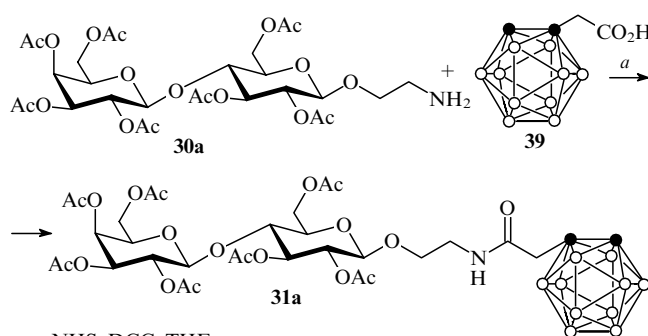
Z — бензилоксикарбонил, DMT-MM =

Синтез конъюгата C-глюкозида **35** начинается с образования C-аллилглюкозида **36**, который затем превращают в 3-аминопропил-C-глюкозид **37** через соответствующее гидроксипроизводное **38**.³⁰ Амин **37** взаимодействует с карборанилпропионовой кислотой (**33**) в присутствии DMT-MM. На последней стадии удаляют бензильные защитные группы с остатка глюкозы.



9-BBN — 9-борабицикло[3.3.1]нонан, TCPH — тетрафторфталимид, DEADC — диэтилазодикарбоксилат.

В работе^{22, 31} описан синтез конъюгата лактозы **31a** по другой методике: из *o*-карборанилуксусной кислоты (**39**) в присутствии *N*-гидроксисукцинимид (NHS) и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) в ТГФ. После очистки методом ВЭЖХ на силикагеле выделен целевой продукт **31a** с выходом 19%.

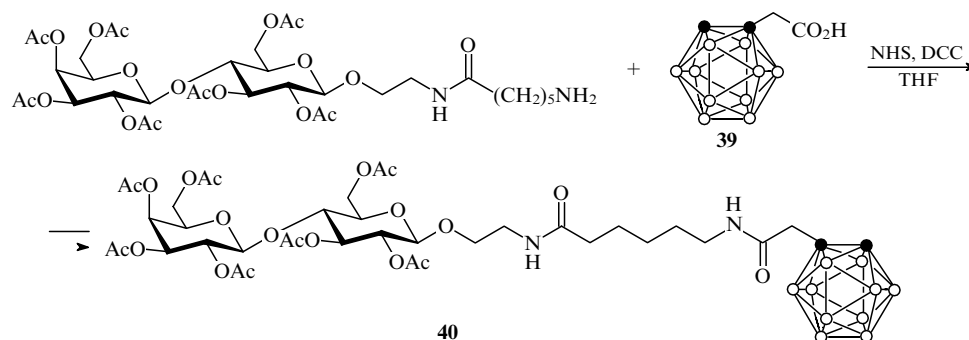


a — NHS, DCC, THF.

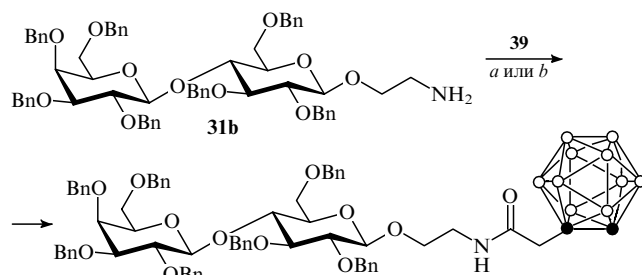
По такой же схеме с выходом 32% получен конъюгат лактозы **40** с более длинным мостиком (спейсером) между углеводным и карборановым фрагментами (схема 3).

В дальнейшем конъюгат лактозы **31b** также был получен²⁹ из карборанилуксусной кислоты с использованием

Схема 3

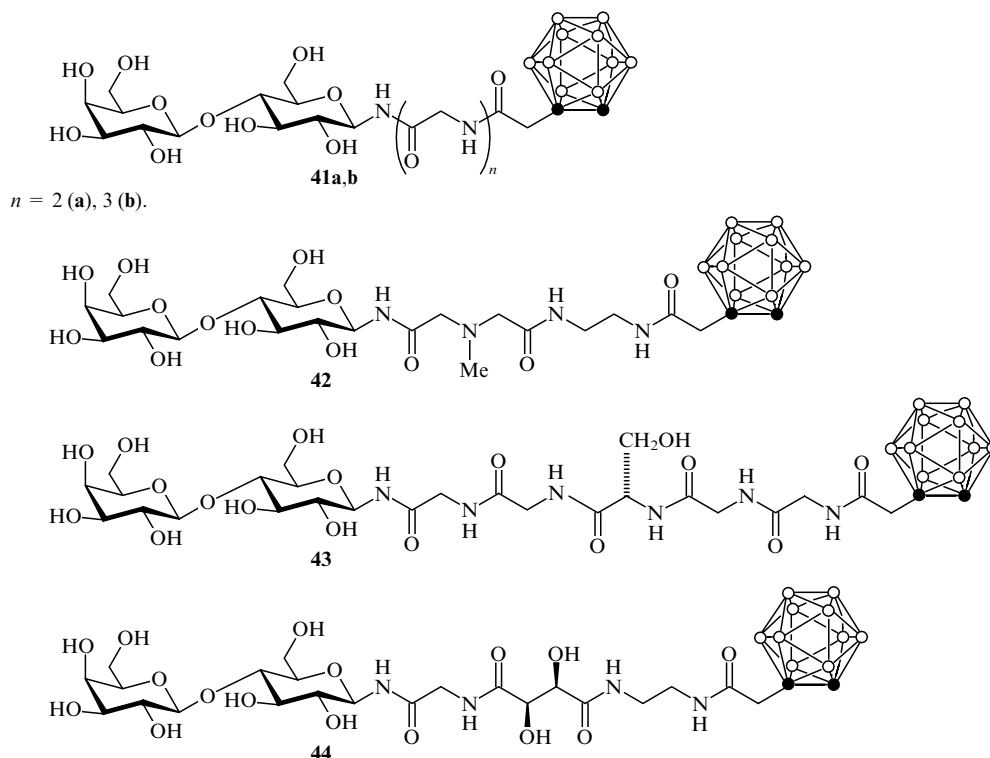


системы NHS—DCC или DMT-MM в качестве конденсирующего агента, однако выходы продукта оказались невысокими.



a — NHS, DCC, THF (15%); *b* — DMT-MM, MeOH (7%).

Недавно синтезированы³² пять углеводов-карборановых конъюгатов **41**–**44** из производных лактозы и карборанилуксусной кислоты (**39**), содержащие спейсеры различной природы. В качестве конденсирующего агента использована система NHS—DCC.



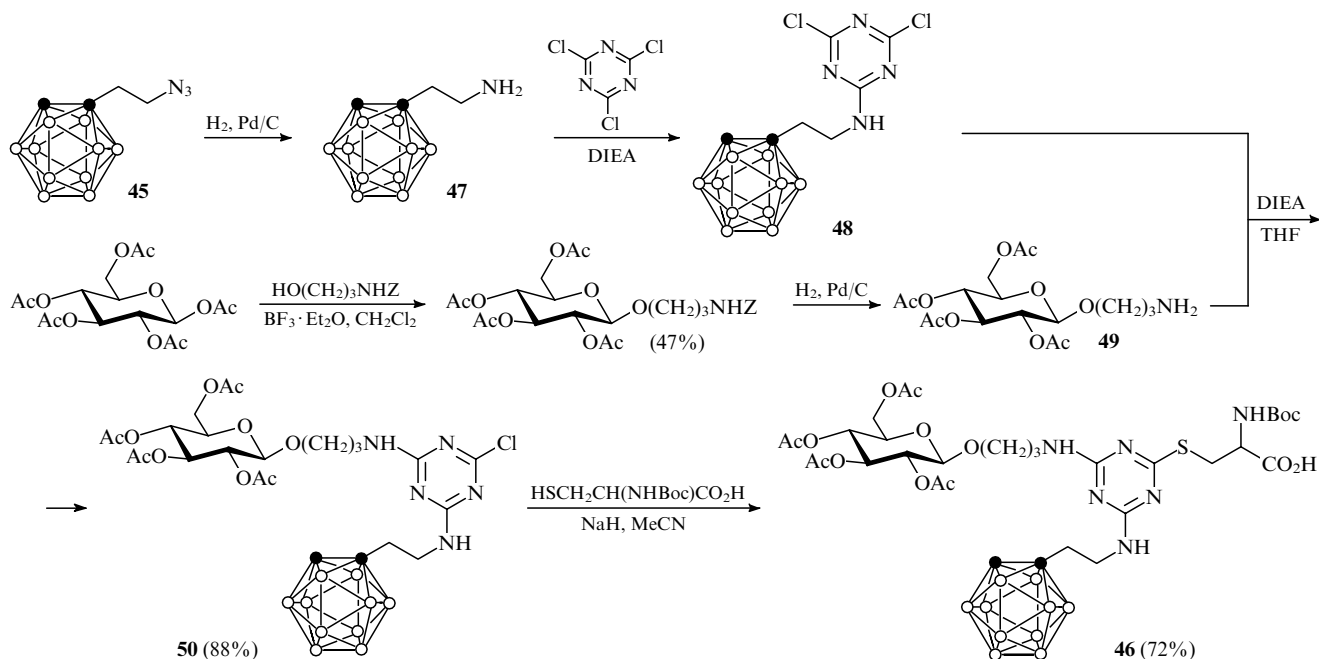
г. Другие производные карборанов

Азид *орто*-карборана **45** и пентаацетат глюкозы использованы в качестве исходных реагентов в синтезе конъюгата **46**, содержащего и углеводный фрагмент, и остаток аминокислоты (схема 4).³³

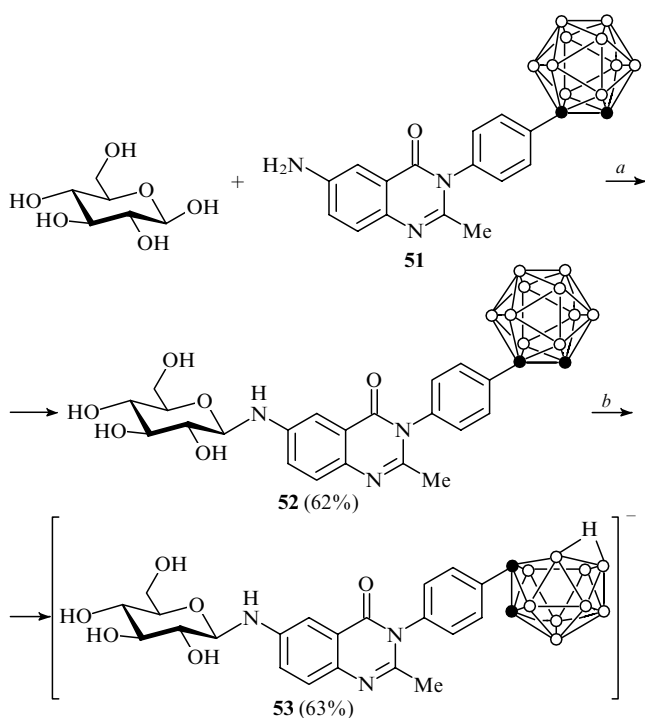
Аминопроизводное *орто*-карборана **47**, полученное из азиды **45**, без выделения вводили в реакцию с хлорангидридом циануровой кислоты в присутствии диизопропилэтиламина (DIEA). Триазинное производное **48** образовалось с общим выходом 85%. Далее соединение **48** взаимодействовало с β-D-глюкопиранозидом **49** в присутствии DIEA в ТГФ. Дзамещенный триазин **50** вводили в конденсацию с защищенным цистеином, приводящую к целевому продукту с достаточно высоким выходом.

В качестве углеводного компонента в описанном синтезе использовали также лактозу. В этом случае выходы на всех стадиях были несколько ниже: 41% для гликозилирования, 60% на стадии образования конъюгата с монозамещенным триазином и 70% для реакции присоединения цистеина.

Схема 4



Производное карборана **51** со свободной аминогруппой использовано³⁴ для синтеза конъюгатов карборана с глюкозой.



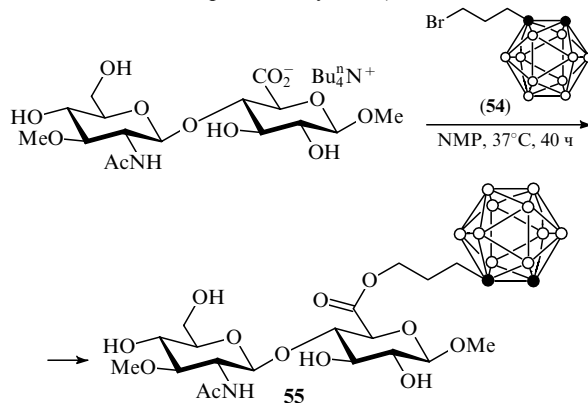
a: AcOH (кат.), MeOH, кипячение, 2 ч;

b: 1) пирролидин, 25°C, 20 мин; 2) Dowex 50 × 8-100 (Na⁺), H₂O, 25°C.

Для повышения растворимости в воде конъюгат **52** был переведен в конъюгат *нидо*-карборана **53**.

Аналогичная последовательность реакций была проведена с участием рибозы; выходы продуктов на стадиях гликозилирования и деборирования составили 69 и 72% соответственно.

3-Бромпропил-*o*-карборан (**54**) служил исходным реагентом для синтеза конъюгата **55** (см.³⁵) (к сожалению, выход целевого конъюгата в работе не указан).

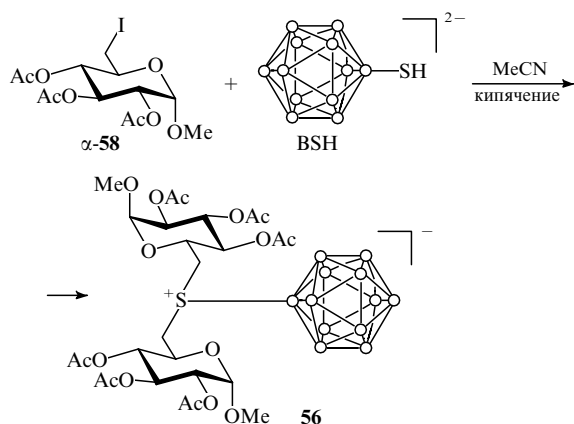


NMP — *N*-метилпирролидон.

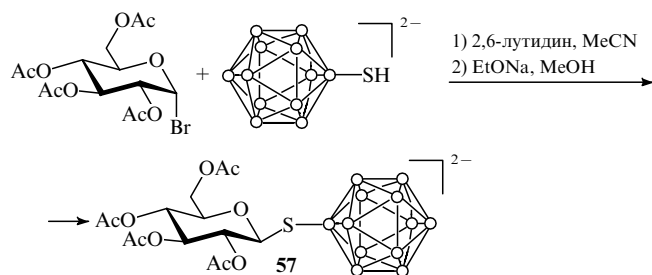
III. Додекаборат-углеводные конъюгаты

В настоящее время синтез углеводных конъюгатов с додекаборат-анионом описан лишь в нескольких работах. Как правило, он включает алкилирование меркапто-*κ*-1030-додекабората натрия (BSH) различными галогенпроизводными углеводов.

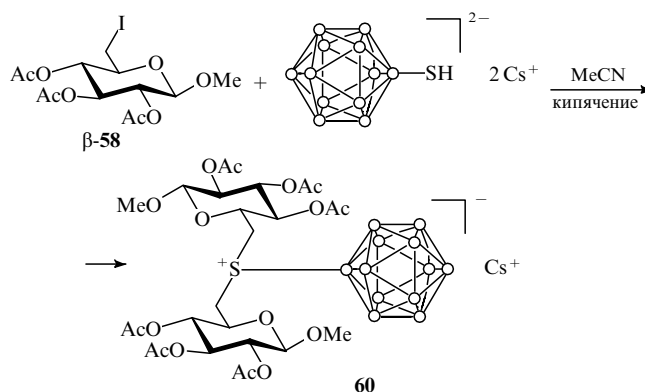
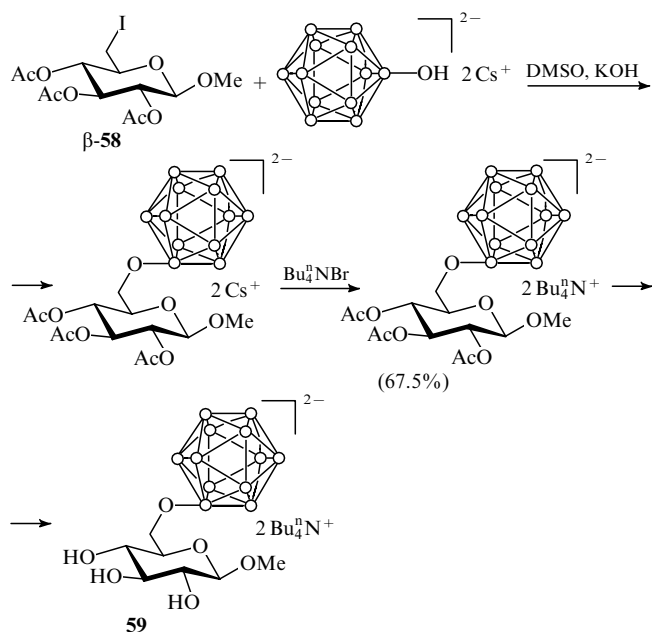
В первой работе,¹⁷ посвященной синтезу додекаборат-углеводных конъюгатов, приведены схемы получения соединений **56** и **57**. Однако сведения о выходах и об условиях реакций в данной работе отсутствуют. Для формирования конъюгата **56** использовано иодпроизводное α -метил-глюкозида α -**58**.



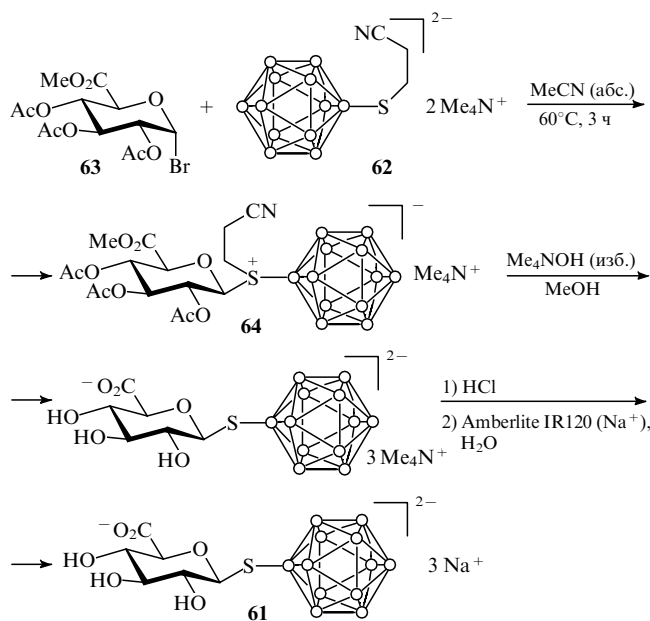
В дальнейшем той же группой исследователей более подробно описан¹⁸ синтез трех конъюгатов додекабората: с глюкозой, галактозой и маннозой. Ниже представлена схема реакции на примере глюкозы. Авторы отмечают, что очистка продуктов нетривиальна; наилучшие результаты достигнуты при использовании ион-парной хроматографии (однако выходы продуктов не указаны).



В работе¹⁹ сообщалось о получении еще двух додекаборатсодержащих метилгликозидов (59 и 60) на основе β -изомера 58. Схема синтеза включала три стадии: собственно формирование конъюгата, замену противоиона и удаление ацетильных групп с остатка глюкозы (выход на этой стадии не указан).



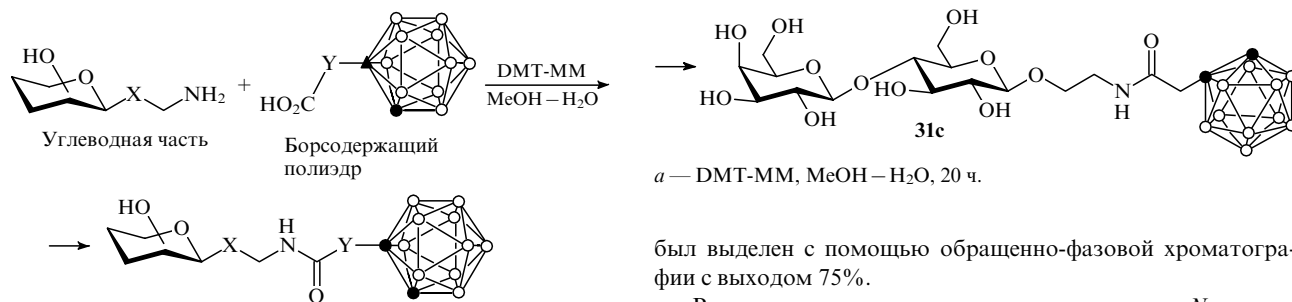
В 2005 г. был синтезирован²⁰ додекаборат-углеводный конъюгат 61, в котором роль углеводного фрагмента играла глюкуроновая кислота. Авторы использовали 2-цианозильную защитную группу на атоме серы BSH, чтобы не происходило его повторного гликозилирования. Первая стадия — гликозилирование защищенного BSH 62 бромпроизводным метилового эфира глюкуроновой кислоты (63); при этом образовывался только β -аномер конъюгата 64. Затем удаляли защитные группы с атома серы и OH-групп, а также заменяли токсичные катионы Me_4N^+ на Na^+ (для биологических исследований). К сожалению, в работе не указаны выходы ни промежуточных, ни конечного продукта.



Общая проблема получения додекаборат-углеводных конъюгатов состоит в нетривиальности стадии удаления защитных групп и сложности очистки целевых конъюгатов.

IV. Унифицированный подход к синтезу конъюгатов углеводов с полиэдрическими соединениями бора

В 2006 г. был предложен²² унифицированный подход к синтезу конъюгатов углеводов с карборанами и додекаборат-анионом, который можно представить в виде следующей общей схемы.



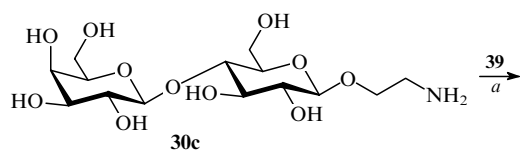
α — DMT-MM, MeOH — H₂O, 20 ч.

X, Y — спейсеры; ○ — BH, ● — BH или CH, ▲ — B или C.

Незащищенные производные олигосахаридов, содержащие аминогруппу в агликоне, могут быть связаны с карбоксильными производными полиэдрических соединений бора при использовании DMT-MM в качестве конденсирующего агента.

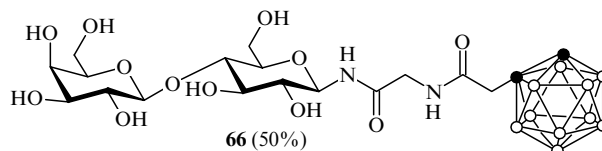
Данный подход был опробован на *O*- и *N*-лактозидах, что указывает на его применимость не только к синтетическим гликозидам, но и к олигосахаридам, выделенным из природных источников, поскольку такие олигосахариды легко могут быть превращены в гликозил амины и далее в *N*-гликозиды, содержащие аминогруппу в агликоне.^{36, 37}

Несколько ранее было описано²⁹ образование конъюгата карборанилуксусной кислоты (39) с (2-аминоэтил)-*O*-лактозидом 30c, не содержащим защитных групп. Продукт 31c



был выделен с помощью обращенно-фазовой хроматографии с выходом 75%.

В аналогичных условиях с использованием *N*-глицил- β -лактозиламина (65) в качестве углеводной компоненты был получен³⁸ конъюгат 66.



По этой же методике с выходом 57% синтезирован²¹ конъюгат додекаборат-аниона 67 (схема 5).

Следует подчеркнуть, что предложенный подход не требует защиты OH-групп лактозы. Это особенно важно для синтеза додекаборат-углеводных конъюгатов, для которых удаление защитных групп часто представляет собой очень непростую задачу (см.²⁰).

V. Конъюгаты углеводов с другими полиэдрическими соединениями бора

Еще в 1976 г. был описан³⁹ синтез трех конъюгатов глюкозы с замещенным декаборат-анионом (схема 6).

Схема 5

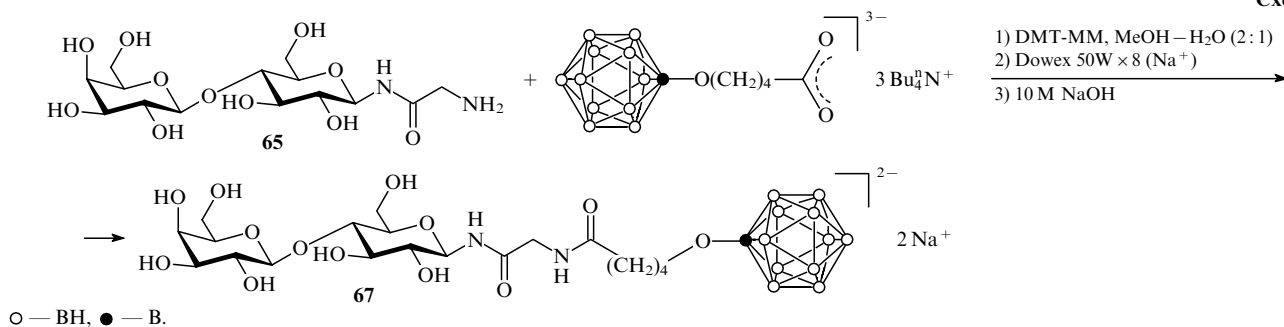
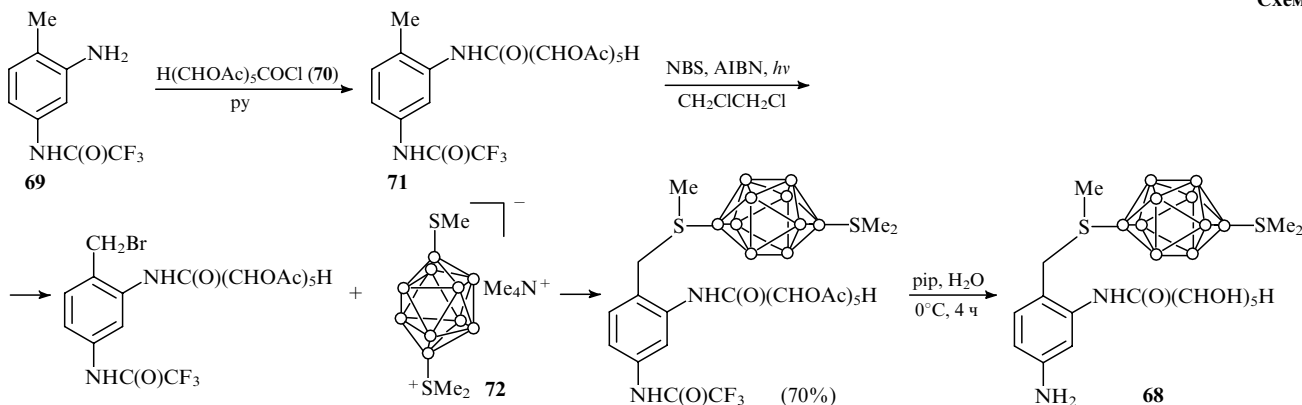


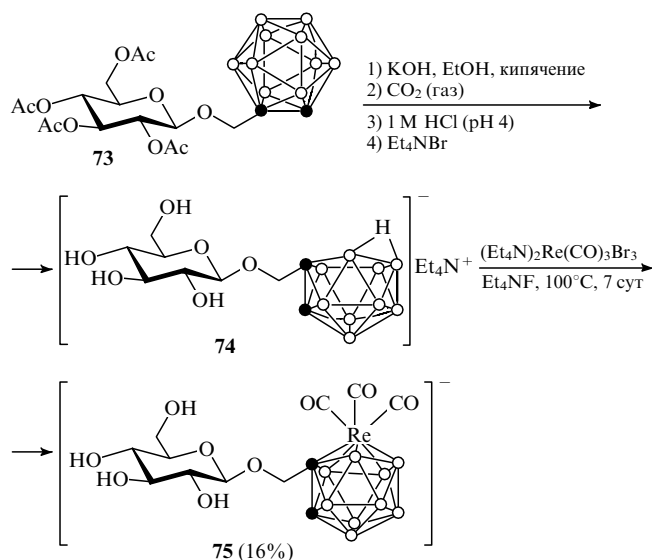
Схема 6



py — пиридин, NBS — *N*-бромсукцинимид, AIBN — 2,2'-азобис(изобутиронитрил) (инициатор), pip — пиперидин.

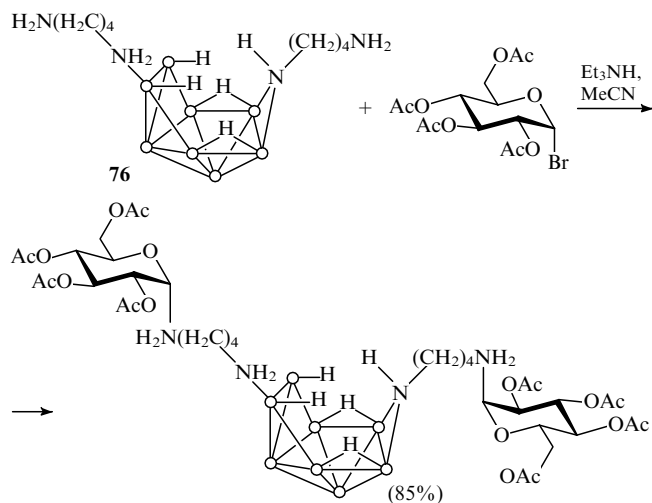
Синтез соединения **68** начинали с реакции производного *o*-толуидина **69** с 2,3,4,5,6-пента-*O*-ацетил-(*R*)-глюконилхлоридом (**70**) в пиридине. После бромирования продукта **71** проводили взаимодействие бромпроизводного с солью замещенного декаборат-аниона **72**, а на последней стадии — гидролиз ацетильных и трифторацетильной группы, приводящий к конечному продукту **68**. По этой же схеме были получены конъюгаты, содержащие вместо аминогруппы изотиоцианатную или карбоксильную группу.

Авторы работы⁴⁰ синтезировали конъюгат глюкозы с *орто*-Re(I)-металлакарбораном. На первой стадии конъюгат ацетилированной глюкозы с *орто*-карбораном **73** превращали в соответствующий конъюгат с *нидо*-карбораном **74**. Взаимодействие последнего с комплексом Re(I) привело к целевому продукту **75** с небольшим выходом.



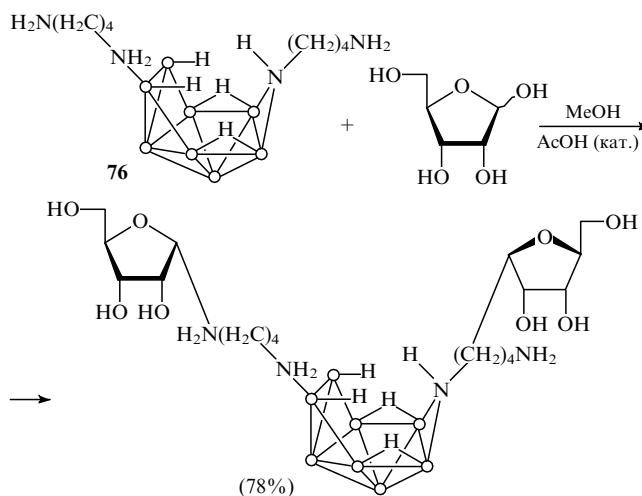
В дальнейшем конъюгат **75** был синтезирован под действием микроволнового излучения.⁴¹ Выход при этом увеличился почти вдвое (до 31%).

Описаны⁴² три конъюгата азанонаборана: с глюкозой, галактозой и рибозой. В случае галактозы и глюкозы конъюгаты получали реакцией диаминопроизводного азанонаборана **76** с бромпроизводными углеводов, например:

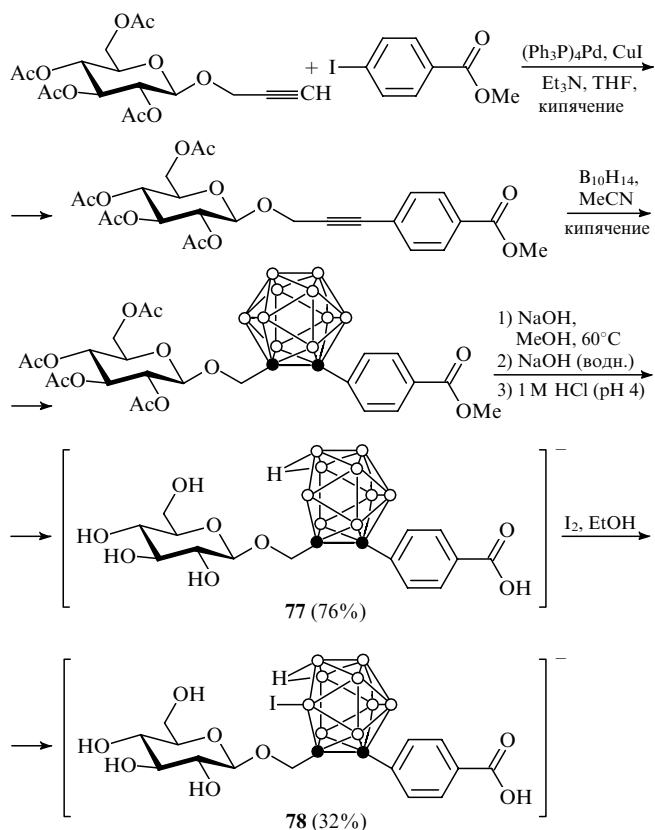


Для производного галактозы выход конъюгата составил 87%.

В случае рибозы реакцию диаминопроизводного азанонаборана **76** проводили с незащищенным углеводом в присутствии уксусной кислоты в качестве катализатора.



Авторы работы⁴³ получили конъюгаты глюкозы с *нидо*-карбораном и *нидо*-карбораном (**77** и **78** соответственно). Конъюгат **77** синтезирован из *клозо*-аналога **79** в щелочных условиях, при этом удаляли ацетильные защитные группы с углеводного остатка. Далее вводили радиоактивную метку ¹²⁵I действием иода в этаноле.



VI. Биохимические свойства конъюгатов углеводов с полиэдрическими соединениями бора

Наибольший интерес в качестве потенциальных агентов для БНЗТ представляют те соединения, которые способны накап-

ливаться в опухолевых клетках и в то же время проявляют низкую цитотоксичность. В ряде исследований синтезированные конъюгаты углеводов с карборанами были подвергнуты биологическому тестированию *in vitro*.^{15, 24, 26, 34, 44} Многие изученные соединения продемонстрировали наряду

с хорошей растворимостью в воде достаточно низкую цитотоксичность (табл. 1).

Помимо низкой токсичности потенциальный агент для БНЗТ должен обладать еще рядом специфических свойств. Прежде всего, такое соединение не должно проникать через

Таблица 1. Результаты исследования *in vitro* цитотоксичности углевод-карборановых конъюгатов.

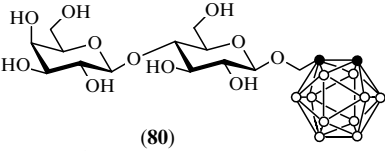
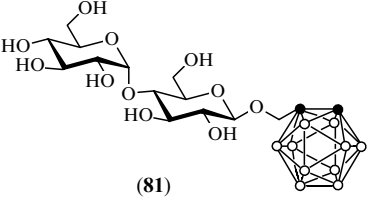
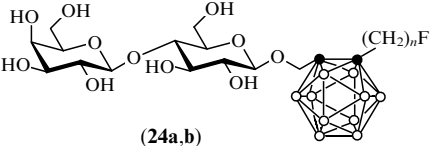
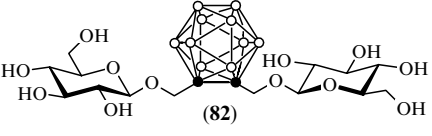
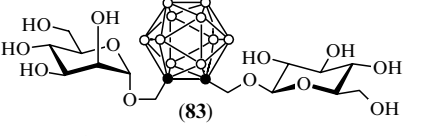
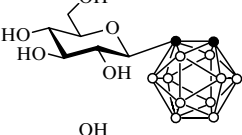
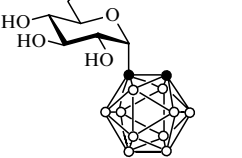
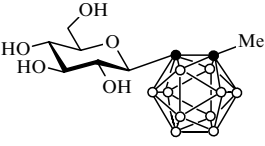
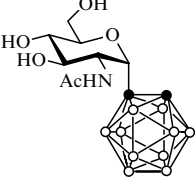
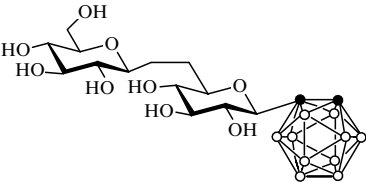
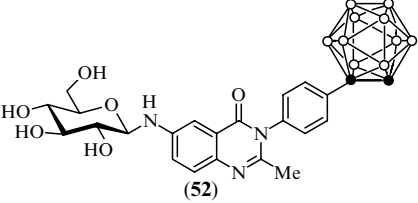
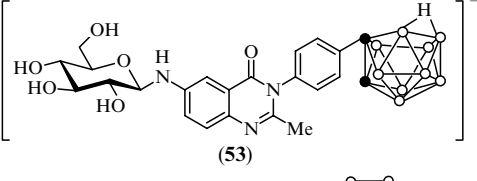
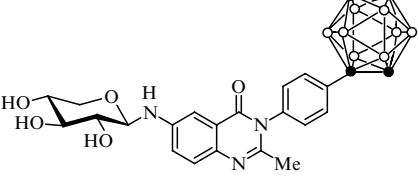
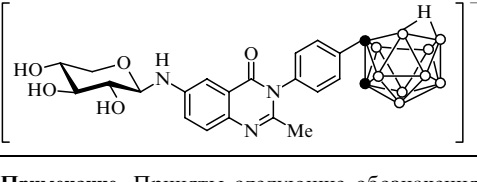
Конъюгат	Тип опухолевых клеток	Цитотоксичность ^a	Ссылки
 (80)	A549	0.40	15
 (81)	A549	0.40	15
 (24a,b) $n = 1, 6.$	A549	300	26
 (82)	A549	500	24
 (83)	A549	500	24
	A549, B-16, PancTu 1, LoVo	ED ₅₀ = 355–472	44
	A549, PancTu 1, LoVo	ED ₅₀ = 227–482	44
	A549, B-16, PancTu 1, LoVo	ED ₅₀ = 178–203	44
	A549, B-16, PancTu 1, LoVo	ED ₅₀ = 227–482	44

Таблица 1 (окончание).

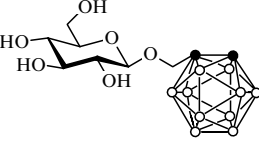
Конъюгат	Тип опухолевых клеток	Цитотоксичность ^a	Ссылки
	A549, B-16, PancTu 1, LoVo	1100	44
	B-16	LD ₅₀ > 200 ^b	34
	B-16	300 ^b	34
	B-16	LD ₅₀ > 200 ^b	34
	B-16	300 ^b	34

Примечание. Приняты следующие обозначения: A549 — линия клеток бронхиальной карциномы человека, B-16 — линия клеток меланомы крыс, PancTu 1 — линия клеток карциномы поджелудочной железы человека, LoVo — линия клеток аденокарциномы толстой кишки человека. ^a Указана концентрация (в мкмоль · л⁻¹), до которой соединения практически не токсичны, или значения ED₅₀ либо LD₅₀; ^b в этих случаях концентрация указана в мг бора на 1 мл.

клеточные мембраны и накапливаться в здоровых клетках. В то же время необходимо его аккумуляция в опухолевых клетках и проникновение соединения бора внутрь них. Исследована^{24,25} способность ряда карборанилсодержащих гликозидов накапливаться в опухолевых клетках B-16 (табл. 2). Концентрацию бора определяли методом атомной эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП). Следует отметить, что конъюгат **81** показал лучшие результаты, чем 4-дигидроксидифенилаланин, уже используемый в медицинской практике.

Авторы работы⁴⁶ обнаружили, что карборан-углеводные конъюгаты, являясь амфифилами, в водном растворе включаются в двойной слой липосом, построенных из липидов DOTAP (1,2-диолеил-3-триметиламмонийпропан) и DOPC (1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин). Дальнейшие исследования⁴⁷ строения и свойств полученных агрегатов с применением методов малоуглового рассеяния рентгеновского излучения и нейтронов показали возможность использования их в качестве агентов БНЗТ при онкологических заболеваниях.

Таблица 2. Результаты исследования *in vitro* способности углевод-карборановых конъюгатов проникать в клетки B-16 меланомы крыс.^{24,45}

Конъюгат	Концентрация бора, 10 ⁻⁶ г на 10 ⁷ клеток		
	3 ч	12 ч	24 ч
	11.2	8.5	9.0
80	11.7	13.2	13.5
81	6.1	10.5	20.0
82	См. ^a	0.72	См. ^a
83	0.48	0.69	См. ^a

^a Концентрация бора оказалась слишком низкой для определения методом АЭС-ИСП.

* * *

Представленный в обзоре материал наглядно демонстрирует большое значение конъюгатов углеводов с полиэдрическими соединениями бора как потенциальных агентов БНЗТ. Разработанные достаточно простые и надежные синтетические подходы позволяют получать широкие ряды конъюгатов, варьируя углеводные фрагменты и спейсеры. Следующий этап исследований должен быть нацелен на отбор конъюгатов, наиболее подходящих по своим характеристикам для использования в медицинских целях.

Литература

1. A.H.Soloway, W.Tjarks, B.A.Barnum, F.-G.Rong, R.F.Barth, I.M.Codogni, J.G.Wilson. *Chem. Rev.*, **98**, 1515 (1998)
2. M.S.Wadhwa, K.G.Rice. *J. Drug Target.*, **3**, 111 (1995)
3. N.Yamazaki, S.Kojima, N.V.Bovin, S.André, S.Gabius, H.-J.Gabius. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **43**, 225 (2000)
4. К.Солт, А.Дж.Леннокс, М.Такагаки, Дж.А.Магуайр, Н.С.Хосман. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1795 (2004)
5. C.Morin. *Tetrahedron*, **50**, 12521 (1994)
6. J.F.Valliant, K.J.Guenter, A.S.King, P.Morel, P.Schaffer, O.O.Sogbein, K.A.Stephenson. *Coord. Chem. Rev.*, **232**, 173 (2002)
7. И.Б.Сиваев, В.И.Брегадзе. *Рос. хим. журн.*, **48** (4), 109 (2004)
8. M.F.Hawthorne. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 950 (1993)
9. V.I.Bregadze, I.B.Sivaev, S.A.Glazun. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **6**, 75 (2006)
10. I.B.Sivaev, V.I.Bregadze, S.Sjoberg. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **67**, 679 (2002)
11. J.L.Maurer, A.J.Serino, M.F.Hawthorne. *Organometallics*, **7**, 2519 (1988)
12. W.Tjarks, A.K.M.Anisuzzaman, L.Liu, A.H.Soloway, R.F.Barth, D.J.Perkins, D.M.Adams. *J. Med. Chem.*, **35**, 1628 (1992)
13. M.Ramburrun, C.Morin. In *Current Topics in the Chemistry of Boron*. (Ed. G.W.Kabalka). Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994. P. 228
14. W.V.Dahlhoff, J.Bruckmann, K.Angermund, C.Krüger. *Liebigs Ann. Chem.*, 831 (1993)
15. L.F.Tietze, U.Bothe. *Chem. – Eur. J.*, **4**, 1179 (1998)
16. G.B.Giovenzana, L.Lay, D.Monti, G.Palmisano, L.Panza. *Tetrahedron*, **55**, 14123 (1999)
17. D.Gabel, S.Harfst, D.Moller, H.Ketz, T.Peymann, J.Rösler. In *Current Topics in the Chemistry of Boron*. (Ed. G.W.Kabalka). Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994. P. 161
18. T.Peymann, D.Preusse, D.Gabel. In *Advances in Neutron Capture Therapy. Vol. II*. (Eds B.Larson, J.Crawford, R.Weinreich). Elsevier, Amsterdam, 1997. P. 35
19. F.Wang, X.Wang. *Chin. J. Nucl. Radiochem.*, **21**, 153 (1999)
20. B.Lichtenberg, D.Gabel. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 2780 (2005)
21. Н.Н.Кондаков, А.В.Орлова, А.И.Зинин, Б.Г.Кимель, Л.О.Кононов, И.Б.Сиваев, В.И.Брегадзе. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1311 (2005)
22. А.В.Орлова, Н.Н.Кондаков, А.И.Зинин, Б.Г.Кимель, Л.О.Кононов, И.Б.Сиваев, В.И.Брегадзе. *Биоорг. химия*, **32**, 632 (2006)
23. S.Ronchi, D.Prosperi, C.Thimon, C.Morin, L.Panza. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 39 (2005)
24. L.F.Tietze, U.Bothe, U.Griesbach, M.Nakaichi, T.Hasegawa, H.Nakamura, Y.Yamamoto. *ChemBioChem.*, **2**, 326 (2001)
25. J.L.Maurer, F.Berchier, A.J.Serino, C.B.Knobler, M.F.Hawthorne. *J. Org. Chem.*, **55**, 838 (1990)
26. L.F.Tietze, U.Bothe, I.Schuberth. *Chem. – Eur. J.*, **6**, 836 (2000)
27. M.Jacobsson, C.Winander, K.Mani, U.Ellervik. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 2451 (2008)
28. P.Basak, T.L.Lowary. *Can. J. Chem.*, **80**, 943 (2002)
29. L.O.Kononov, A.V.Orlova, A.I.Zinin, B.G.Kimel, I.B.Sivaev, V.I.Bregadze. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 2769 (2005)
30. F.Compostella, D.Monti, L.Panza, L.Poletti, D.Prosperi. In *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. (Eds W.Sauerwein, R.Moss, A.Wittig). Monduzzi Editore, Bologna, 2002. P. 81
31. А.В.Орлова, А.И.Зинин, Н.Н.Малышева, Л.О.Кононов, И.Б.Сиваев, В.А.Брегадзе. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2617 (2003)
32. Л.М.Лихошерстов, О.С.Новикова, Л.О.Кононов, А.В.Орлова, И.Б.Сиваев, В.И.Брегадзе. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2033 (2007)
33. S.Ronchi, D.Prosperi, F.Compostella, L.Panza. *Synlett*, 1007 (2004)
34. A.R.Genady, M.E.El-Zaria. *Appl. Organomet. Chem.*, **22**, 227 (2008)
35. C.Di Meo, L.Panza, D.Capitani, L.Mannina, A.Banzato, M.Rondina, D.Renier, A.Rosato, V.Crescenzi. *Biomacromolecules*, **8**, 552 (2007)
36. Л.М.Лихошерстов, О.С.Новикова, А.О.Желтова, В.Н.Шибеев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1461 (2000)
37. Л.М.Лихошерстов, О.С.Новикова, Л.О.Кононов, В.Н.Шибеев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1214 (2006)
38. A.V.Orlova, L.O.Kononov, B.G.Kimel, I.B.Sivaev, V.I.Bregadze. *Appl. Organomet. Chem.*, **20**, 416 (2006)
39. R.L.Sneath Jr., J.E.Wright, A.H.Soloway, S.M.O'Keefe, A.S.Dey, W.D.Smolnycki. *J. Med. Chem.*, **19**, 1290 (1976)
40. O.O.Sogbein, A.E.C.Green, P.Schaffer, R.Chankalal, E.Lee, B.D.Healy, P.Morel, J.F.Valliant. *Inorg. Chem.*, **44**, 9574 (2005)
41. A.E.C.Green, L.E.Harrington, J.F.Valliant. *Can. J. Chem.*, **86**, 1063 (2008)
42. M.E.El-Zaria, A.R.Genady, D.Gabel. *New J. Chem.*, **30**, 597 (2006)
43. A.E.C.Green, Sh.K.Parker, J.F.Valliant. *J. Organomet. Chem.*, **694**, 1736 (2009)
44. L.F.Tietze, U.Griesbach, I.Schuberth, U.Bothe, A.Marra, A.Donodoni. *Chem. – Eur. J.*, **9**, 1296 (2003)
45. L.F.Tietze, U.Bothe, U.Griesbach, M.Nakaichi, T.Hasegawa, H.Nakamura, Y.Yamamoto. *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1747 (2001)
46. S.Morandi, S.Ristori, D.Berti, L.Panza, A.Becciolini, G.Martini. *Biochim. Biophys. Acta*, **1664**, 53 (2004)
47. S.Ristori, J.Oberdisse, I.Grillo, A.Donati, O.Spalla. *Biophys. J.*, **88**, 535 (2005)

SYNTHESIS OF CARBOHYDRATE CONJUGATES WITH POLYHEDRAL BORON COMPOUNDS

A.V.Orlova, L.O.Kononov

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences

47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5328

Published data on the methods of synthesis of carbohydrate conjugates with polyhedral boron compounds, potential third-generation agents for neutron capture therapy, systematized and generalized.

Bibliography — 47 references.

Received 30th January 2009