

## СИНТЕЗ ТРИЭТИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ АМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ *клозо*-БОРАТНЫХ АНИОНОВ $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ И $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

© 2024 г. М. Н. Рябчикова<sup>a</sup>, А. В. Нелюбин<sup>b</sup>, И. Н. Клюкин<sup>b</sup>, Н. Ю. Карпеченко<sup>c, d</sup>,  
А. П. Жданов<sup>b, \*</sup>, К. Ю. Жижин<sup>b</sup>, Н. Т. Кузнецов<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”,  
Мясницкая ул., 20, Москва, 101000 Россия

<sup>b</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,  
Ленинский пр-т, 31, Москва, 119991 Россия

<sup>c</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,  
Каширское ш., 23, Москва, 115522 Россия

<sup>d</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России,  
Отдел медицинской химии и токсикологии ИФМХ,  
ул. Островитянова, 1, стр. 1, Москва, 117513 Россия

\*e-mail: zhdanov@igic.ras.ru

Поступила в редакцию 19.04.2024 г.

После доработки 21.05.2024 г.

Принята к публикации 27.05.2024 г.

Получен ряд производных амидинового типа *клозо*-дека- и додекаборатного анионов с триэтиламмониевыми катионами. Строение соединений установлено методами мультитядерной ЯМР-спектроскопии и ESI-масс-спектрометрии. Методом МТТ исследована цитотоксичность всех полученных соединений на четыре клеточных линиях. Показано, что природа катиона не влияет на цитотоксичность замещенных *клозо*-боратов.

**Ключевые слова:** *клозо*-додекаборатный анион, *клозо*-боратные анионы, бор-нейтронозахватная терапия, токсичность, МТТ

**DOI:** 10.31857/S0044457X24090086, **EDN:** JSUCSO

### ВВЕДЕНИЕ

Высшие бороводородные анионы находят применение при разработке новых типов противовирусных и противомикробных препаратов [1–8], препаратов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) [9–12]. Новые области применения кластерных анионов бора – это создание магнитных материалов [13, 14], катализаторов и каталитических систем [15–19], а также разработка электронных устройств [20–23].

Поиск новых борсодержащих агентов для БНЗТ в настоящее время сосредоточен вокруг введения различных векторных заместителей в высшие *клозо*-боратные анионы. Для получения такого типа производных в основном применяются методы мягкой модификации предварительно введенного в кластерный остов заместителя [24–27] или реакции *in situ*-за-

мещения, также протекающие в мягких условиях [28–30].

Основным недостатком исследований биологической активности синтезируемых соединений является высокая вариативность условий проведения исследований [31]. Одним из таких условий является природа используемых противоионов. Это затрудняет соотнесение результатов токсикологических исследований новых и уже синтезированных препаратов. В настоящей работе синтезирован ряд производных борированных амидинов *клозо*-дека- и додекаборатного анионов в виде триэтиламмониевых солей. Методом МТТ изучена цитотоксичность полученных соединений, проведено их сравнение с аналогичными соединениями, содержащими в своем составе в качестве противоиона натрий.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}\{\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$**  регистрировали для растворов исследуемых соединений в  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Для регистрации спектров  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  в качестве внутренних стандартов использовали сигналы дейтерированного растворителя, для регистрации спектров  $^{11}\text{B}\{\text{H}\}$  использовали внешний стандарт — раствор  $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ .

**ИК-спектры** регистрировали на ИК-спектрометре ФТ-08 Инфралюм в диапазоне волновых чисел  $4000\text{--}600\text{ см}^{-1}$  с разрешением  $1\text{ см}^{-1}$ . Регистрацию спектров проводили в виде таблеток КВг с содержанием вещества 2 мас. %.

**ESI-масс-спектры** растворов исследуемых веществ в подходящем растворителе записывали на спектрометре LCMS-IT-TOF (Shimadzu). Масс-спектры регистрировали в режиме непосредственного введения. Ширина спектрального окна  $m/z$  составляла от 100 до 1000 Да, напряжение детектора — 1.55 кВ, скорость распыления — 1.50 л/мин, напряжение ЭСИ — 4.50 кВ.

**Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ-ВЭЖХ)** была проведена на изократической ВЭЖХ-системе Knauer: детектор PDA Smartline 2800, насос Smartline 1000, колонка Диасфер-110-С18  $250 \times 4.6$  мм. Объем введенного образца 20 мкл. Элюент А — 99.8/0.2  $\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$ , элюент В — 100% MeCN.

**Определение цитотоксичности** проводили на четырехклеточных линиях: NKE (эпителий почки человека), HaCaT (кератиноциты человека), U251 (глиобластома человека) и Her2 (карцинома гортани человека). Все клеточные линии культивировали в стандартной среде DMEM (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (ПанЭко, Россия) и пенициллин-стрептомицина (50 ед./мл) (ПанЭко, Россия) при  $37^\circ\text{C}$  в 5%-ном  $\text{CO}_2$ . Для проведения экспериментов клетки помещали в 96-луночные планшеты (SPL Lifesciences, Корея) по  $4 \times 10^3$  клеток/лунка в 180 мкл культуральной среды. Через 24 ч вносили водные растворы исследуемых соединений в конечном объеме 20 мкл/лунка и инкубировали 72 ч при  $37^\circ\text{C}$  в 5%-ном  $\text{CO}_2$ . По истечении этого времени в каждую лунку добавляли по 10 мкл раствора реагента МТТ (5 мг/мл, ПанЭко, Россия) и оставляли еще на 3.5 ч. Образовавшийся в клетках формазан растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ПанЭко, Россия). Оптическую плотность раствора измеряли с помощью

мультилучного спектрофотометра MultiScan MCC 340 (Labsystems, США) при длине волны 540 нм. Эксперимент для каждого соединения повторяли не менее трех раз. Концентрацию соединений, дающую 50% максимального токсического эффекта ( $\text{IC}_{50}$ ), рассчитывали из кривых титрования. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ Excel (Microsoft, США).

Растворители и реагенты марок “х. ч.” и “о. с. ч.” приобретали в коммерческих источниках (Химмед, ABCR, Sigma-Aldrich) и использовали без дополнительной очистки.

**( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[ $\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NCCH}_3)$ ] (1).** Навеску ( $\text{Et}_3\text{NH}$ ) $_2$ [ $\text{B}_{12}\text{H}_{12}$ ] (700 мг, 2 ммоль) суспендировали в 15 мл ацетонитрила и добавляли 500 мкл свежеперегнанной трифторуксусной кислоты. Смесь нагревали в стеклянном автоклаве до  $150^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. После охлаждения раствор концентрировали на роторном испарителе до образования кристаллов, добавляли 10 мл уксусной кислоты и фильтровали образующийся осадок. Осадок промывали на фильтре уксусной кислотой ( $3 \times 10$  мл), диэтиловым эфиром и сушили в динамическом вакууме. Выход целевого продукта составил 390 мг (68%). Спектры полученного продукта соответствуют литературным данным [32].

**( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[ $2\text{-B}_{10}\text{H}_9(\text{NCCH}_3)$ ] (2)** получали по аналогичной методике. Выход целевого продукта составил 387 мг (74%).

**( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[ $\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{CH}_3)$ ] (3).** В 10 мл метанола растворяли 150 мг (0.5 ммоль) соединения 1 и 137 мг (1 ммоль)  $\text{Et}_3\text{NHCl}$ , приливали 5 мл водного раствора аммиака и кипятили реакционную смесь до образования гомогенного раствора. После охлаждения раствора целевой продукт отфильтровывали, промывали холодной дистиллированной водой, перекристаллизовывали из воды и сушили в динамическом вакууме.

Выход ( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[ $\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{CH}_3)$ ] составил 125 мг (84%).

$^{11}\text{B}\{\text{H}\}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.):  $-7.0$  (с, 1В, В–N),  $-16.0$  (с, 10В, В–Н(В(2–11))),  $-17.5$  (с, 1В, В–Н(В12)).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.55 (уш. с, 1Н,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{--CH}_3$ ), 6.63 (уш. с, 2Н,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{--CH}_3$ ,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{--CH}_3$ ), 5.51 (уш. с, 1Н,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 3.16 (к, 6Н,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 2.04 (с, 3Н,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})\text{--CH}_3$ ), 1.25 (т, 9Н,

$\text{Et}_3\text{NH}$ ), 2.5–0.0 (уш. м, 11H, В–Н).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.4, ( $\text{NH}=\underline{\text{C}}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$ ), 48.1 ( $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 21.0 ( $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$ ), 9.1 ( $\text{Et}_3\text{NH}$ ). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3427, 3352, 3341, 3286, 3251, 3163  $\nu(\text{N}-\text{H})$ , 2497  $\nu(\text{B}-\text{H})$ , 1662  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . MS(ESI)  $m/z = 199.2581$  (найдено для  $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NHC}(\text{NH}_2)\text{CH}_3)]$ , вычислено для  $\{[\text{A}]-\}$  199.2362).

**( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[2- $\text{B}_{10}\text{H}_9(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ )] (4)** получали по аналогичной методике. Выход ( $\text{Et}_3\text{NH}$ )  $[\text{B}_{10}\text{H}_9(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{CH}_3)]$  составил 87 мг (62%).

$^{11}\text{B}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.4 (д, 1В, В(10),  $J^{\text{B}-\text{H}} = 145$  Гц), –6.2 (д, 1В, В(1),  $J^{\text{B}-\text{H}} = 142$  Гц), –17.3 (с, 1В, В(2)), –26.4 (д, 4В, В(3, 5, 6, 9),  $J^{\text{B}-\text{H}} = 130$  Гц), –26.8 (д, 3В, В(4, 7, 8),  $J^{\text{B}-\text{H}} = 123$  Гц).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.83 (уш. с, 1H,  $\text{NH}=\text{C}(\underline{\text{N}}\text{H}_2)-\text{CH}_3$ ), 6.72 (уш. с, 1H,  $\text{NH}=\text{C}(\underline{\text{N}}\text{H}_2)-\text{CH}_3$ ), 4.25 (уш. с, 1H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 3.23 (к, 6H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 1.99 (с, 3H,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 1.31 (т, 9H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), –0.95–1.80 (м, 9H,  $\text{B}_{10}\text{H}_9$ ).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.9 ( $\text{NH}=\underline{\text{C}}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$ ), 48.0 ( $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 19.9 ( $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$ ). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423, 3358, 3347, 3280, 3163  $\nu(\text{N}-\text{H})$ , 2450  $\nu(\text{B}-\text{H})$ , 1663  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . MS(ESI)  $m/z = 175.2225$  (найдено для  $[\text{2-}\text{B}_{10}\text{H}_9(\text{NHC}(\text{NH}_2)\text{CH}_3)]$ , вычислено для  $\{[\text{A}]-\}$  175.2238).

**( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[ $\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH})\text{CH}_3$ )] (5).** В 10 мл ацетонитрила растворяли 150 мг (0.5 ммоль) соединения **1** и 342 мг (2.5 ммоль) *n*-аминобензойной кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную массу упаривали на роторном испарителе. К твердому остатку приливали 20 мл 1н раствора соляной кислоты и 20 мл дихлорметана и перемешивали в течение ночи. Полученный продукт отфильтровывали и промывали 10 мл 1н раствора соляной кислоты и 20 мл холодной дистиллированной воды. Продукт сушили в динамическом вакууме. Выход ( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[ $\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH})\text{CH}_3)$ ] составил 200 мг (95%).

$^{11}\text{B}\{\text{H}\}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): –7.2 (с, 1В, В–Н), –15.7 (м, 11В, В–Н(В(2–11))), В–Н(В(12)).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 9.96 (уш. с, 1H,  $\text{NH}=\text{C}(\underline{\text{N}}\text{H})-\text{CH}_3$ ), 8.02 (д, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J = 8.63$  Гц), 7.31 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 6.58 (уш. м, 1H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 3.14 (м, 6H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 2.20 (с, 3H,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 1.24 (т, 9H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 2.5–0.0 (уш. м, 11H, В–Н).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР-

спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.0 ( $\text{COOH}$ ), 165.2 ( $\text{NH}=\underline{\text{C}}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 141.4, 132.0, 129.2, 125.2 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 48.1 ( $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 20.0 ( $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 9.2 ( $\text{Et}_3\text{NH}$ ). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3352, 3223, 3133  $\nu(\text{N}-\text{H})$ , 2493  $\nu(\text{B}-\text{H})$ , 1696  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1662  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . MS(ESI)  $m/z = 319.2792$  (найдено для  $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH})\text{CH}_3)]$ , вычислено для  $\{[\text{A}]-\}$  319.2801).

**( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[2- $\text{B}_{10}\text{H}_9(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH})\text{CH}_3$ )] (6)** получали по аналогичной методике. Выход ( $\text{Et}_3\text{NH}$ )[2- $\text{B}_{10}\text{H}_9(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH})\text{CH}_3)$ ] составил 166 мг (83%).

$^{11}\text{B}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.6 (д, 1В, В(10),  $J^{\text{B}-\text{H}} = 147$  Гц), –6.4 (д, 1В, В(1),  $J^{\text{B}-\text{H}} = 143$  Гц), –17.3 (с, 1В, В(2)), –26.3 (д, 4В, В(3, 5, 6, 9),  $J^{\text{B}-\text{H}} = 130$  Гц), –29.4 (д, 3В, В(4, 7, 8),  $J^{\text{B}-\text{H}} = 135$  Гц).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 10.2 (уш. с, 1H,  $\text{NH}=\text{C}(\underline{\text{N}}\text{H})-\text{CH}_3$ ), 8.04 (д, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J = 8.58$  Гц), 7.35 (д, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J = 8.59$  Гц), 6.98 (уш. с, 1H,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 6.78 (уш. м, 1H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 3.16 (м, 6H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 2.14 (с, 3H,  $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 1.25 (т, 9H,  $\text{Et}_3\text{NH}$ ), –0.95...–1.80 (м, 9H,  $\text{B}_{10}\text{H}_9$ ).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  ЯМР-спектр ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.1 ( $\text{COOH}$ ), 165.2 ( $\text{NH}=\underline{\text{C}}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 141.8, 132.1, 128.7, 124.4 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 48.1 ( $\text{Et}_3\text{NH}$ ), 20.0 ( $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$ ), 9.2 ( $\text{Et}_3\text{NH}$ ). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3352, 3221, 3133  $\nu(\text{N}-\text{H})$ , 2525, 2478  $\nu(\text{B}-\text{H})$ , 1699  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1661  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . MS(ESI)  $m/z = 295.2461$  (найдено для  $[\text{B}_{10}\text{H}_9(\text{NH}=\text{C}(\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH})\text{CH}_3)]$ , вычислено для  $\{[\text{A}]-\}$  295.2450).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отрицательный заряд кластерного остова предполагает наличие в составе препаратов противоионов, которые могут оказывать влияние на поведение препарата в организме. В настоящее время при получении замещенных производных *клозо*-боратных анионов в основном используют *n*-тетрабутиламмониевый катион, что объясняется удобством проведения синтетических операций. Однако данный катион не подходит для биологических экспериментов, в первую очередь из-за малой растворимости замещенных *клозо*-боратов с тетрабутиламмониевым катионом в воде. Для получения водорастворимых форм исследуемых соединений требуется их перевод в натриевые соли, что добавляет минимум две стадии к процессу синтеза [33], снижает выход целевых производных и зачастую требует проведения хроматографической очистки по-

лучаемых продуктов. В то же время некоторые авторы используют в своих исследованиях триэтиламмониевые соли замещенных кластерных анионов [4, 32]. В ряде работ также рассматриваются биологические свойства производных с данным катионом в отношении патогенных бактерий [5]. Для подтверждения влияния на токсичность только структуры аниона приводится сравнение с хлоридом триэтиламмония. Не изучено также влияние природы борного кластера  $[B_nH_n]^{2-}$  ( $n = 10, 12$ ) на токсичность их производных, содержащих одинаковые экзополэдрические заместители.

В настоящей работе исследовано влияние природы кластерного остова на цитотоксичность амидинов на их основе (рис. 1).

На первом этапе работы были синтезированы замещенные амидин-клозо-дека- и додекабораты на основе *para*-аминобензойной кислоты и аммиака. Целевые производные получали по модифицированной методике [34]. В случае производных **3** и **4** использование избытка аммиака в сочетании с триэтиламмониевым катионом приводит к частичному обмену катионов. Образующаяся аммониевая соль вида  $NH_4[B_nH_{n-1}NH=C(NH_2)CH_3]$  хорошо растворима в воде и удаляется на этапе выделения, однако это является причиной снижения выхода целевых продуктов. Для решения данной проблемы

использовали добавку 2 эквивалентов хлорида триэтиламмония, что позволило увеличить выход продуктов практически до количественного. Относительно низкий выход в случае производного **4** связан с потерями при перекристаллизации.

В случае производных **5** и **6** не наблюдалось образования продуктов с катионом на основе аминокислоты. Получаемые производные кристаллизуются с чистотой, пригодной для биологических исследований, из смеси вода–дихлорметан при  $pH < 2$ .

Исследование цитотоксичности синтезированных соединений проводили методом МТТ на клеточных линиях, аналогичных использованным нами ранее [34].

Все исследованные соединения оказались малотоксичными (табл. 1). Токсический эффект в той или иной степени проявляется только при высоких концентрациях. При этом наибольшей токсичностью обладает соединение **3** для всех клеточных линий. Его  $IC_{50}$  лежит в диапазоне 1.75–4.4 мМ. Наименьшую токсичность продемонстрировало соединение **4**.  $IC_{50}$  для клеточной линии HaCaT составило  $8.033 \pm 0.722$  мМ. Для других клеточных линий  $IC_{50}$  лежит в диапазоне более высоких концентраций и его точное измерение затруднено в связи с ограниченной раство-

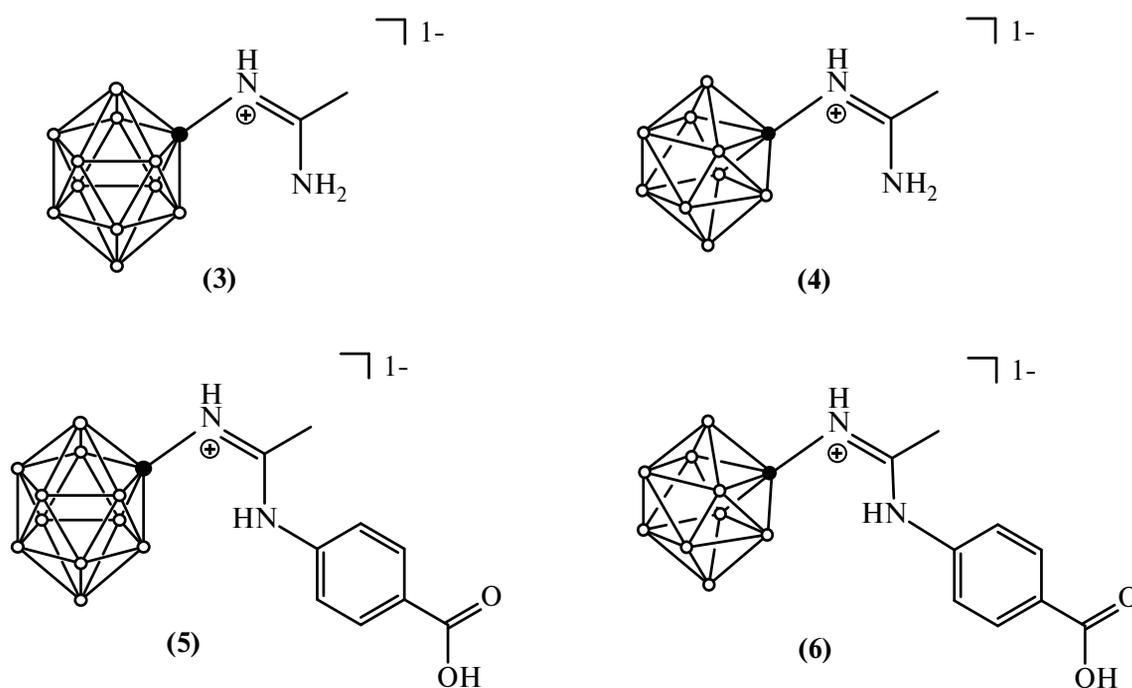


Рис. 1. Строение амидин-клозо-боратов

Таблица 1.  $IC_{50}$  соединений 3–6, выраженное в мМ; 72 ч

Соединение	Линии клеток			
	NKE	HaCaT	U251	Hep2
$(Et_3NH)[B_{10}H_9NH=C(NH_2)CH_3]$	Не токсично в диапазоне до 4.5	$8.033 \pm 0.722$	Не токсично в диапазоне до 4.5	Не токсично в диапазоне до 4.5
$(Et_3NH)[B_{10}H_9NH=C(NHC_6H_4COOH)CH_3]$	$7.025 \pm 0.909$	$5.067 \pm 0.371$	Не токсично в диапазоне до 5	$8.7 \pm 0.361$
$(Et_3NH)[B_{12}H_{11}NH=C(NH_2)CH_3]$	$2 \pm 0.163$	$1.75 \pm 0.204$	$4.4 \pm 0.245$	$2.25 \pm 0.041$
$(Et_3NH)[B_{12}H_{11}NH=C(NHC_6H_4COOH)CH_3]$	Не токсично в диапазоне до 2.4	$4.7 \pm 0.081$	Не токсично в диапазоне до 2.4	$4.7 \pm 0.327$

римостью соединения и условиями проведения эксперимента. Данное соединение не оказывает токсического воздействия на все четыре клеточные линии в пределах 45 мМ. При концентрации 9 мМ выживаемость клеточных линий NKE, U251 и Hep2 составляет 60–80%.  $IC_{50}$  для соединения 6 лежит в диапазоне 5–9 мМ в зависимости от клеточной линии. Для клеточной линии U251  $IC_{50}$  лежит в области более высоких концентраций и не может быть точно определено в связи с ограничениями, накладываемыми условиями проведения эксперимента. Соединение 5 обладает одинаковым  $IC_{50}$  – 4.7 мМ для клеточных линий HaCaT и Hep2. Для клеточных линий NKE и U251 при концентрации 4.7 мМ выживаемость составляет >70%. Четыре исследованных соединения оказались наиболее токсичными в отношении клеточной линии HaCaT и практически не токсичными для клеточной линии U251.

Сравнение полученных данных для триэтиламмониевой соли производного 3 и его натриевой соли, исследованной ранее, показывает сходный уровень цитотоксичности на всех исследованных клеточных линиях (табл. 2).

Влияние природы кластерного аниона в целом демонстрирует тенденцию к большей ток-

сичности производных *клозо*-додекаборатного аниона. Данный факт связан с меньшей растворимостью его триэтиламмониевых солей в воде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных данных следует, что природа противоиона в целом незначительно влияет на цитотоксичность солей кластерных анионов бора. Гораздо большее влияние оказывает растворимость полученных соединений в воде. Таким образом, триэтиламмонийные соли замещенных кластерных анионов можно использовать при проведении биологических исследований, однако необходимо предпринимать меры для снижения влияния фактора растворимости на получаемые результаты.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН, функционирующего при поддержке государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-10292), <https://rscf.ru/project/21-73-10292/>.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Druzina A.A., Grammatikova N.E., Zhidkova O.B. et al. // Molecules. 2022. V. 27. № 9. P. 2920. <https://doi.org/10.3390/molecules27092920>*

Таблица 2. Сравнение  $IC_{50}$  соединения 3 с различными катионами, выраженное в мМ; 72 ч

Линия клеток	Na(3)	$Et_3NH(3)$
NKE	3.27	2.00
HaCat	4.77	1.75
U251	3.2	4.40
Hep2	6.55	2.25

2. *Różycka D., Leśnikowski Z.J., Olejniczak A.B.* // *J. Organomet. Chem.* 2019. V. 881. P. 19.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.11.037>
3. *Vaňková E., Lokočová K., Maťátková O. et al.* // *J. Organomet. Chem.* 2019. V. 899. P. 120891.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.120891>
4. *Sun Y., Zhang J., Zhang Y. et al.* // *Chem. Eur. J.* 2018. V. 24. № 41. P. 10364.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201801602>
5. *Varkhedkar R., Yang F., Dontha R. et al.* // *ACS Cent. Sci.* 2022. V. 8. № 3. P. 322.  
<https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c01132>
6. *Laskova J., Kozlova A., Ananyev I. et al.* // *J. Organomet. Chem.* 2017. V. 834. P. 64.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.02.009>
7. *Avdeeva V.V., Garaev T.M., Breslav N.V. et al.* // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2022. V. 27. P. 421.  
<https://doi.org/10.1007/s00775-022-01937-4>
8. *Matveev E.Yu., Garaev T.M., Novikov S.S. et al.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2023. V. 68. № 6. P. 670.  
<https://doi.org/10.1134/S0036023623600533>
9. *Seneviratne D.S., Saifi O., Mackeyev Y. et al.* // *Cells.* 2023. V. 12. № 10. P. 1398.  
<https://doi.org/10.3390/cells12101398>
10. *Novopashina D.S., Vorobyeva M.A., Venyaminova A.* // *Front. Chem.* 2021. V. 9.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2021.619052>
11. *Kaniowski D., Kulik K., Ebenryter-Olbińska K. et al.* // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 5. P. 718.  
<https://doi.org/10.3390/biom10050718>
12. *Kanygin V., Zaboronok A., Taskaeva I. et al.* // *J. Fluoresc.* 2021. V. 31. № 1. P. 73.  
<https://doi.org/10.1007/s10895-020-02637-5>
13. *Shakirova O.G., Lavrenova L.G., Bogomyakov A.S. et al.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2015. V. 60. № 7. P. 786.  
<https://doi.org/10.1134/S003602361507013X>
14. *Shakirova O.G., Daletskii V.A., Lavrenova L.G. et al.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2013. V. 58. № 6. P. 650.  
<https://doi.org/10.1134/S0036023613060211>
15. *Fisher S.P., Tomich A.W., Lovera S.O. et al.* // *Chem. Rev.* 2019. V. 119. № 14. P. 8262.  
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00551>
16. *Wang Z., Wang Z., Ma X. et al.* // *Int. J. Hydrogen Energy.* 2021. V. 46. № 60. P. 30750.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2021.06.196>
17. *Wang Z., Liu Y., Zhang H. et al.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2020. V. 566. P. 135.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.01.047>
18. *Deng X., Liu X., Xia S. et al.* // *Colloids Surf., A: Physicochem. Eng. Asp.* 2023. V. 677. P. 132352.  
<https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2023.132352>
19. *Emin Kilic M., Jena P.* // *J. Phys. Chem. Lett.* 2023. V. 14. № 39. P. 8697.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.3c02222>
20. *Duchêne L., Kim D.H., Song Y.B. et al.* // *Energy Storage Mater.* 2020. V. 26. № July 2019. P. 543.  
<https://doi.org/10.1016/j.ensm.2019.11.027>
21. *Gigante A., Duchêne L., Moury R. et al.* // *ChemSusChem.* 2019. V. 12. № 21. P. 4832.  
<https://doi.org/10.1002/cssc.201902152>
22. *Deysher G., Chen Y.-T., Sayahpour B. et al.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2022. V. 14. № 42. P. 47706.  
<https://doi.org/10.1021/acsmi.2c12759>
23. *Duchêne L., Remhof A., Hagemann H. et al.* // *Energy Storage Mater.* 2020. V. 25. № August. P. 782.  
<https://doi.org/10.1016/j.ensm.2019.08.032>
24. *Semioshkin A.A., Sivaev I.B., Bregadze V.I.* // *Dalton Trans.* 2008. V. 11. № 8. P. 977.  
<https://doi.org/10.1039/b715363e>
25. *Prikaznov A.V., Bragin V.I., Davydova M.N. et al.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2007. V. 72. № 12. P. 1689.  
<https://doi.org/10.1135/cccc20071689>
26. *Ryabchikova M.N., Neumolotov N.K., Nelyubin A.V. et al.* // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2023. V. 68. № 14. P. 1923.  
<https://doi.org/10.1134/S0036023623603252>
27. *Al-Joumhawy M.K., Chang J.C., Sabzi F. et al.* // *Molecules.* 2023. V. 28. № 7.  
<https://doi.org/10.3390/molecules28073245>
28. *Kaszyński P., Ringstrand B.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. V. 54. № 22. P. 6576.  
<https://doi.org/10.1002/anie.201411858>
29. *Tokarz P., Kaszyński P., Domagała S. et al.* // *J. Organomet. Chem.* 2015. V. 798. P. 70.  
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.07.035>
30. *Ali M.O., Lasseter J.C., Żurawiński R. et al.* // *Chem. Eur. J.* 2019. V. 25. № 10. P. 2616.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201805392>
31. *Järvinen J., Pulkkinen H., Rautio J. et al.* // *Pharmaceutics.* 2023. V. 15. № 12. P. 2663.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122663>
32. *Laskova J., Ananiev I., Kosenko I. et al.* // *Dalton Trans.* 2022. V. 51. № 8. P. 3051.  
<https://doi.org/10.1039/D1DT04174F>
33. *Nishimura K., Harrison S., Kawai K. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. V. 72. P. 128869.  
<https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2022.128869>
34. *Nelyubin A.V., Selivanov N.A., Bykov A.Yu. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 24. P. 13391.  
<https://doi.org/10.3390/ijms222413391>

**SYNTHESIS OF TRIETHYLAMMONIUM SALTS OF AMIDINE  
DERIVATIVES OF *closo*-BORATE ANIONS  $[B_{10}H_{10}]^{2-}$  AND  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$   
AND INVESTIGATION OF THEIR CYTOTOXIC PROPERTIES**

**M. N. Ryabchikova<sup>a</sup>, A. V. Nelyubin<sup>b</sup>, I. N. Klyukin<sup>b</sup>, N. Yu. Karpechenko<sup>c, d</sup>,  
A. P. Zhdanov<sup>b, \*</sup>, K. Yu. Zhizhin<sup>b</sup>, N. T. Kuznetsov<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>*National Research University Higher School of Economics,  
Moscow, 101000 Russia*

<sup>b</sup>*Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
Moscow, 119991, Russia*

<sup>c</sup>*Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Moscow, 115522 Russia*

<sup>d</sup>*Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, 117513 Russia*

\**e-mail: zhdanov@igic.ras.ru*

A series of amidine derivatives of *closo*-deca- and dodecaborate anions with triethylammonium cations were obtained in this work. The structure of the compounds was established by multinuclear NMR spectroscopy, ESI-mass spectrometry. Cytotoxicity was investigated for all obtained compounds by MTT method on 4 cell lines. It was shown that the nature of the cation does not affect the cytotoxicity of substituted *closo*-borates.

*Keywords: closo*-dodecaborate anion, cluster boron anions, BNCT, cytotoxicity, MTT test