

Л.И. Лисовская¹, Е.Г. Горин^{1,2},
И.В. Корольков^{1,2}, С.С. Досмагамбетова¹

¹Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан

²Институт ядерной физики, Алматы, Казахстан
(E-mail: lms.defrance@mail.ru)

Синтез и некоторые превращения карборанилсодержащих нитроалканов

Аннотация. В статье представлены реакции присоединения C-металлических производных карборанов с β-нитростиролами: *n*-диметиламино-β-нитростирол, β-нитростирол, 2,5-диметокси-β-нитростирол, 3,4,5-триметокси-β-нитростирол. Изучены реакции взаимодействия данных соединений с C-металлическими производными карборанов. Синтезированы соединения: изопропил-*o*-карборан –β –нитростирол, изопропил-*o*-карборан –3,4,5-триметокси–β–нитростирол, изопропил-*o*-карборан-2,5-диметокси-β-нитростирол, изопропил-*o*-карборан-*n*-диметиламино-β-нитростирол. Полученные соединения охарактеризованы методами ЯМР- и ИК-спектроскопией.

Ключевые слова: бор-нейтронзахватная терапия рака БНЗТ, *o*-карбораны, β-нитростирола, органический синтез.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-6771-2020-132-3-52-60>

Введение. Карбораны – полиэдрические ядра общей формулы C₂B₁₀H₁₂ – являются предметом интенсивных исследований на протяжении более чем сорока лет и остаются актуальными по сей день. Это прежде всего связано с их широким спектром применения: в катализе, молекулярном дизайне, медицине. Роль карборанов в медицине простирается в области разработки новых лекарственных препаратов, молекулярной визуализации, направленной радионуклидной терапии, химиотерапии и бор-нейтронзахватной терапии рака (БНЗТ) [1-4]. БНЗТ является биологически направленной формой лучевой терапии, которая использует способность нерадиоактивного изотопа ¹⁰B захватывать тепловые нейтроны (сечение поглощения тепловых нейтронов: 3837 барн), что приводит к ядерной реакции ¹⁰B (n, α, γ) ⁷Li. Эта реакция производит гамма-излучение с энергией 478 кэВ, Частицы He-4 и Li-7 отдаляют ионы, причем обе частицы обладают высоким линейным переносом энергии (LET) и высокой относительной биологической эффективностью по отношению к фотонному облучению. Дальность действия этих частиц в ткани ограничена 8-4 мкм, что ограничивает их воздействие на единичную клетку. Следовательно, ¹⁰B можно избирательно доставлять в опухолевые клетки наряду с тем, что короткий диапазон заряженных частиц с высоким LET представляет огромный потенциал для целенаправленного облучения отдельной опухолевой клетки [5].

Доклинические исследования на животных с использованием различных соединений бора четко продемонстрировали терапевтическую эффективность во многих моделях опухолей [6–9]. Фаза I и фаза II клинических испытаний в различных центрах по всему миру также показали, что БНЗТ может быть безопасно внедрена на клиническом уровне, и предварительные клинические результаты были обнадеживающими. Пока ранние клинические применения, особенно в Японии, сосредоточены на злокачественной глиоме [10], недавние исследования направлены на глиобластому [11,12], меланому [13], метастазы в печени [14–16], опухоли го-

ловы и шеи [17,18] и рак щитовидной железы [19]. Несмотря на достигнутые успехи имеется необходимость получения новых препаратов для БНЗТ с целью увеличения эффективности их действия. Одними из таких препаратов могут быть нитроароматические соединения.

Нитроароматические соединения обладают широкой биологической активностью, в частности, проявляют противоопухолевую, противовирусную активность и применяются в химиотерапии рака [20-22]. Соединения семейства β -нитростиролов первоначально известны как ингибиторы медленного связывания протеин тирозинфосфатаз, а также проявляют множественные биологические эффекты, включая антиагрегатную и противоопухолевую активность. Например, β -нитростирол подавляет пролиферацию раковых клеток желудка и иммунную реакцию макрофагов. Также было выявлено, что некоторые производные β -нитростирола ингибируют адгезию и миграцию в раковых клетках молочной железы [23]. Целью данной работы является разработка методов синтеза ранее неизвестных С-производных карборанов в ряду нитроалканов.

Экспериментальная часть. FTIR-спектры регистрировали на FTIR-спектрометре Cary 600 Series, производимом Agilent Technologies (США), с использованием насадки НПВО Gladiatr (PIKE, США). Спектры ЯМР записывали на «ЯМР серии JNM-ECA FT» (JEOL), модель ECA 500, при 500 МГц. Температуру плавления определяли на приборе Buchi Melting Point M560. Реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil, заполненных сорбентом, с силикагелем с размером зерна 8–12 мкм. Растворители (EtOH, i-PrOH, 1,2-дихлорэтан, гексан, эфир, бензол, ТГФ, петролейный эфир и этилацетат, использованные в реакциях и при перекристаллизации, были очищены в соответствии с принятыми методами [24].

Синтез нитростиролов

1) β – Нитростирол

В 4-х горлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, обратным холодильником и капельной воронкой помещают охлажденный до 0 °С раствор 5.09 мл (0.05 моль) бензальдегида, 2.50 мл (0.05 моль) нитрометана в 25 мл метилового спирта.

При перемешивании осторожно прикапывают раствор едкого натрия 1.5 мл (1.5 г NaOH в 3 мл воды) с такой скоростью, чтобы температура не превышала +10 °С, перемешивание продолжается до выделения объемистого белого осадка. Если масса слишком густая, то ее разбавляют метиловым спиртом. Реакция считается законченной, если взятая проба полностью растворяется в воде.

По окончании реакции смесь разбавляют 10 мл ледяной воды и нейтрализуют раствором (1:1) соляной кислоты. Продукт выходит в виде кристаллической массы, его фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают в гексане. Выход продукта 36%, $t_{пл}$ – 53.4 – 54.6 °С. (по литературным данным $t_{пл}$ – 54-57 °С [25]).

2) п-Диметиламино- β -нитростирол

В 4-х горлую колбу, снабженную мешалкой, термометром, обратным холодильником и капельной воронкой помещают охлажденный до 0 °С раствор 7,45 г (0.05 моль) п-диметиламинобензальдегида, 2.50 мл (0.05 моль) нитрометана в 25 мл метилового спирта.

При перемешивании осторожно прикапывают раствор едкого натрия 1.5 мл (1.5 г NaOH в 3 мл воды) с такой скоростью, чтобы температура не превышала +10 °С, перемешивание продолжается до выделения объемистого белого осадка. Если масса слишком густая, то ее разбавляют метиловым спиртом. Ход реакции контролируется с помощью ТСХ.

По окончании реакции смесь разбавляют 10 мл ледяной воды и нейтрализуют раствором (1:1) соляной кислоты. Продукт выходит в виде кристаллической массы, его фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают в гексане. Выход продукта 45%, $t_{пл}$ – 70.6 – 71.8 °С (по литературным данным $t_{пл}$ – 187-189 °С) [25].

3) 2,5 – Диметокси- β -нитростирол

К раствору 6.65 г (40 ммоль) 2,5 –диметокси- β -нитробензальдегида и 16 мл (0,3 моль) нитро-

метана в 80 мл уксусной кислоты приливают одной порцией 8 мл циклогексиламина (появление ярко-желтой окраски). Полученный раствор нагревают на плитке, поддерживая температуру 80-90 °С, 4-5 часов. Окончание реакции контролируют с помощью ТСХ. После окончания реакции раствор охлаждают до комнатной температуры, и реакционная масса самопроизвольно закристаллизовывается. Осадок отделяют фильтрованием, промывают водой. Продукт перекристаллизовывают из кипящего изопропанола. Получили 6,48 гр (25%), $t_{пл}$ – 117.0 -118.3 °С (по литературным данным $t_{пл}$ – 116-120 °С) [27].

4) 3,4,5 – Триметокси-β-нитростирол

К раствору (0,025 моль) 5 граммов 3,4,5 – триметоксибензальдегида и (0,2 моль) 10 мл нитрометана в 50 мл уксусной кислоты прилили одной порцией 5 мл циклогексиламина. Полученный раствор нагревают на плитке в течение 1,5 часа при температуре 80-90 °С. Реакцию контролируют с помощью ТСХ. После окончания реакции смесь охлаждают и при хорошем перемешивании разбавляют 120 мл воды, что приводит к образованию ярко-желтой кристаллической массы. Осадок отделяют фильтрованием, промывают водой и перекристаллизовывают в кипящем изопропаноле. Выход продукта – 27%, $t_{пл}$ – 119.6 – 119.9 °С. (по литературным данным $t_{пл}$ – 125-126 °С) [27].

Синтез карборанилсодержащих нитростиролов

5) Изопропил-о-карборан –β –нитростирол

В трехгорлую колбу с механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, предварительно продутую аргоном, помещают раствор (0.01 моль) изопропил-о-карборана в 10 мл абс. бензола. После этого по каплям приливают раствор (0.01 моль) бутиллития и тщательно перемешивают. После появления осадка раствор охлаждают, добавляют 4-5 мл абс. эфира, осадок исчезает. При охлаждении добавляют (0.01 моль) 1.49 грамм β-нитростирола, растворенного в 5 мл эфира.

Смесь перемешивают, ход реакции контролируют по ТСХ.

По окончании реакции смесь обрабатывают соляной кислотой (0.1н), экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом натрия, упаривают, перекристаллизовывают в изобутаноле. Получили 0.17 грамм (17%), $t_{пл}$ – 244-245°С .

6) Изопропил-о-карборан –3,4,5-триметокси – β –нитростирол

В трехгорлую колбу с механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, предварительно продутую аргоном, помещают раствор (0.01 моль) изопропил-о-карборана в 10 мл абс. бензола. После этого по каплям приливают раствор (0.01 моль) бутиллития и тщательно перемешивают. После появления осадка раствор охлаждают, добавляют 4-5 мл абс. эфира, осадок исчезает. При охлаждении добавляют (0.01 моль) 1.49 грамм 3,4,5-триметокси-β-нитростирола, растворенного в 5 мл эфира.

Смесь перемешивают, ход реакции контролируют по ТСХ.

По окончании реакции смесь обрабатывают соляной кислотой (0.1н), экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом натрия, упаривают, перекристаллизовывают в изобутаноле. Получили 0,72 гр (21 %), $t_{пл}$ – 141.6 – 143.4 °С.

7) Изопропил-о-карборан-2,5-диметокси-β-нитростирол

В трехгорлую колбу с механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, предварительно продутую аргоном, помещают раствор (0.01 моль) изопропил-о-карборана в 10 мл абс. бензола. После этого по каплям приливают раствор (0.01 моль) бутиллития и тщательно перемешивают. После появления осадка раствор охлаждают, добавляют 4-5 мл абс. эфира, осадок исчезает. При охлаждении добавляют (0.01 моль) 2.09 грамм 2,5-диметокси-β-нитростирола, растворенного в 5 мл эфира.

Смесь перемешивают, ход реакции контролируют по ТСХ.

По окончании реакции смесь обрабатывают соляной кислотой (0.1н), экстрагируют эфиром,

ром, сушат над сульфатом натрия, упаривают, перекристаллизовывают в гексане. Получили 1,3 грамм (32 %), $t_{пл}$ – 145-146 $^{\circ}$ C.

8) Изопропил-о-карборан-п-диметиламино- β -нитростирол

В трехгорлую колбу с механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, предварительно продутую аргоном, помещают раствор (0.01 моль) изопропил-о-карборана в 10 мл абс. бензола. После этого по каплям приливают раствор (0.01 моль) бутиллития и тщательно перемешивают. После появления осадка раствор охлаждают, добавляют 4-5 мл абс. эфира, осадок исчезает. При охлаждении добавляют (0.01 моль) 1.92 грамм п-диметиламино- β -нитростирола, растворенного в 5 мл эфира.

Смесь перемешивают, ход реакции контролируют по ТСХ.

По окончании реакции смесь обрабатывают соляной кислотой (0.1н), экстрагируют эфиром, сушат над сульфатом натрия, упаривают, перекристаллизовывают в изобутаноле. Получили 0.9 грамм (24 %), $t_{пл}$ – 232-233 $^{\circ}$ C.

Результаты и обсуждение. Первоначально были синтезированы исходные производные β -нитростиролов с целью использования их в последующей реакции присоединения к изопропил-о-карборану. Исходные соединения β -нитростирол, п-диметиламино- β -нитростирол, 2,5-диметокси- β -нитростирол, 3,4,5-триметокси- β -нитростирол были синтезированы согласно методикам, представленным в работах [28, 29]. Ароматические альдегиды, использованные в данной работе, сначала образуют β -нитроспирты, которые мы не выделяли, а сразу дегидрировали подкислением разбавленной минеральной кислотой в непредельные нитросоединения. Температуры плавления полученных веществ, а также Rf ТСХ, соответствуют литературным данным.

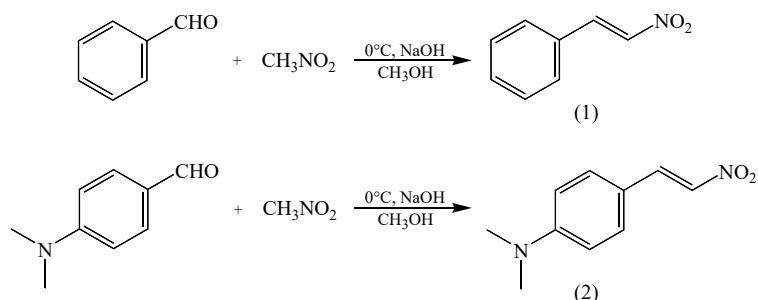


Схема 1 - Синтез β -нитростиролов с помощью едкого натрия

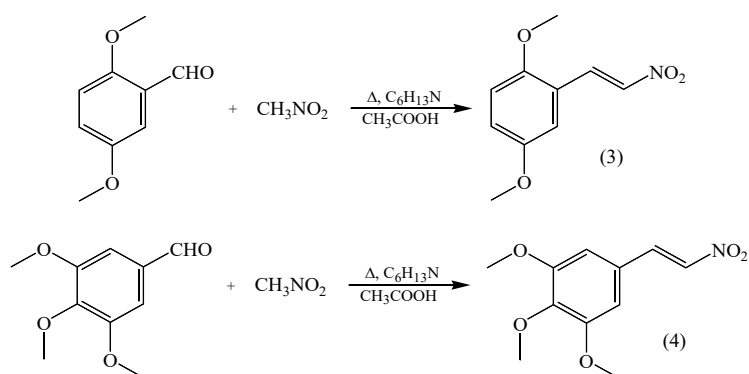


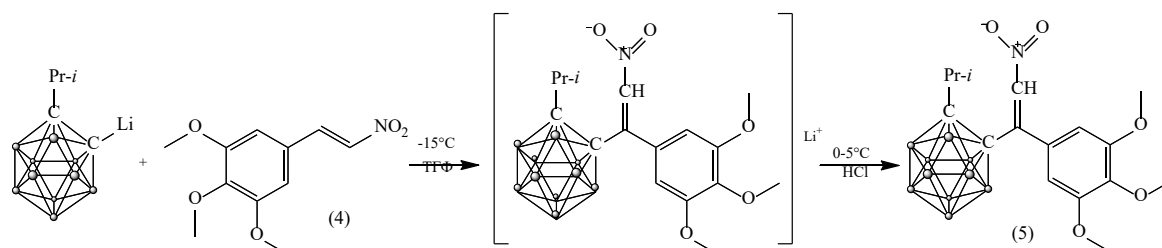
Схема 2 - Синтез β -нитростиролов с помощью циклогексиламина

Далее полученные исходные нитростиролы были использованы для синтеза карборанилсодержащих производных и исследование реакций С-металлического присоединения.

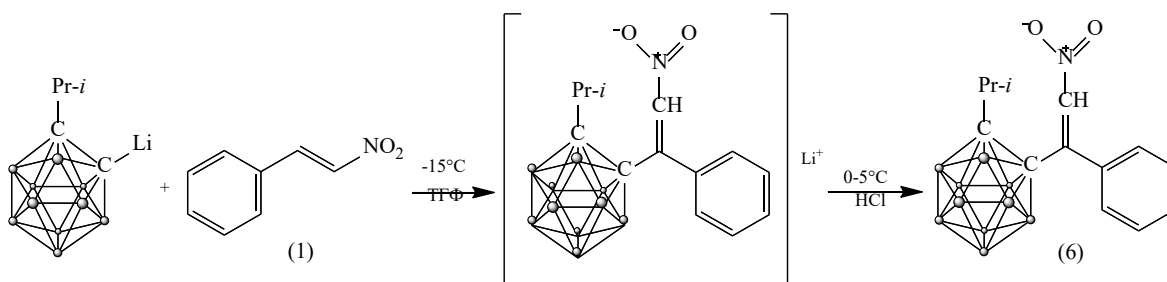
Структура 5 подтверждается основными полосами поглощения ИК спектров см-1: 1312 (NO₂), 835 (Csp³-H), 2835 (ОСН₃); пики, соответствующие колебаниям связи (В-Н) карборанового ядра, - 2622, 2584, 2563 см-1. У вещества отсутствует пик 1629, который отвечает за наличие двойной связи. Таким образом, присоединение изопропил-о-карборана к 3,4,5-триметокси-β-нитростиролу идет преимущественно по двойной связи.

ЯМР спектр вещества 5 характеризуется следующим образом: синглет при 3.84 м.д. соответствует функциональной группе ОСН₃ (9H), синглет при 6.39 м.д. соответствует Ar-H (2H), мультиплет 2.62 м.д. относится к связи СН(СН₃)₂ (1H), дублет дублетов при 1.36-1.27 м.д. относится к метильным радикалам (СН₃)₂СН (6H), мультиплет при 1.55 – 2.55 м.д. показывает наличие карборанового ядра В-Н связь (10H), дублет при 4.93 – 4.85 м.д. соответствует ароматической связи СН-СН-NO₂, и дублет при 4.85 м.д. принадлежит алифатической связи СН-СН-NO₂.

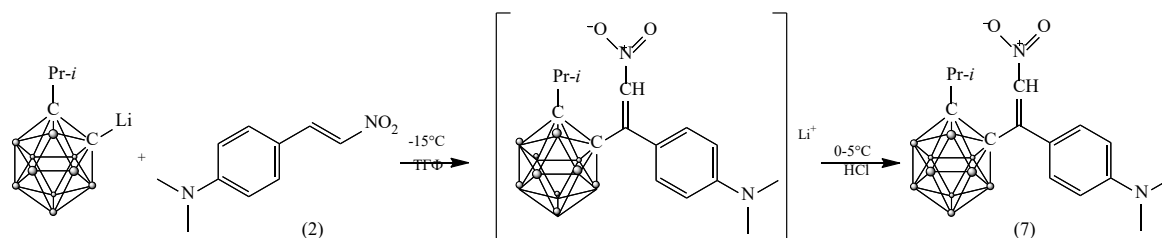
Изопропил-о-карборан –β –нитростирол был синтезирован по следующей схеме:



Структура 6 подтверждается основными полосами поглощения ИК спектров см-1: 1339, 1552 (NO₂), 3109 (Csp² - H), 756, 703 (Csp³-H); пики, соответствующие колебаниям связи (В-Н) карборанового ядра 2602, 2575 см-1. Пик при 1630 см-1 указывающий на присутствие С=С двойной связи β-нитростирола, не наблюдается.



Структура 7 подтверждается основными полосами поглощения ИК спектров см-1: 1330 (NO₂), 3049 (Csp² - H), 1123, 809 (Csp³-H), 2814, 2793 (СН₃); пик, соответствующий колебаниям связи (В-Н) карборанового ядра, - 2568 см-1. Также из данных спектра следует, что пик 1656 см-1, принадлежащий двойной связи п-диметиламино-β-нитростирола (С=С), отсутствует.



Структура 8 подтверждается основными полосами поглощения ИК спектров см-1: 1347 (NO₂), 834, 811 (Csp³-H), 2840 (ОСН₃); пик, соответствующий колебаниям связи (В-Н) карборанового ядра, - 2572 см-1. Также на спектре показано, что пик 1617 см-1, принадлежащий двойной связи исходного 2,5-диметокси-β-нитростирола (С=С), отсутствует.

Заключение. Были изучены реакции синтеза нитроалканов и изопропил-о-карбора-

нил- β -нитростиролов. Выявлены оптимальные условия для проведения реакций. Обнаружено, что реакции изопропил-о-карборанов с β -нитростиролами протекают с образованием множества побочных продуктов, в связи с этим выделяются смолообразные вещества, которые в последующем выкристаллизовывают из растворителей (гексан/изобутанол). Установлена структура полученных веществ методами ИК- и ЯМР спектроскопии.

Данное исследование было выполнено в рамках проекта грантового финансирования Министерства образования и науки Республики Казахстан (AP05130947 «Разработка основ бор-нейтронзахватной терапии рака в Республике Казахстан»).

Список литературы

1. Сиваев И. Б., Брегадзе В. И. Бор-нейтронозахватная терапия рака. Химический аспект // Рос.хим. журн. – 2004. – Т.53, №4. – С.109-125.
2. Barth R.F. et al. Boron neutron capture therapy of cancer. Current status and future prospects // Clin. Cancer Res. – 2005. – V.11. – P.3987-4002.
3. Hatanaka H., Nakagawa Y. Clinical results of long-serviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy // Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. – 1994. – V.28. – P.1061-1066.
4. Mishima Y. Selective thermal neutron capture therapy of cancer cells using their specific metabolic activities melanomas prototype // Cancer Neutron-Capture Therapy. N.Y.: PlenumPress. – 1996. – p.126
5. Sauerwein W. Principles and history of neutron capture therapy// Strahlenther Onkol. – 1993. – Vol.169. – P.1–6.
6. Trivillin V.A., Heber E.M., Nigg D.W., et al. Therapeutic success of boron neutron capture therapy (BNCT) mediated by a chemically non-selective boron agent in an experimental model of oral cancer: a new paradigm in BNCT radiobiology// Radiat. Res. – 2006. – Vol.166. – P.387-396.
7. Kamida A, Obayashi S, Kato I, et al. Effects of boron neutron capture therapy on human oral squamous cell carcinoma in a nude mouse model// Int. J. Radiat. Biol. – 2006. – Vol.82. – P.21-29
8. Dagrosa M.A., Viaggi M., Rebagliati R.J., et al. Biodistribution of pborophenylalanine (BPA) in dogs with spontaneous undifferentiated thyroid carcinoma (UTC)// Appl Radiat Isot. – 2004. –Vol.61. – P.5-16.
9. Miura M., Morris G.M., Micca P.L., et al. Synthesis of copper octabromotetracarboranylphenylporphyrin for boron neutron capture therapy and its toxicity and biodistribution in tumour-bearing mice// Br. J. Radiol. – 2004. – Vol.77. – P.573-580.
10. Nakagawa Y., Pooh K., Kobayashi T., et al. Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beams// J. Neurooncol. – 2003. – Vol.62. –P.87-99.
11. Busse P.M., Harling O.K., Palmer M.R., et al. A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trial of neutron capture therapy for intracranial disease// J. Neurooncol. – 2003. – Vol.62. – P.111–121.
12. Sauerwein W., Zurlo A. The EORTC boron neutron capture therapy (BNCT) group: achievements and future projects// Eur. J. Cancer. – 2002. – Vol.38. – P.31–34.
13. Gonzalez S.J., Bonomi M.R., Santa Cruz G.A., et al. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome// Appl. Radiat. Isot. – 2004. – Vol.6. – P.1101–1105.
14. Zonta A., Prati U., Roveda L., et al. La terapia per cattura neutronica (BNCT) dei tumori epatici// Boll. Soc. Med. Chir. – 2000. – Vol.114. – P.123-144.
15. Zonta A., Pinelli T., Prati U, et al. La terapia per cattura neutronica (BNCT) dei tumori epatici diffusi: prima applicazione clinica// Universita degli Studi IRCCS Poli-clinico. – 2003. – Vol.25. – P.81-91.
16. Wittig A., Malago M., Collette L., et al. Uptake of two (10)B compounds in liver metastases of colorectal adenocarcinoma for extracorporeal irradiation with boron neutron capture therapy// Int. J. Cancer. – 2008. – Vol.122. – P.1164-1171.
17. Suzuki M., Sakurai Y., Nagata K. et al. Impact of intra-arterial administration of boron compounds on

dose-volume histograms in boron neutron capture therapy for recurrent head-and-neck tumors// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol.66. – P.1523-1527.

18. Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head and neck cancer// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol.69. – P.475-482.

19. Pisarev M.A., Dargatzis M.A., Juvenal G.J. Application of boron neutron capture therapy to the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: current status and future perspectives// Curr. Opin. Endocrinol. Diab. – 2005. – Vol.12. – P.352-355.

20. Wen-Chin Chiu, Yi-Chen Lee, Yu-Han Su et al. The Synthetic β -nitrostyrene derivative CYT-RX-20 inhibits esophageal tumor growth and metastasis via PI3K/AKT and STAT3 Pathways// PLoS One. – 2016. – Vol.11. – P.519-577

21. Shafi A., Afrin F., Islamuddin M., Chouhan G., Ali I. β -nitrostyrenes as potential anti-leishmanial agents// Front. Microbiol. – 2006. – Vol.14. – P.4078-4088.

22. Chen I.H., Chang F.R., Wu Y.C., Kung P.H., Wu C.C. 3,4-methylenedioxy-betanitrostyrene inhibits adhesion and migration of human triple-negative breast cancer cells by suppressing beta1 integrin function and surface protein disulfide isomerase// Biochimie. – 2015. – Vol.110. – P.81-92.

23. Armarego W.L.F. Purification of laboratory chemicals. Eighth Edition. Canberra: Elsevier. – 2017. – p.1198.

24. Harada J., Hara K., Ogawa K. Crystalline-state conformational change of β -nitrostyrenes and its freezing at low temperature// Cryst.Eng.Comm. – 2009. – Vol.11. – P. 638.

25. Hung A. C., Tsai C.H., Hou M.F., Chang W.L. The synthetic β -nitrostyrene derivative CYT-Rx20 induces breast cancer cell death and autophagy via ROS-mediated MEK/ERK pathway// Cancer Letters. – 2016. – Vol.371. – P.251-261.

26. Wieland H., Sackelaries E. Nitroolephines // Ber. – 1919. – Vol.52. – P. 898.

27. Buckley G., Scaife C. Aliphatic nitro-compounds. Part I. Preparation of nitro-olefins by dehydration of 2-nitro-alcohols// J. Chem. Soc. – 1947. – Vol.1. – P. 1471-1472.

Л.И. Лисовская¹, Е.Г. Горин^{1,2}, И.В. Корольков^{1,2}, С.С. Досмагамбетова¹

¹Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

²Ядролық физика институты, Алматы, Қазақстан

Карборанилді нитроалкандардың синтезі және кейбір түрлендірулері

Аңдатпа. Мақалада карбонаттардың C-металл туындыларының β -нитростиролмен қосылу реакциясы көрсетілген: p-диметиламино- β -нитростирол, β -нитростирол, 2,5-диметокси- β -нитростирол, 3,4,5-триметокси- β -нитростирол. Бұл қосылыстардың карбораның C-металл туындыларымен әрекеттесу реакциясы зерттелді. Келесі қосылыстар синтезделді: изопропил-о-карборан-ан-нитростирол, изопропил-о-карборан-3,4,5-триметокси- β -нитростирол, изопропил-о-карборан-2,5-диметокси- β -нитростирол, изопропил-о-карборан-p-диметиламино- β -нитростирол. Алынған қосылыстар NMR және IR спектроскопиясымен сипатталды.

Түйін сөздер: қатерлі ісігінің борлы нейтронды терапиясы, о-карборан, β -нитростиролдер, органикалық синтез.

L.I. Lisovskaya¹, E.G. Gorin^{1,2}, I.V. Korol'kov^{1,2}, S.S. Dosmagambetova¹

¹L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan

²Institute of Nuclear Physics, Almaty, Kazakhstan

Synthesis and some transformations of carboranyl-containing nitroalkanes

Abstract: The article presents the reactions of the addition of C-metal derivatives of carboranes with β -nitrostyrene: p-dimethylamino- β -nitrostyrene, β -nitrostyrene, 2,5-dimethoxy- β -nitrostyrene, 3,4,5-trimethoxy-

β -nitrostyrene. The reactions of the interaction of these compounds with C-metal derivatives of carboranes were studied. The following compounds were synthesized: isopropyl-o-carborane – β – nitrostyrene, isopropyl-o-carborane –3,4,5-trimethoxy – β – nitrostyrene, isopropyl-o-carborane-2,5-dimethoxy- β -nitrostyrene, isopropyl-o-carborane-p-dimethylamino- β -nitrostyrene. The resulting compounds were characterized by NMR and IR spectroscopy.

Key words: boron neutron capture therapy for BNCT cancer, o-carboranes, β -nitrostyrene, organic synthesis.

References

1. Sivaev I. B., Bregadze V. I. Bor-nejtronozahvatnaya terapiya raka. Himicheskiy aspekt [Boron neutron capture therapy for cancer. Chemical aspect], Rossijskiy himicheskiy zhurnal [Russian chemical journal], 53(4), 109-125 (2004).
2. Barth R.F. et al. Boron neutron capture therapy of cancer. Current status and future prospects, Clin. Cancer Res, 11, 3987-4002 (2005).
3. Hatanaka H., Nakagawa Y. Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy, Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys, 28, 1061-1066 (1994).
4. Mishima Y. Selective thermal neutron capture therapy of cancer cells using their specific metabolic activities melanomas prototype, Cancer Neutron-Capture Therapy. N.Y.: PlenumPress. – 1996. – p.126
5. Sauerwein W. Principles and history of neutron capture therapy, Strahlenther Onkol, 169, 1-6 (1993).
6. Trivillin V.A., Heber E.M., Nigg D.W., et al. Therapeutic success of boron neutron capture therapy (BNCT) mediated by a chemically non-selective boron agent in an experimental model of oral cancer: a new paradigm in BNCT radiobiology, Radiat. Res, 166, 387-396 (2006).
7. Kamida A, Obayashi S, Kato I, et al. Effects of boron neutron capture therapy on human oral squamous cell carcinoma in a nude mouse model// Int. J. Radiat. Biol, 82, 21-29 (2006).
8. Dagrosa M.A., Viaggi M., Rebagliati R.J., et al. Biodistribution of pborophenylalanine (BPA) in dogs with spontaneous undifferentiated thyroid carcinoma (UTC), Appl Radiat Isot, 61, 5-16 (2004).
9. Miura M., Morris G.M., Micca P.L., et al. Synthesis of copper octabromotetracarboranylphenylporphyrin for boron neutron capture therapy and its toxicity and biodistribution in tumour-bearing mice, Br. J. Radiol, 77, 573-580 (2004).
10. Nakagawa Y., Poo K., Kobayashi T., et al. Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beams, J. Neurooncol, 62, 87-99 (2003).
11. Busse P.M., Harling O.K., Palmer M.R., et al. A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trial of neutron capture therapy for intracranial disease, J. Neurooncol, 62, 111-121 (2003).
12. Sauerwein W., Zurlo A. The EORTC boron neutron capture therapy (BNCT) group: achievements and future projects, Eur. J. Cancer, 38, 31-34 (2002).
13. Gonzalez S.J., Bonomi M.R., Santa Cruz G.A., et al. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome, Appl. Radiat. Isot, 6, 1101-1105 (2004).
14. Zonta A., Prati U., Roveda L., et al. La terapia per cattura neutronica (BNCT) dei tumori epatici, Boll. Soc. Med. Chir, 114, 123-144 (2000).
15. Zonta A., Pinelli T., Prati U, et al. La terapia per cattura neutronica (BNCT) dei tumori epatici diffusi: prima applicazione clinica, Universita degli Studi IRCCS Poli-clinico, 25, 81-91 (2003).
16. Wittig A., Malago M., Collette L., et al. Uptake of two (10)B compounds in liver metastases of colorectal adenocarcinoma for extracorporeal irradiation with boron neutron capture therapy, Int. J. Cancer, 122, 1164-1171 (2008).
17. Suzuki M., Sakurai Y., Nagata K. et al. Impact of intra-arterial administration of boron compounds on dose-volume histograms in boron neutron capture therapy for recurrent head-and-neck tumors, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 66, 1523-1527 (2006).
18. Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H. et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head and neck cancer, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 69, 475-482 (2007).

19. Pisarev M.A., Dagrosa M.A., Juvenal G.J. Application of boron neutron capture therapy to the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: current status and future perspectives, *Curr. Opin. Endocrinol. Diab*, 12, 352-355 (2005).

20. Wen-Chin Chiu, Yi-Chen Lee, Yu-Han Su et al. The Synthetic β -nitrostyrene derivative CYT-RX-20 inhibits esophageal tumor growth and metastasis via PI3K/AKT and STAT3 Pathways, *PLoS One*, 11, 519-577 (2016).

21. Shafi A., Afrin F., Islamuddin M., Chouhan G., Ali I. β -nitrostyrenes as potential anti-leishmanial agents, *Front. Microbiol*, 14, 4078-4088 (2006).

22. Chen I.H., Chang F.R., Wu Y.C., Kung P.H., Wu C.C. 3,4-methylenedioxy-betanitrostyrene inhibits adhesion and migration of human triple-negative breast cancer cells by suppressing beta1 integrin function and surface protein disulfide isomerase, *Biochimie*, 110, 89-92 (2015).

23. Armarego W.L.F. Purification of laboratory chemicals. Eighth Edition. Canberra: Elsevier. 2017. p.1198.

24. Harada J., Harakawa M. Ogawa K. Crystalline-state conformational change of β -nitrostyrenes and its freezing at low temperature, *Cryst. Eng. Comm*, 11, 638 (2009).

25. Hung A. C., Tsai C.H., Hou M.F., Chang W.L. The synthetic β -nitrostyrene derivative CYT-Rx20 induces breast cancer cell death and autophagy via ROS-mediated MEK/ERK pathway, *Cancer Letters*, 371, 251-261 (2016).

26. Wieland H., Sakeilaries E. Nitroolephines, *Ber.* 52, 898 (1919).

27. Buckley G., Scaife C. Aliphatic nitro-compounds. Part I. Preparation of nitro-olefins by dehydration of 2-nitro-alcohols, *J. Chem. Soc.*, 1, 1471-1472 (1947).

Сведения об авторах:

Лисовская Л.И. – автор для корреспонденции, магистрант 2-го курса специальности «Химия», Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, ул. Сатпаева, 2, Нур-Султан, Казахстан.

Корольков И.В. – Ph.D., старший научный сотрудник Института ядерной физики, Нур-Султан, Казахстан.

Горин Е.Г. – младший научный сотрудник Института ядерной физики, Нур-Султан, Казахстан.

Lisovskaya L.I. – corresponding author, The 2nd year undergraduate student in chemistry at L.N. Gumilyov Eurasian National University, st. Satpayev 2, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Korolkov I.V. – Ph.D., Senior Researcher at the Institute of Nuclear Physics, Nur-Sultan, Abulay khana 2/1, Kazakhstan.

Gorin E.G. – Junior Researcher at the Institute of Nuclear Physics, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Dosmagambetova S.S. – Doctor of Chemistry, Professor at L.N. Gumilyov Eurasian National University, st. Satpayev 2, Nur-Sultan, Kazakhstan.