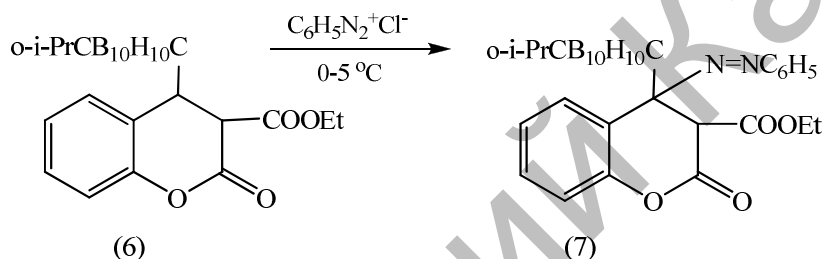
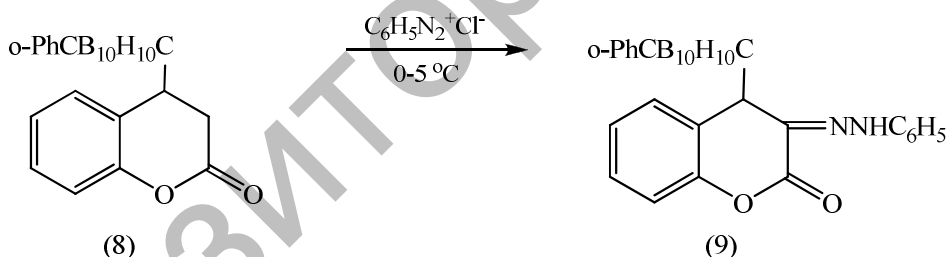


4-(Изопропил-*o*-карборанил)-3-этоксикарбонил-3,4-дигидрокумарин (6) сочетается с хлористым фенилдиазонием с образованием 4-(изопропил-*o*-карборанил)-4-фенилазо-3-этоксикарбонил-3-гидроксикумарина (7):



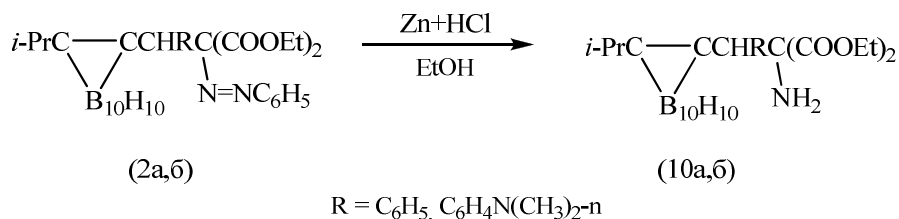
Азосочетание 4-(фенил-*o*-карборанил)-3,4-дигидрокумарина (8) с хлористым фенилдиазонием протекает по другому направлению и приводит к образованию гидронона (9):



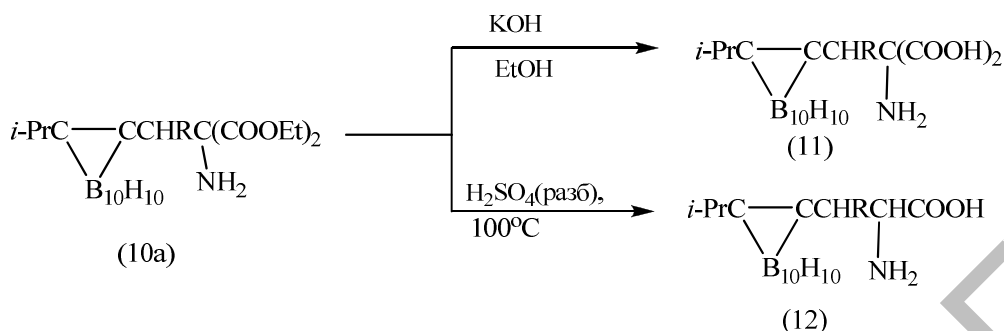
Синтезированные нами азосоединения обладают широким спектром химических превращений, могут служить доступными синтонами в синтезе новых биологически активных веществ и изыскании ценных лекарственных средств различного назначения.

Свидетельством тому являются нижеприведенные химические превращения азосоединений, на основе которых получены разнообразные функциональные производные карборанов с выраженной фармакологической активностью.

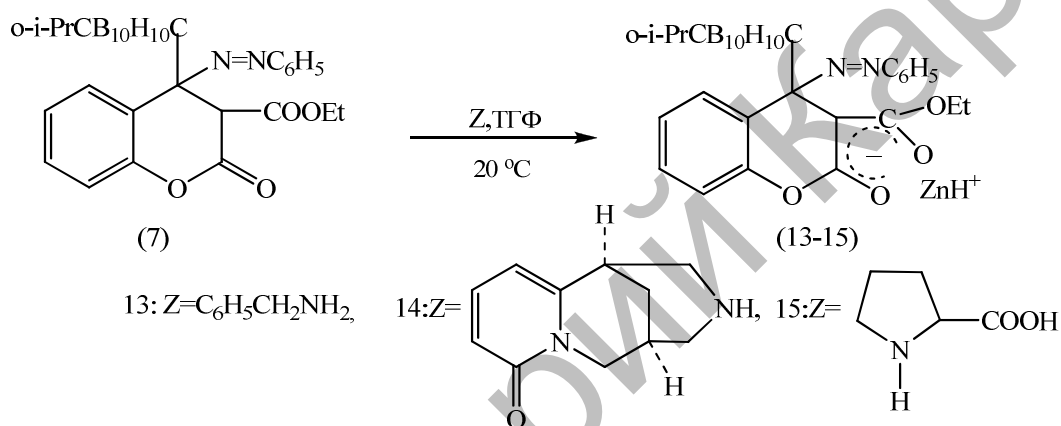
Так, восстановлением азосоединений (2а, б) активированной цинковой пылью в этаноле, насыщенном HCl, практически с количественным выходом получены аминомалоновые эфиры (10а, б):



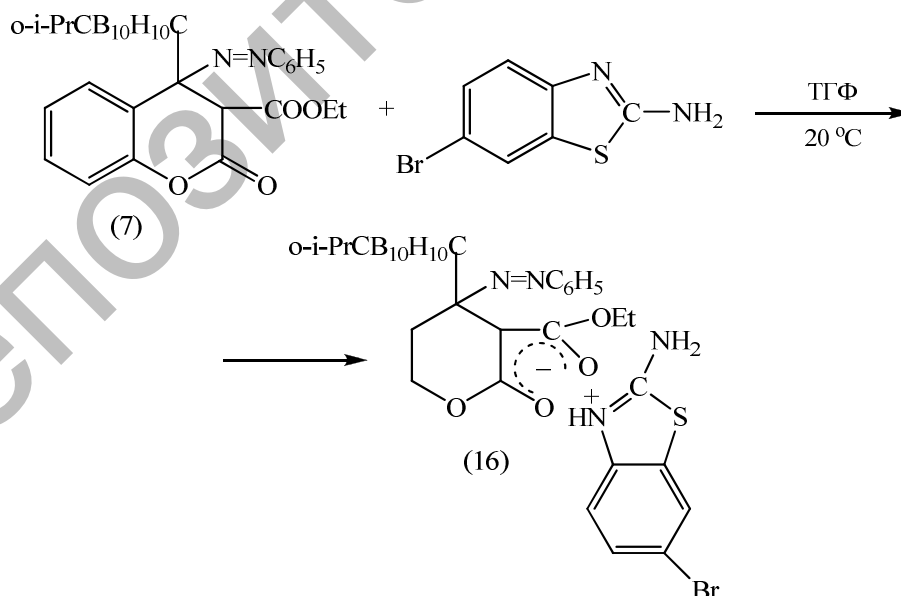
Аминоэфир (10а) при действии спиртового раствора KOH в мягких условиях превращается с высоким выходом в аминомалоновую кислоту (11), а при нагревании с разбавленной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> — в аминокислоту (12):



Азокумарин (7) при взаимодействии с бензиламином, цитизиним и пролином образует с хорошими выходами аммониевые соли (13–15):



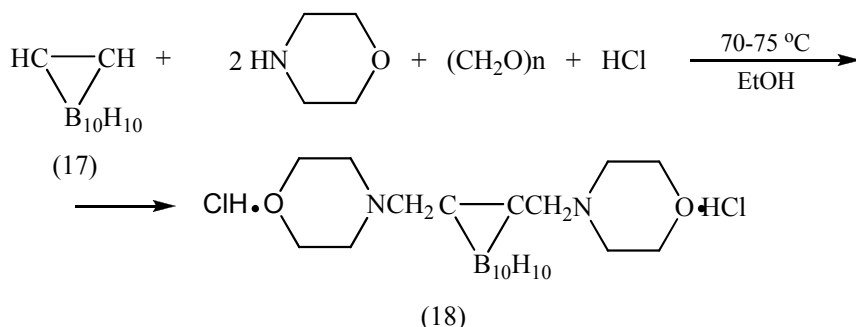
2-Амино-6-бромбензтиазол взаимодействует с азокумарином (7) лишь по азотиниевому азоту и дает иминиевую соль (16) с количественным выходом:



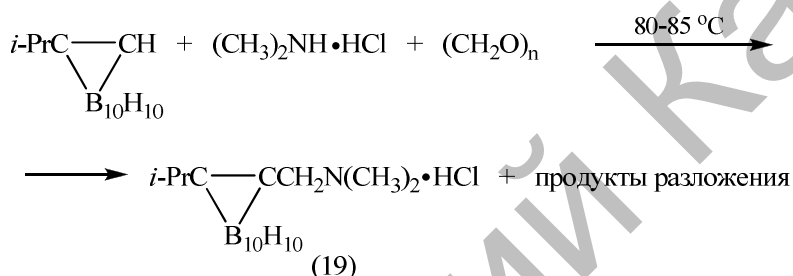
Наиболее перспективными в нейтронзахватной терапии рака являются гидрохлориды карборановых диаминов, впервые синтезированные и подробно изученные в [1, 3].

В продолжение исследований, результаты которых представлены в [2, 3], нами изучено аминометилирование *o*-карборана морфолином, изопропил-*o*-карборана — диметиламином, 4-(изопропил-*o*-карборанил)-3,4-дигидрокумарина — гидрохлоридом метиламина.

При этом установлено, что аминотетилирование *o*-карборана (17) смесью параформа и морфолина в присутствии газообразного HCl протекает региоспецифично и приводит к дигидрохлориду 1,2-бис(диморфолинометил)-*o*-карборана (18):

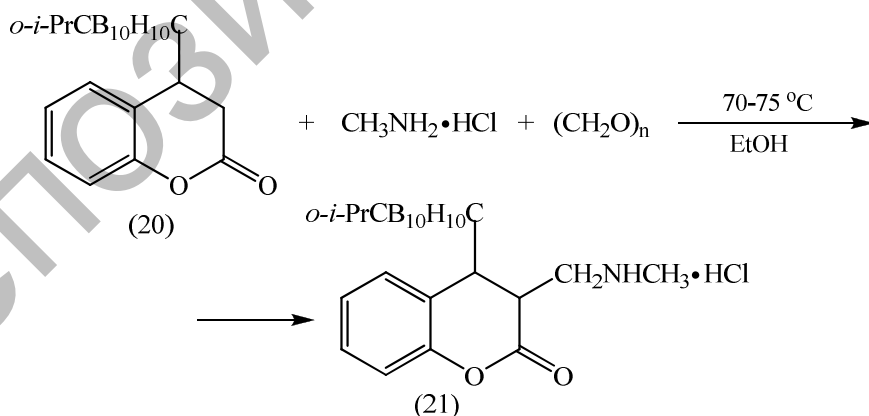


Изопропил-*o*-карборан взаимодействует со смесью параформа с гидрохлоридом диметиламина неоднозначно, с образованием сложной смеси, содержащей 20 % гидрохлорида (19) и продукты разложения карборанового ядра — производные дикарбаундекабората:



Образование смеси продуктов в вышеприведенной реакции оказалось неожиданным, поскольку алкилзамещенные *o*-карбораны в меньшей степени подвержены деструкции карборанового ядра. Причиной неоднозначного протекания реакции, по-видимому, является не только относительно невысокая протонная подвижность атома водорода в положении 2 карборанового ядра, но и наличие изопропильной группы, склонной к подобным превращениям.

4-(Изопропил-*o*-карборанил)-3,4-дигидрокумарин (20), имеющий 2 реакционных центра, аминотетилируется гидрохлоридом метиламина в обычно применяемых условиях по положению 3 и дает гидрохлорид (21) с высоким выходом:



Региоселективное протекание аминотетилирования в вышеприведенной реакции, по-видимому, связано с легкой енолизацией дигидрокумарина (20) и высокой стабильностью промежуточно образующегося енолят-аниона.

Разработанные нами препаративно удобные и высоко технологичные методы синтеза карборанилсодержащих аминов и их гидрохлоридов открывают широкие перспективы исследования этих соединений в нейтрон-захватной терапии рака.

## Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках «Silufol» и «Sorbfil АФ-А». ИК-спектры снимали на приборе «Specord 75 IR» в КВг.

**Действие хлористого фенилдиазония на карборанилзамещенные малоновые и ацетоуксусные эфиры и дигидрокумарины.** К 0,76 г (0,011 моля)  $\text{NaNO}_2$  в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  при охлаждении (0–5 °С) и перемешивании прибавили охлажденный раствор 0,93 г (0,01 моля) анилина в 10 мл 5 н.  $\text{HCl}$ . Через 10 минут реакционную массу обработали насыщенным раствором  $\text{CH}_3\text{COONa}$  до щелочной реакции. Полученный раствор хлористого фенилдиазония при перемешивании медленно прикапали к охлажденной до 0–5 °С взвеси, состоящей из 0,01 моля карборанилзамещенного малонового (ацетоуксусного) эфира или дигидрокумарина, 1,23 г (0,015 моля)  $\text{CH}_3\text{COONa}$ , 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 8 мл  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ . Реакционную смесь перемешивали 0,5 часа при 5–10 °С, 2 часа при 15–20 °С и обработали 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали, получили:

а) азосоединение (2а), т. пл. 76–77 °С, выход 87 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3010 (СН), 2596 (ВН), 1613 (N=N). Найдено, %: С 55,68; Н 7,34; В 20,37; N 5,45.  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 55,76; Н 7,01; В 20,07; N 5,20;

б) азосоединение (2б), т. пл. 82–83 °С, выход 90 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 2995 (СН), 2600 (ВН), 1610 (N=N). Найдено, %: В 18,31; N 7,19.  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{B}_{10}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: В 18,59; N 7,23;

в) гидразон (5а), т. пл. 141–142 °С, выход 79 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3315 (NH), 3040 (СН), 2605 (ВН), 1630 (C=N). Найдено, %: С 56,91; Н 7,51; В 22,89; N 5,87.  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 56,65; Н 7,29; В 23,18; N 6,01;

г) гидразон (5б), т. пл. 151–152 °С, выход 91 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3350 (NH), 3000 (СН), 2595 (ВН), 1725 (СО), 1625 (C=N). Найдено, %: В 20,96; N 8,32.  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{B}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: В 21,22; N 8,25;

д) 4-(изопропил-о-карборанил)-4-фенилазо-3-этоксикарбонил-3-гидрокумарин (7), т. пл. 143–144 °С. Литературные данные [2]: т. пл. 143–144 °С;

е) фенилгидразон 4-(фенил-о-карборанил)-3,4-дигидрокумарина (9), т. пл. 322 °С (разл.). Литературные данные [2]: т. пл. 322 °С.

**Восстановление карборанилзамещенных азосоединений активированной цинковой пылью.**

К спиртовому раствору азосоединений (2а, б) прибавили избыток активированной цинковой пыли и насытили смесь газообразным  $\text{HCl}$ . По окончании реакции осадок отфильтровали и проэкстрагировали эфиром. Фильтрат и эфирный экстракт объединили и упарили. Полученную густую массу растворили в эфире и обработали раствором щелочи. Эфирный слой отделили, высушили над  $\text{MgSO}_4$  и упарили. Остаток кристаллизовали в гексане. Получили:

а) аминомалоновый эфир (10а), т. пл. 107–108 °С, выход 85 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3180 ( $\text{NH}_2$ ), 3000 (СН), 2595 (ВН), 1730 (СО). Найдено, %: С 51,15; Н 8,01; В 23,65; N 3,01.  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{B}_{10}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 50,78; Н 7,79; В 24,05; N 3,12;

б) аминомалоновый эфир (10б); т. пл. 113–114 °С, выход 90 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3210 ( $\text{NH}_2$ ), 3010 (СН), 2600 (ВН), 1735 (СО). Найдено, %: N 5,68.  $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: N 5,69.

**Действие КОН на аминомалоновый эфир (10а).** К 0,01 моля аминомалонового эфира прибавили спиртовой раствор 0,025 моля КОН. Реакционную смесь перемешивали при 40–50 °С в течение 1 часа, затем охладили, подкислили разбавленной  $\text{HCl}$  и проэкстрагировали эфиром. Экстракт отделили, высушили над  $\text{MgSO}_4$  и упарили. Остаток кристаллизовали в гексане. Получили аминомалоновую кислоту (11), т. пл. 152 °С (разл.), выход 77 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3165, 1610 ( $\text{NH}_2$ ), 2980 (СН), 2585 (ВН), 1735 (СО). Найдено, %: В 27,73; N 3,13.  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{B}_{10}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: В 27,48; N 3,56.

**Действие  $\text{H}_2\text{SO}_4$  на аминомалоновый эфир (10а).** К 0,01 моля аминомалонового эфира прибавили 15 мл разбавленной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение часа, затем вылили на лед и проэкстрагировали эфиром. Экстракт обработали раствором  $\text{NaHCO}_3$ , высушили над  $\text{MgSO}_4$  и упарили. Остаток кристаллизовали в гексане. Получили аминокислоту (12), т. пл. 164–165 °С, выход 75 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3340 (ОН), 3180, 1615 ( $\text{NH}_2$ ), 3000 (СН), 2600 (ВН), 1730 (СО). Найдено, %: N 4,13.  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{B}_{10}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: N 4,01.

**4-(Изопропил-о-карборанил)-4-фенилазо-3-этоксикарбонилкумаринбензиламмоний (13).**

К тетрагидрофурановому раствору 0,5 г (0,001 моля) 4-(изопропил-о-карборанил)-4-фенилазо-3-этоксикарбонил-3-гидрокумарина (7) прибавили по каплям при перемешивании бензольный раствор 0,107 г (0,001 моля) бензиламина. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 часов,

растворитель отогнали, остаток кристаллизовали в петролейном эфире. Получили аммониевую соль (13), т. пл. 132 °С (разл.), выход 65 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3398, 1611 ( $\text{NH}_2^+$ ), 2975 (CH), 2580 (BH), 1670 (CO), 1615 (N=N). Найдено, %: С 55,12; Н 7,03; В 18,05; N 6,54.  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{B}_{10}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 55,23; Н 7,32; В 18,45; N 6,98.

Аналогично предыдущему опыту получили:

а) 4-(Изопропил-*o*-карборанил)-4-фенилазо-3-этоксикарбонилкумаринцитизиний (14), т. пл. 74–75 °С (этанол-гексан), выход 72 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3406, 1647 ( $\text{NH}_2^+$ ), 2926 (CH), 2565 (BH), 1726 (CO), 1545 (N=N). Найдено, %: С 56,07; Н 7,03; В 19,04; N 6,76.  $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{B}_{10}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 56,15; Н 7,16; В 19,12; N 6,84;

б) 4-(Изопропил-*o*-карборанил)-4-фенилазо-3-этоксикарбонилкумаринпролиний (15), т. пл. 130–131 °С (этанол-гексан), выход 77 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3298, 1611 ( $\text{NH}_2^+$ ), 2980 (CH), 2574 (BH), 1736, 1672 (CO), 1549 (N=N). Найдено, %: В 18,65; N 7,04.  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{B}_{10}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: В 18,87; N 7,24;

в) 4-(Изопропил-*o*-карборанил)-4-фенилазо-3-этоксикарбонилкумарин-2-амино-6-бромбензтиазоний (16), т. пл. 146–147 °С, выход 97 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3452, 1632 ( $\text{NH}_2^+$ ), 2986 (CH), 2617 ( $\text{NH}^+$ ), 1735 (CO), 1528 (N=N). Найдено, %: С 55,97; Н 6,98; В 18,45; N 7,36.  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{B}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{SBr}$ . Вычислено, %: С 56,12; Н 7,05; В 18,94; N 7,85.

**Дигидрохлорид 1,2-бис(диморфолинометил)-*o*-карборана (18).** К смеси 1,44 г (0,01 моля) *o*-карборана, 1,74 г (0,02 моля) морфолина и 0,16 г (0,0017 моль) параформа прилили 15 мл этанола и реакционную массу перемешивали при 70–75 °С с барботированием газообразного HCl в течение часа. Затем охладили, прибавили 0,16 г параформа, снова нагрели до 70 °С и перемешивали 0,5 часа. Реакционную массу охладили, выпавший осадок отфильтровали, промыли охлажденным этанолом, высушили над KOH в эксикаторе и перекристаллизовали из этанола. Получили дигидрохлорид (18), т. пл. 125–126 °С, выход 87 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3064 (CH), 2784, 2716 ( $\text{NH}^+$ ), 2617 ( $\text{N}^+\text{H}$ ), 2600 (BH), 1226 (CN). Найдено, %: С 28,52; Н 8,19; N 4,14, Cl 3,45.  $\text{C}_{12}\text{H}_{32}\text{B}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ . Вычислено, %: С 29,00; Н 8,45; N 4,45; Cl 3,98.

**Гидрохлорид 1-изопропил-2-диметиламинометил-*o*-карборана (19).** К раствору 1,86 г (0,01 моля) изопропил-*o*-карборана в 10 мл изопропанола прибавили 1,63 г (0,02 моля) гидрохлорида диметиламина и 0,16 г параформа. Реакционную массу перемешивали при 80–85 °С в течение часа, затем охладили, прибавили 0,16 г параформа, снова нагрели до 80 °С и перемешивали 0,5 часа. После обычной обработки получили гидрохлорид (19), т. пл. 102–103 °С, выход 20 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 2978 (CH), 2783 ( $\text{NH}^+$ ), 2599 (BH). ПМР-спектр (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,3–3,7 (м., 10H, BH); 4,02 (с., 8H,  $\text{CH}_2$ ). ЯМР  $^{11}\text{B}$ -спектр (DMSO- $d_6$ ,  $\text{CS}_2$ ,  $\delta$ , ppm): –4,66 (с., 6B, B–H); –11,29 (с., 4B, B–H). Найдено, %: N 2,14, Cl 3,55.  $\text{C}_8\text{H}_{26}\text{B}_{10}\text{NCl}$ . Вычислено, %: N 2,45; Cl 3,78.

**Гидрохлорид 4-(изопропил-*o*-карборанил)-3-метиламинометил-3,4-дигидрокумарина (21).** К спиртовому раствору 3,31 г (0,01 моля) 4-(изопропил-*o*-карборанил)-3,4-дигидрокумарина (20) прибавили 0,82 г (0,011 моля) гидрохлорида метиламина и 0,16 г параформа. Реакционную смесь перемешивали при 70–75 °С в течение 2 часов, затем охладили, прибавили 0,16 г параформа, снова нагрели до 70 °С и перемешивали 0,5 часа. Реакционную массу охладили, выпавший осадок отфильтровали и после обычной обработки получили гидрохлорид (21), т. пл. 132–133 °С, выход 85 %. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 2985 (CH), 2780 ( $\text{NH}_2^+$ ), 2593 (BH), 1760 (CO). Найдено, %: С 46,32; Н 7,36; N 4,42, Cl 8,41.  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{B}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$ . Вычислено, %: С 46,60; Н 7,28; N 3,99; Cl 8,61.

## References

1. Zakharkin L.I., Ol'shevskaya V.A. et al. Synthesis and investigation of bis(dialkylaminomethyl)-*o*- and *m*-carboranes as potential preparates which could be involved in Boron-Neutron Capture Therapy // *Chemico-pharmaceutical magazine*. — 2000. — V. 34. — № 6. — P. 21–23.
2. Kazantsev A.V., Iztleuova D.T., Aksartov M.M., Alimbekov A.Z. Synthesis and chemical investigation of 4-(isopropyl-*o*-carboranyl)-4-phenylazo-3-ethoxycarbonyl-3-hydrocoumarin // *Vestn. of Karaganda State University. Ser. Chem.* — 2007. — № 1(45). — P. 21–23.
3. Kazantsev A.V., Iztleuova D.T., Aksartov M.M. Aminomethylation of *o*- and *m*-carboranes and their heterocyclic derivatives // *Herald of Karaganda State University. Ser. Chem.* — 2007. — № 2(46). — P. 55–57.