

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-ГИДРОКСИПИРАЗОЛИДИНА С ТИОЛСОДЕРЖАЩИМИ ГИДРАЗИДАМИ КАК МЕТОД СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЛИГАНДОВ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

© 2024 г. А. Ю. Ершов^а, А. А. Мартыненко^{а, *}, И. В. Лагода^б, А. А. Батыренко^б

^аИнститут высокомолекулярных соединений РАН,
Россия, 199004 Санкт-Петербург, В.О., Большой просп., 31

^бГосударственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины Минобороны РФ, Россия, 195043 Санкт-Петербург, Лесопарковая ул., 4

*e-mail: martynenkoff@gmail.com

Поступила в редакцию 07.09.2023 г.

После доработки 26.09.2023 г.

Принята к публикации 28.09.2023 г.

Взаимодействие (3S)-1-ацетил-5-гидрокси-2-фенил-3-метилпиразолидина с гидразидами 6-меркаптогексановой и 11-меркаптоундекановой кислот приводит с выходами 60–65% к образованию (3S)-1-ацетил-5-[(ω-меркаптоацил)гидразино]-2-фенил-3-метилпиразолидинов — перспективных солигандов для получения гликонаночастиц золота биомедицинского назначения.

Ключевые слова: 5-[(ω-меркаптоацил)гидразино]пиразолидины, биолиганды, гликонаночастицы золота, адресная доставка

DOI: 10.31857/S0514749224100094, EDN: QLHUPT

Пиразолидины — насыщенные азотсодержащие гетероциклические соединения — представляют интерес для биомедицинских исследований как объекты, обладающие широким спектром биологической активности. Среди них обнаружены вещества с выраженной противомикробной [1] и противоопухолевой [2] активностью, а также активаторы инсулинзависимых киназ — эффективные средства нормализации уровня сахара в крови [3].

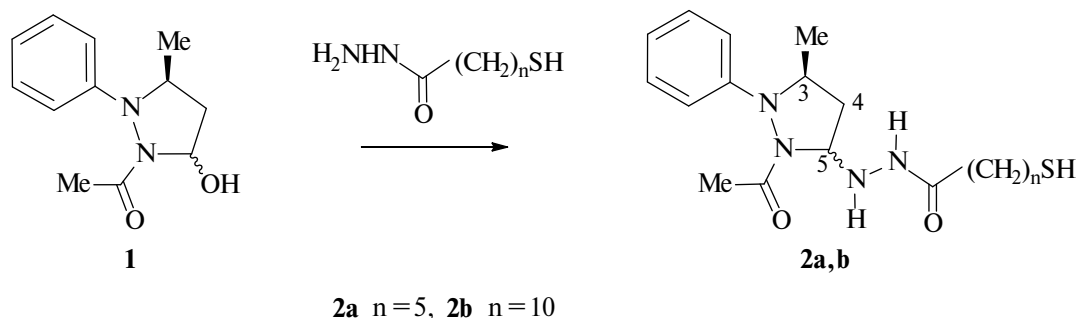
Между тем широкое практическое применение пиразол- и пиразолидинсодержащих препаратов в клинической медицинской практике ограничено их плохой переносимостью, обусловленной воздействием на здоровые

клетки организма, в частности, угнетением кроветворения, нарушением функций печени, почек и др. [4].

В связи с этим актуальной представляется модификация производных пиразольного ряда, обеспечивающая, наряду с сохранением вышеуказанных типов биологической активности, значительное снижение токсичности целевого продукта, а также возможность его адресной доставки в пораженный орган или ткань живого организма [5].

Решением задачи снижения токсичности пиразолидинсодержащих препаратов может являться их включение в состав гликонаночастиц

Схема



благородных металлов (Ag или Au) в качестве солиганда. Такие супрамолекулярные объекты способны моделировать естественную клеточную поверхность и вступать в комлементарное взаимодействие с поверхностными клеточными рецепторами, обеспечивая тем самым целевую доставку иммобилизованного препарата в пораженные клетки организма [6-8].

Мы нашли, что реакция гидразидов 6-меркаптогексановой и 11-меркаптоундекановой кислот с гидроксид-2-фенил-3-метилпиразолидином **1** проходит после выдерживания эквивалентных количеств исходных соединений при 25°C в растворе MeOH и приводит к образованию целевых продуктов **2a,b** с выходами 60–65% (схема).

Соединения **2a,b** представляют собой потенциальные изомерные (таутомерные) системы, способные существовать как в линейной гидразонной, так и в циклической пиразолидиновой формах [9]. Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , соединения **2a,b** имеют в кристаллическом состоянии и в растворах в ДМСО- d_6 циклическое пиразолидиновое строение. Это подтверждается, в частности, присутствием сигнала H^5 при 5.25 м.д., представляющего вид дублета дублетов, и двух уширенных синглетных сигналов протонов NH-групп при 5.43 и 9.12 м.д. в спектрах ЯМР ^1H , а также сигналов атомов углерода пиразолидинового цикла при 37 м.д. (C^4), 60 м.д. (C^3) и 72 м.д. (C^5) в спектрах ЯМР ^{13}C .

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на спектрометре Bruker AV-400 (США) при рабочих частотах

400 и 100 МГц соответственно. (3S)-1-Ацетил-2-фенил-3-метил-5-гидроксипиразолидин (**1**) был получен при взаимодействии 1-ацетил-2-фенилгидразина с кротоновым альдегидом по методике из литературы [9].

(3S)-1-Ацетил-5-(ω -меркаптоацил)гидразино-2-фенил-3-метилпиразолидины (2a,b) (Общая методика). Смесь 1.10 г (5 ммоль) (3S)-1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-гидроксипиразолидина (**1**), 5 ммоль соответствующего тиолсодержащего гидразида в 15 мл MeOH и нескольких капель AcOH выдерживали при 25°C в течение 5 сут. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток промывали Et_2O , фильтровали, сушили и перекристаллизовывали из смеси бензол-петролейный эфир (4:1) или очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь бензол- Me_2CO (4:1).

(3S)-1-Ацетил-5-[(6-меркаптогексаноил)-гидразино]-2-фенил-3-метилпиразолидин (2a). Выход 65%, т.пл. 73–75°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.38 м (2H, CH_2), 1.56 м (4H, 2CH_2), 1.93 с (3H, CH_3), 2.03 м (2H, H^4), 2.54 м (2H, CH_2), 2.73 к (2H, CH_2S , J 7.0 Гц), 4.18 м (1H, H^3), 5.24 д.д (1H, H^5 , J_1 4.5 Гц, J_2 3.5 Гц), 5.43 уш.с (1H, NH), 7.14–7.27 м (5H, Ar), 9.12 уш.с (1H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.34 (CH_3), 21.11 (CH_3), 23.76 (CH_2), 24.67 (CH_2), 27.45 (CH_2), 28.43 (CH_2), 33.24 (CH_2), 37.83 (C^4), 60.67 (C^3), 72.29 (C^5), 115.06, 120.72, 128.80, 150.68 (Ar), 171.68 ($\text{C}=\text{O}$), 174.36 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 59.27; H 7.80; N 15.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.31; H 7.74; N 15.37.

(3S)-1-Ацетил-5-[(11-меркаптоундеcanoил) гидразино]-2-фенил-3-метилпиразолидин (2b).

Выход 60%, светло-желтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.15 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.24 м (12H, 6CH_2), 1.32 м (2H, CH_2), 1.51 м (2H, CH_2), 1.89 с (3H, CH_3), 1.98 м (2H, CH_2), 1.97–2.15 м (2H, H^4), 2.45 к (2H, CH_2S , J 7.5 Гц), 4.14 м (1H, H^3), 5.19 д.д (1H, H^5 , J_1 3.0 Гц, J_2 3.5 Гц), 5.38 д.д (1H, NH , J_1 6.0 Гц, J_2 3.5 Гц), 7.09–7.22 м (5H, Ar), 9.10 д (1H, $\text{NH}-\text{CO}$, J 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 20.37 (CH_3), 21.13 (CH_3), 23.13 (CH_2), 25.10 (CH_2), 27.90 (CH_2), 28.65 (CH_2), 28.77 (CH_2), 28.92 (2CH_2), 29.07 (2CH_2), 33.54 (CH_2), 36.58 (C^4), 60.72 (C^3), 72.35 (C^5), 115.09, 120.76, 128.84, 150.71 (Ar), 171.84 ($\text{C}=\text{O}$), 174.44 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 63.62; H 8.75; N 12.95. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.56; H 8.81; N 12.89.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированные в работе соединения могут представлять интерес в качестве биологически активных солигандов для получения пиразолидинсодержащих гликонаночастиц золота — перспективных средств целевой доставки при диагностике и терапии ряда вирусных и онкологических заболеваний.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания по теме 124013000728-0.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ершов Андрей Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2266-4380>

Мартыненко Александр Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0951-1451>

Лагода Игорь Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3906-2909>

Батыренко Алина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-3650>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kutterer K.M.K., Davis J.M., Singh G., Yang Y., Hu W., Severin A., Rasmussen B.A., Krishnamurthy G., Failli A., Katz A.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2527–2531. doi 10.1016/j.bmcl.2005.03.058
2. Moydeen M., Kumar R.S., Idhayadhulla A., Manilal A. *Mol. Divers.* **2019**, *23*, 35–53. doi 10.1007/s11030-018-9850-3
3. Cheon H.G., Kim S.-S., Kim K.-R., Rhee S.-D., Yang S.D., Ahn J.H., Park S.-D., Lee J.M., Jung W.H., Lee H.S., Kim H.Y. *Biochem. Pharm.* **2005**, *70*, 22–29. doi 10.1016/j.bcp.2005.04.004
4. Naim M.J., Alam O., Nawaz F., Alam J., Alam P. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2016**, *8*, 2–17. doi 10.4103/0975-7406.171694
5. Wang W., Wang J., Ding Y. *J. Mat. Chem. (B)*. **2020**, *8*, 4813–4830. doi 10.1039/c9tb02924a
6. *Glycochemical synthesis: strategies and applications*. Eds. S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. **2016**. doi 10.1002/9781119006435.ch16
7. Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В., Копаница М.А., Зарубаев В.В., Слита А.В., Бучков Е.В., Панарин Е.Ф., Якиманский А.В. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1459–1464. [Ershov A.Y., Martynenko A.A., Lagoda I.V., Kopanitsa M.A., Zarubaev V.V., Slita A.V., Buchkov E.V., Panarin E.F., Yakimansky A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1735–1739]. doi 10.1134/S1070363221090188
8. Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В., Батыренко А.А., Драчев И.С., Якунчикова Е.А., Федорос Е.И., Круглов С.С., Копаница М.А., Якиманский А.В. *ЖОХ*. **2022**, *92*, 788–798. [Ershov A.Y., Martynenko A.A., Lagoda I.V., Batyrenko A.A., Drachev I.S., Yakunchikova E.A., Fedoros E.I., Kruglov S.S., Kopanitsa M.A., Yakimansky A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 850–859]. doi 10.31857/S0044460X22050146
9. Зеленин К.Н., Довгилевич А.В., Бежан И.П., Голубева Г.А., Свиридова Л.А., Пастушенков Л.В., Громова Е.Г., Гатчина Т.А., Помогайбо С.В. *ХТС*. **1984**, *5*, 659–666. [Zelenin K.N., Dovgilevich A.V., Bezhan I.P., Golubeva G.A., Sviridova L.A., Pastushenkov L.V., Gromova E.G., Gatchina T.A., Pomogaibo S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, *5*, 529–536]. doi 10.1007/BF00514307

Interaction of 5-Hydroxypyrazolidine with Thiol-Containing Hydrazides as a Method of Synthesis of Biologically Active Ligands of Gold Glyco-Nanoparticles

A. Y. Ershov^a, A. A. Martynenkov^{a,*}, I. V. Lagoda^a, and A. A. Batyrenko^b

^a*Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Bol'shoi prosp., 31, St. Petersburg, 199004 Russia*

^b*State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation,
Lesoparkovaya ul., 4, St. Petersburg, 195043 Russia*

*e-mail: martynenkoff@gmail.com

Received September 7, 2023; revised September 26, 2023; accepted September 28, 2023

The interaction of (3*S*)-1-acetyl-5-hydroxy-2-phenyl-3-methylpyrazolidine with 6-mercaptopentanoic and 11-mercaptoundecanoic acid hydrazides leads to the formation in 60–65% yields of (3*S*)-1-acetyl-5-[(ω-mercaptoacyl)hydrazine]-2-phenyl-3-methylpyrazolidines as a promising co-ligands for the production of gold glyco-nanoparticles for biomedical purposes.

Keywords: 5-[(ω-mercaptoacyl)hydrazine]pyrazolidines, bioligands, gold glyconanoparticles, targeted delivery