

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.892

ПРОСТОЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[1,2-с]БЕНЗО-1,3,4-ТИАДИАЗЕПИНА НА ОСНОВЕ ФОРМАЛЬДЕГИДА, АКРОЛЕИНА И ГИДРАЗИДА 2-МЕРКАПТОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

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

^аИнститут высокомолекулярных соединений РАН,
Россия, 199004 Санкт-Петербург, 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 15.09.2023 г.

После доработки 12.10.2024 г.

Принята к публикации 14.10.2024 г.

На основе гидразида 2-меркаптобензойной кислоты и коммерчески доступных формальдегида и акролеина разработан двухстадийный метод синтеза нового 1-гидрокси-2,3-дигидропиразоло[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадиазепин-11(5*H*)-она — соединения направленного противоопухолевого действия, а также перспективного биологически активного солиганда для получения гликонаночастиц золота биомедицинского профиля.

Ключевые слова: 2-меркаптобензоилгидразин, бензо-1,3,4-тиадиазепин-5(2*H*)-он, 2,3-дигидропиразоло[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадиазепин-11(5*H*)-он, целевая доставка

DOI: 10.31857/S0514749224100109, EDN: QLCIBW

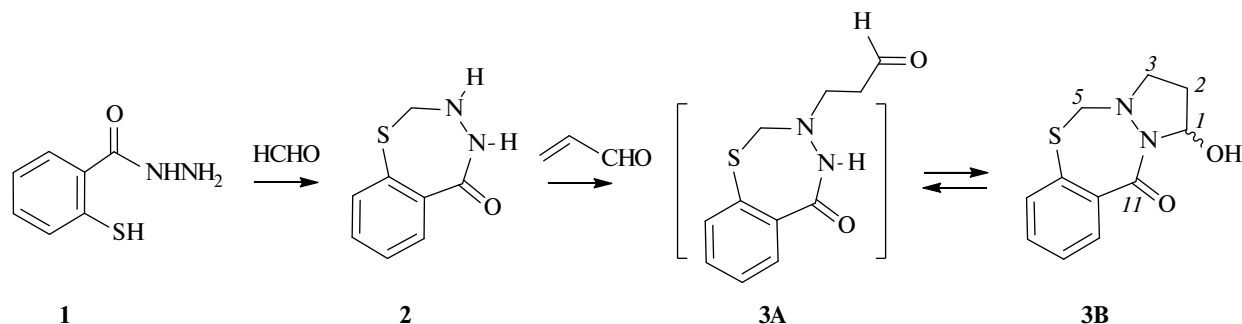
В течение последних 10–15 лет среди разрабатываемых противоопухолевых препаратов особое место отводится производным пирролидино[1,2-с]бензо-1,4-диазепина [1–3]. Соединения этого ряда способны селективно связываться с гуаниновыми фрагментами ДНК клеток карциномы и ингибировать процесс транскрипции, обеспечивая возможность их применения в качестве противоопухолевых препаратов [4].

Синтез пирролидино[1,2-с]бензо-1,4-диазепинов — сложный многостадийный процесс, включающий использование предварительной защиты функциональных групп, а также

энантиомерное разделение промежуточных продуктов реакции [3]. В связи с этим целесообразной представляется разработка методов синтеза противоопухолевых препаратов — аналогов пирролидино[1,2-с]бензо-1,4-азепина, позволяющая, наряду с сохранением базовых фрагментов в молекуле, в значительной степени упростить синтез целевых продуктов, а также обеспечить их целевую доставку в пораженные клетки организма за счет включения в состав гликонаночастиц золота в качестве солиганда [5, 6].

Ранее нами было показано, что реакция гидразида 2-меркаптобензойной кислоты (1)

Схема



с формальдегидом приводит к образованию бензо-1,3,4-тиадазепин-5(2*H*)-она (**2**) с высоким выходом [7, 8]. В данной работе нами представлен двухстадийный метод синтеза неизвестного ранее производного пиразолидино[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадазепина **3** с использованием простых коммерчески доступных реагентов (схема).

Взаимодействие бензо-1,3,4-тиадазепин-5(2*H*)-она (**2**) с акролеином проходит после выдерживания исходных соединений в MeOH при 25°C в молярном соотношении 1:5 в присутствии каталитических количеств межфазного катализатора диэтиламиноэтилцеллюлозы (DEAE) в OH⁻-форме и приводит к образованию целевого продукта **3** с выходом 60%.

Циклическое пиразолидино[1,2-с]бензотиадазепиновое строение изомерной формы В соединения **3**, а не линейное (изомер **3A**), следует из совокупности спектральных данных: появления в спектре ЯМР ¹H двух мультиплетных сигналов протонов равной интенсивности при 2.17–2.37 м.д. (H²) и 3.15 м.д. (H³), а также сигнала при 5.90 м.д. (H¹), имеющего вид дублета дублетов. В спектре ЯМР ¹³C наблюдается появление сигналов при 38.32 м.д. (C²), 53.88 м.д. (C³), 67.63 м.д. (C⁵) и 80.21 м.д. (C¹), согласующихся с циклическим строением соединения **3B**. В полном соответствии с предлагаемым циклическим строением соединения **3B** находятся также спектральные характеристики исследованных ранее продуктов реакции акролеина с серией циклических гидразидов [9].

Механизм реакции включает первоначальное присоединение по Михаэлю атома азота бензо-1,3,4-тиадазепинового цикла к молекуле акролеина и последующую внутримолекулярную циклизацию по альдегидной группе интермедиата **3A**.

Целевой пиразолидино[1,2-с]бензо-1,3,4-тиадазепин **3** может представлять интерес как структурный изоаналог описанных в литературе пирролидино[1,2-с]бензо-1,4-дiazепинов — эффективных средств в терапии ряда онкологических заболеваний [1–3], а также выступать в качестве биологически активного солиганда для получения гликонаночастиц золота — перспективных средств целевой доставки лекарственного препарата в пораженные клетки или ткань живого организма [5, 6]. Это будет являться предметом наших дальнейших исследований.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AV-400 (США) в растворах в DMSO-*d*₆ при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно.

Гидразид 2-меркаптобензойной кислоты (**1**), а также 3,4-дигидробензо-1,3,4-тиадазепин-5(2*H*)-он (**2**) — продукт конденсации соединения **1** с формальдегидом, были получены по методике из литературы [10].

1-Гидрокси-2,3-дигидропиразоло[1,2-с]-бензо-1,3,4-тиадазепин-11(5*H*)-он (3). Смесь 1.80 г (10 ммоль) соединения **2**, 2.80 г (50 ммоль) акролеина и 0.25 г DEAE в 25 мл MeOH выдерживали при 25°C в течение 5 сут. После удаления растворителя при пониженном дав-

лении остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле марки *L* 100/150. Элюент бензол– Me_2CO , 4:1. Выход 1.42 г (60%), т.пл. 184–186°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.17 м (1H, H^2), 2.37 м (1H, H^2), 3.15 м (2H, H^3), 4.14 д (2H, H^5 , J_{AB} 7.5 Гц), 5.90 д.д. (1H, H^1 , J_1 6.0 Гц, J_2 3.5 Гц), 7.44–7.68 (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 38.32 (C^2), 53.88 (C^3), 67.63 (C^5), 80.21 (C^1), 128.58, 128.85, 131.24, 133.28, 141.05 (Ar), 168.24 (C^{11}). Найдено, %: C 56.06; H 5.07; N 11.80. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 55.91; H 5.12; N 11.86.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод синтеза нового 1-гидрокси-2,3-дигидропиразоло[1,2-*c*]бензо-1,3,4-тиадиазепин-11(5H)-она, представляющего интерес в качестве препарата направленного противоопухолевого действия, а также перспективного биологически активного солиганда для получения гликонаночастиц благородных металлов биомедицинского назначения.

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. Mantaj J., Jackson P.J.M., Rahman K.M., Thurston D.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *56*, 462–488. doi 10.1002/anie.201510610
2. Antonow D., Thurston D.E. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 2815–2864. doi 10.1021/cr100120f
3. Sakaine G., Ture A., Pedroni J., Smits G. *Med. Res. Rev.* **2021**, *42*, 5–55. doi 10.1002/med.21803
4. Toriyama K., Takano N., Kokuba H., Kazama H., Moriya S., Hiramoto M., Abe S., Miyazawa K. *Cancer Sci.* **2021**, *112*, 3324–3337. doi 10.1111/cas.14992
5. *Glycochemical synthesis: strategies and applications*. Ed. S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. **2016**. doi 10.1002/9781119006435.ch16
6. *Nanobiomaterials in cancer therapy: applications of nanobiomaterials*, Ed. A. Grumezescu. Kidlington, Oxford, OX5, Elsevier Science Publishing Co Inc., **2016**. doi 10.1016/B978-0-323-42863-7.00002-5
7. Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Наследов Д.Г., Лагода И.В., Якиманский А.В. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 639–642 [Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Nasledov D., Lagoda I.V., Yakimansky A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 844–846]. doi 10.1134/S1070363219040339
8. Ershov A.Y., Lagoda I.V., Vasileva M.Y., Yakimovich S.I., Chernitsa B.V., Kuleshova L.Y., Pavlova L.V. Yakimansky A.V. *Open Acc. Lib. J.* **2017**, *4*, e3584. doi 10.4236/oalib.1103584.
9. Sinkkonen J., Ovcharenko V., Zelenin K.N., Bezhan I.P., Chakchir B.A., Al-Assar F., Pihlaja K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *20*, 3447–3454. doi 10.1002/1099-0690(200210)2002:20<3447::AID-EJOC3447>3.0.CO;2-L
10. Katz L., Karger L.S., Schroeder W. Cohen M.S. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1380–1402. doi 10.1021/jo50016a019

A Simple Method for the Synthesis of Pyrazolo[1,2-*c*]benzo-1,3,4-thiadiazepine Derivatives Based on Formaldehyde, Acrolein, and 2-Mercaptobenzoic Acid Hydrazide

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

^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 15, 2023; revised October 12, 2024; accepted October 14, 2024

Based on 2-mercaptobenzoic acid hydrazide and commercially available formaldehyde and acrolein, a two-step method for the synthesis of a previously unknown 1-hydroxy-2,3-dihydropyrazolo[1,2-*c*]benzo-1,3,4-thiadiazepin-11(5*H*)-one, as a compound with a targeted antitumor effect, as well as a promising bioactive co-ligand for obtaining of gold glyco-nanoparticles for the biomedical purposes was developed.

Keywords: 2-mercaptobenzoyl hydrazine, benzo-1,3,4-thiadiazepin-5(2*H*)-one, 2,3-dihydropyrazolo[1,2-*c*]benzo-1,3,4-thiadiazepin-11(5*H*)-one, target delivery