

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.455.522:546.59

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССА ANRORC ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНОГО 5-УРЕИДО-2-ПИРАЗОЛИНА КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ЛИГАНДА 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, 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 22.12.2023 г.

После доработки 11.01.2024 г.

Принята к публикации 13.01.2024 г.

Взаимодействие 1-фенил-4,6-диметилпиримидин-2(1*H*)-она с гидразидом 4-меркаптомасляной кислоты протекает по механизму ANRORC (Addition of the Nucleophile–Ring Opening–Ring Closure) и приводит к образованию с выходом 60% 1-(4-меркаптобутироил)-3,5-диметил-5-(3-фенилкарбамоиламино)-2-пиразолина — перспективного солиганда для получения гликонаночастиц золота биомедицинского назначения.

Ключевые слова: 5-уреидо-2-пиразолины, ANRORC-процесс, биолиганды

DOI: 10.31857/S0514749224100112, **EDN:** QKYXDQ

Направленный транспорт физиологически активного вещества в определенную ткань или клетку живого организма является важной задачей молекулярной биологии. Избирательными средствами такой доставки могут выступать гликонаночастицы золота с входящим в их состав лекарственным препаратом, взятым в качестве солиганда [1, 2].

Из числа таких солигандов особое место занимают производные 5-уреидо-2-пиразолинов, проявившие высокую активность в отношении ряда злокачественных новообразований и представляющие интерес при разработке новых противоопухолевых препаратов [3, 4]. Однако широкое практическое применение

пиразолсодержащих препаратов в клинической практике ограничено их плохой переносимостью, обусловленной воздействием на здоровые клетки организма: угнетением кроветворения, нарушением функций печени, почек и др. [5].

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

Одним из способов снижения токсичности и, тем самым, уменьшения выраженности побочных эффектов пиразолсодержащих пре-

паратов может являться их включение в состав гликонаночастиц благородных металлов (Ag или Au) в качестве солиганда [6]. Данные объекты, благодаря разветвленной сети углеводных фрагментов, обладают повышенным сродством к природным гликопротеиновым молекулам — клеточным рецепторам (лектинам), что обеспечивает целевую доставку лекарственного вещества, иммобилизованного на их поверхности.

Мы нашли, что взаимодействие 1-фенил-4,6-диметилпиримидин-2(1*H*)-она (**1**) с гидразидом 4-меркаптомасляной кислоты проходит после выдерживании исходных соединений в молярном соотношении 1:2 в MeOH в течение 3 сут. при 25°C в присутствии каталитических количеств NaOH и приводит к образованию целевого продукта **2** с выходом 60% (схема).

Циклическое пиразолиновое строение соединения **2** (изомерная форма **2C**) не вызывает сомнений, что следует из совокупности спектральных данных: присутствия типичной АВ-системы при 2.78–3.36 м.д. в спектре ЯМР ¹H, обусловленной диастереотопией протонов Н⁴, а также сигналов атомов углерода пиразолинового цикла при 49.98 м.д. (С⁴), 74.67 м.д. (С⁵) и 157.49 м.д. (С³) в спектре ЯМР ¹³C.

В полном соответствии с предлагаемым пиразолиновым строением соединения **2** нахо-

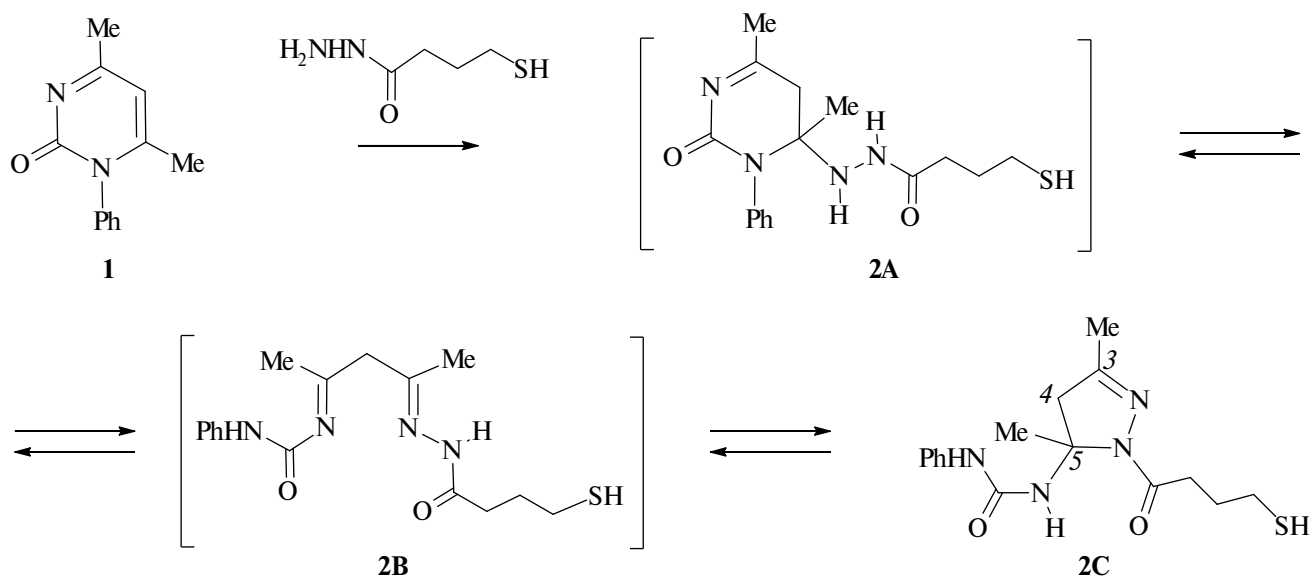
дятся спектральные характеристики исследованной нами ранее серии 5-арилуреидо-1-ацетил-2-пиразолинов — продуктов конденсации 1-арил-3,5-диметилпиримидин-2(1*H*)-онов с ацетилгидразином [7, 8].

Механизм реакции, известный в литературе как процесс ANRORC (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure — присоединение нуклеофила, раскрытие и закрытие цикла) [7–10], включает первоначальное присоединение гидразида к атому С⁶ пиримидинового цикла, его последующее раскрытие и повторную циклизацию за счет внутримолекулярного нуклеофильного присоединения атома азота гидразонного фрагмента по полярной связи С=N промежуточной линейной структуры **2B**.

Целевой продукт **2** может представлять интерес в качестве биологически активного лиганда для получения пиразолинсодержащих гликонаночастиц золота — перспективных средств адресной доставки при диагностике и лечении онкологических заболеваний [6].

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AV-400 (США) при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно. Контроль за протеканием реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–ацетон, 4:1.

Схема



1-Фенил-4,6-диметилпиримидин-2(1*H*)-он (**1**) и гидразид 4-меркаптомасляной кислоты были получены по методикам из литературы [11, 12].

3,5-Диметил-1-(4-меркаптобутироил)-5-(3-фенилкарбамоиламино)-2-пиразолин (2). Смесь 1.00 г (5 ммоль) соединения **1**, 1.34 г (10 ммоль) гидразида 4-меркаптомасляной кислоты и 0.40 г (10 ммоль) NaOH в 10 мл MeOH и 5 мл H₂O выдерживали при 25°C в течение 3 сут. После удаления растворителя при пониженном давлении прибавляли 20 мл H₂O и смесь нейтрализовали 10%-ным раствором HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 1.03 г (60%), т.пл. 72–74°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 1.67 с (3H, CH₃C⁵), 1.89 м (2H, CH₂), 1.94 с (3H, CH₃C³), 2.11 м (2H, CH₂), 2.56 т (2H, J 7 Гц, CH₂S), 2.78 д.д (1H, H⁴, J_{AB} 18.5 Гц), 3.36 д.д (1H, H⁴, J_{AB} 18.5 Гц), 6.41 уш.с (1H, NH), 7.18–7.52 м (5H, Ar), 8.70 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 15.78 (CH₃C³), 24.81 (CH₂), 26.20 (CH₃C⁵), 32.29 (CH₂), 37.31 (CH₂), 49.98 (C⁴), 74.67 (C⁵), 117.63, 121.30, 127.83, 138.88 (Ar), 153.91 (C=O), 157.49 (C³), 175.23 (C=O). Найдено, %: C 57.51; H 6.57; N 16.70. C₁₆H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 57.46; H 6.63; N 16.75.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используя процесс ANRORC синтезирован замещенный 5-уреидо-2-пиразолин — потенциальный биологически активный лиганд для получения гликонаночастиц благородных металлов, представляющих интерес перспективных средств противоопухолевой терапии.

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

- Glycochemical synthesis: strategies and applications. Ed. S.-C. Hung, M. M. L. Zulueta. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. **2016**. doi 10.1002/978 1119006435.ch16
- Mu W., Chu Q., Liu Y., Zhang N. *Nano-Micro Lett.* **2020**, *12*, e142. doi 10.1007/s40820-020-00482-6
- Boije af Gennäs G., Mologni L., Ahmed S., Rajaratnam M., Marin O., Lindholm N., Viltadi M., Gambacorti-Passerini C., Scapozza L., Yli-Kauhaluoma J. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *6*, 1680–1692. doi 10.1002/cmdc.2011 00168
- Matiadis D., Sagnou M. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, e5507. doi 10.3390/ijms21155507
- 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
- Jazayeri M.H., Amani H., Pourfatollah A.A., Avan A., Ferns G.A., Pazoki-Toroudi H. *Cancer Gene Ther.* **2016**, *23*, 365–369. doi 10.1038/cgt.2016.42
- Ershov A.Y., Koshmina N.V. *Arkivoc*, **2000**, *vi*, 917–922. doi 10.3998/ark.5550190.0001.609
- Ершов А.Ю., Гиндин В.А., Грибанов А.В. *ЖОрХ.* **1997**, *33*, 438–441. [Ershov A.Y., Gindin V.V., Griбанov A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 388–391]. https://www.pleiades.online/abstract/orgchem/97/orgchem0388_abstract.pdf
- van der Plas H.C. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *74*, 87–151. doi 10.1016/S0065-2725(08)60810-7
- Цаплин Г.В., Попков С.В. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 6–22. [Tsaplin G.V., Popkov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1–14.] doi 10.1134/S1070428022010018
- Kashima C., Katoh A., Yokota Y., Omote Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2516–2519. doi 10.1248/cpb.29.2516
- von Delius M., Geertsema E.M., Leigh D.A. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 96–101. doi 10.1038/nchem.481.

Application of the ANRORC-Process for the Directional Synthesis of 5-Ureido-2-Pyrazolines as a Biologically Active Co-Ligand of Gold Glyconanoparticles

A. Y. Ershov^a, A. A. Martynenkov^{a, *}, I. V. Lagoda^b, 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 December 22, 2023; revised January 11, 2024; accepted January 13, 2024

Interaction of 1-phenyl-4,6-dimethylpyrimidine-2(1*H*)-one with 4-mercaptopbuturic acid hydrazide proceeds as ANRORC (Addition of the Nucleophile—Ring Opening—Ring Closure) process and gives in the formation with 60% yield of 1-(4-mercaptopbutanoyl)-3,5-dimethyl-5-(3-phenylcarbamoylamino)-2-pyrazoline as promising co-ligand for the preparation of gold glyconanoparticles for biomedical purposes.

Keywords: 5-ureido-2-pyrazolines, bioligands, ANRORC-process