

УДК 547.455.522:546.59

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ КНОРРА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЛИГАНДОВ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

© 2023 г. А. Ю. Ершов<sup>а, \*</sup>, А. А. Мартыненко<sup>а</sup>, И. В. Лагода<sup>б</sup>, А. А. Батыренко<sup>б</sup>

<sup>а</sup> ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений РАН», 199004, Санкт-Петербург, Большой просп. В.О., 31

<sup>б</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны РФ, 195043, Санкт-Петербург, Лесопарковая ул., 4

\*e-mail: ershov305@mail.ru

Поступила в редакцию 11.01.2023 г.

После доработки 24.01.2023 г.

Принята к публикации 27.01.2023 г.

На основе реакции ацетилацетона с гидразидами 6-меркаптогексановой, 11-меркаптоундекановой кислот разработан метод синтеза неизвестных ранее 1-(ω-меркаптоацил)-3,5-диметилпиразолов – перспективных солигандов для получения гликонаночастиц золота биомедицинского назначения.

**Ключевые слова:** тиолированные гидразиды, реакция Кнорра, пиразолы

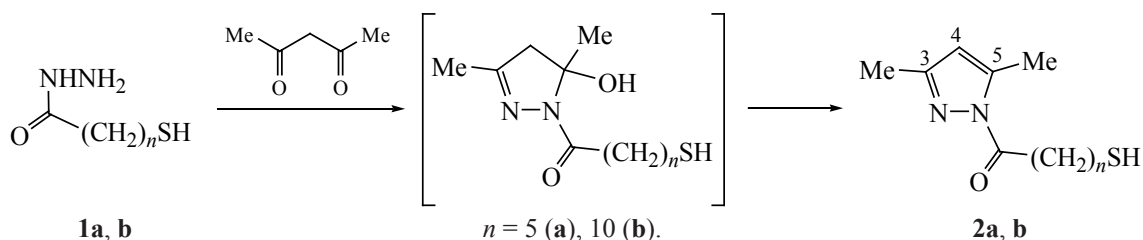
**DOI:** 10.31857/S0514749223110101, **EDN:** NCKVEC

За последние 10–15 лет в биомедицинской литературе наблюдается повышенный интерес к производным пиразола как потенциальным лекарственным препаратам при лечении некоторых онкологических заболеваний. Данный класс азотсодержащих гетероциклических соединений ингибирует ряд важных ферментативных систем, участвующих в формировании и росте опухолевых тканей: бета-трансформирующий ростовой фактор, циклинзависимую киназу, фактор роста

фибробластов, цитохром Р450-ароматазу и др. [1–4].

Между тем широкое практическое применение пиразолсодержащих препаратов в медицинской практике ограничено их плохой переносимостью, обусловленной воздействием на здоровые клетки организма, в частности, угнетением кроветворения, нарушением функций печени, почек и др. [5].

Схема 1



Одним из способов снижения токсичности и, тем самым, улучшения переносимости пиразолсодержащих препаратов 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.

Для синтеза производных пиразола мы использовали известную реакцию Кнорра – взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с замещенными гидразинами [7]. Так, реакция гидразидов 6-меркаптогексановой и 11-меркаптоундекановой кислот **1a**, **b** с ацетилацетоном (схема 1) проходит после выдерживания исходных реагентов в течение 15–20 ч при 25°C в метанольном растворе в присутствии каталитических количеств HCl и приводит к образованию 1-(ω-меркаптоацил)-3,5-диметилпиразолов **2a**, **b** с выходами 65–85%.

Соединения **2a**, **b** характеризуются синглетным сигналом винильного протона H<sup>4</sup> при 6.10 м.д. в спектре ЯМР <sup>1</sup>H и сигналами атомов углерода пиразольного цикла при 111 (C<sup>4</sup>), 143 (C<sup>5</sup>) и 151 (C<sup>3</sup>) м.д. в спектре ЯМР <sup>13</sup>C.

**1-(ω-Меркаптоацил)-3,5-диметилпиразолы 2a, b** (общая методика). Выдерживают 10 ммоль гидразида **1a**, **b**, 1.35 г (13.5 ммоль) ацетилацетона в 20 мл MeOH с добавлением нескольких капель 15% HCl при 25°C в течение 10 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток очищают на колонке с силикагелем L 100/150. Элюент бензол–Me<sub>2</sub>CO, 6:1.

**1-(6-Меркаптогексаноил)-3,5-диметилпиразол (2a)**. Выход 1.92 г (85%). Вязкая маслянистая жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.40–1.43 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.58–1.62 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.16 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.44–2.46 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.45 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 т (1H, SH, *J* 7.5 Гц), 3.02 т (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* 7.5 Гц), 6.13 с (1H, H<sup>4</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 13.48 (CH<sub>3</sub>), 14.16 (CH<sub>3</sub>), 23.42 (CH<sub>2</sub>), 23.69 (CH<sub>2</sub>), 27.69 (CH<sub>2</sub>), 33.23 (CH<sub>2</sub>), 34.45 (CH<sub>2</sub>), 111.06 (C<sup>4</sup>), 143.13 (C<sup>5</sup>), 151.13 (C<sup>3</sup>), 173.31 (C=O). Найдено, %: C 58.43; H 7.96; N 12.30. C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 58.37; H 8.02; N 12.38.

**1-(11-Меркаптоундеcanoил)-3,5-диметилпиразол (2b)**. Выход 1.93 г (65%), т.пл. 47–50°C (гексан–бензол, 4:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.25–1.28 м (8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.30–1.35 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.55–1.57 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.60–1.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.67 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.21 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.00 т (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* 7.0 Гц), 6.12 с (1H, H<sup>4</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 13.47 (CH<sub>3</sub>), 14.16 (CH<sub>3</sub>), 23.84 (CH<sub>2</sub>), 27.86 (CH<sub>2</sub>), 28.68 (CH<sub>2</sub>), 28.89 (2CH<sub>2</sub>), 28.91 (2CH<sub>2</sub>), 29.01 (2CH<sub>2</sub>), 33.56 (CH<sub>2</sub>), 111.03 (C<sup>4</sup>), 143.08 (C<sup>5</sup>), 151.06 (C<sup>3</sup>), 173.37 (C=O). Найдено, %: C 64.78; H 9.56; N 9.50. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 64.82; H 9.52; N 9.45.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C снимали на спектрометре Bruker AC-400 (Германия) (400 и 100 МГц соответственно). Гидразида 6-меркаптогексановой **1a** и 11-меркаптоундекановой **1b** кислот были получены по методикам [9, 10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определены методы синтеза и изучено строение неизвестных ранее 1-(ω-меркаптоацил)-3,5-диметилпиразолов. Данные соединения могут представлять интерес в качестве биоактивных солигандов для получения пиразолсодержащих гликонаночастиц золота – перспективных средств целевой доставки, диагностики и лечения ряда онкологических заболеваний [8].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ling L.E., Lee W.-C. *Curr. Pharm. Biotech.* **2011**, *12*, 2190–2202. doi 10.2174/138920111798808257
- Rostami H., Shiri L., Khani Z. *Tetrahedron.* **2022**, *110*, 132688. doi 10.1016/j.tet.2022.132688
- Федянин М.Ю., Хмелькова Д.Н., Серебрянская Т.С., Никольская Т.А., Тюляндин С.А. *Усп. Молекул. Онкол.* **2015**, *2*, 027–038. [Fedyanin M.Yu., Khmelkova D.N., Serebriyskaya T.S., Nikolskaya T.A., Tyulyandin S.A. *Adv. Mol. Oncol.* **2015**, *2*, 027–032.] doi 10.17650/2313-805X.2015.2.1.027–038
- Banday A.H., Saeed B.A., Al-Masoudi N.A. *Anti-Cancer Agen. Med. Chem.* **2021**, *21*, 1671–1679. doi 10.2174/1871520620999201124213655

5. 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
6. Adak A.K., Yu C.-C., Lin C.-C. *Glycochemical Synthesis: Strategies and Applications*. Eds. S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken: John Wiley & Sons Inc. **2016**. doi 10.1002/9781119006435.ch16
7. Knorr L. *Ber.* **1883**, *16*, 2597–2599. doi 10.1002/cber.188301602194.
8. 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
9. 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., Martynenkov 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*, 1459–1464.] doi 10.1134/S1070363221090188
10. Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Lagoda I.V., Kopanitsa M.A., Yakimansky A.V. *ChemistrySelect.* **2019**, *44*, 12938–12941. doi 10.1002/slct.201902942

## Application of the Knorr Reaction for the Directional Synthesis of Pyrazole Derivative as a Biologically Active Co-Ligandes of Gold Glyco-Nanoparticles

A. Y. Ershov<sup>a, \*</sup>, A. A. Martynenkov<sup>a</sup>, I. V. Lagoda<sup>b</sup>, and A. A. Batyrenko<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Macromolecular Compounds of Russian Academy of Sciences,  
Bolshoy prosp., 31, St. Petersburg, 199004 Russia

<sup>b</sup> State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation,  
ul. Lesoparkovaya, 4, St. Petersburg, 195043 Russia

\*e-mail: ershov305@mail.ru

Received January 11, 2023; revised January 24, 2023; accepted January 27, 2023

Based on the reaction of acetylacetone with 6-mercaptohexanoic and 11-mercaptoundecanoic acid hydrazides, a method was developed for the synthesis of previously unknown 1-( $\omega$ -mercaptoacyl)-3,5-dimethylpyrazole as promising co-ligand for the preparation of gold glyco-nanoparticles for biomedical purposes.

**Keywords:** thiolated hydrazide, Knorr reaction, pyrazoles