

УДК 547.455.522:546.59

## РЕАКЦИЯ ПРОИЗВОДНОГО ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2(1*H*)-ТИОНА С ТИОЛСОДЕРЖАЩИМИ ГИДРАЗИДАМИ КАК МЕТОД СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЛИГАНДОВ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА

© 2024 г. А. Ю. Ершов<sup>a,\*</sup>, И. В. Лагода<sup>b</sup>, А. А. Мартыненко<sup>a</sup>, А. А. Батыренко<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Институт высокомолекулярных соединений РАН, Россия, 199004 Санкт-Петербург,  
В.О., Большой просп., 31

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

\*e-mail: ershov305@mail.ru

Поступила в редакцию 14.03.2023 г.

После доработки 26.03.2023 г.

Принята к публикации 28.03.2023 г.

Взаимодействие 4-гидрокси-1-фенил-6-метилтетрагидропиримидин-2(1*H*)-тиона с гидразидами 6-меркаптогексановой и липоевой (тиоктовой) кислот с выходами 60–75% приводит к образованию 4-[(ω-меркаптоацил)гидразино]-1-фенил-6-метилтетрагидропиримидин-2(1*H*)-тионов — перспективных солигандов для получения гликонаночастиц золота биомедицинского назначения.

**Ключевые слова:** 4-[(ω-(меркаптоацил)гидразино)-1-фенил-6-метилтетрагидропиримидин-2(1*H*)-тионы, биолиганды, гликонаночастицы золота, адресная доставка

**DOI:** 10.31857/S0514749224020041, **EDN:** EKGZQO

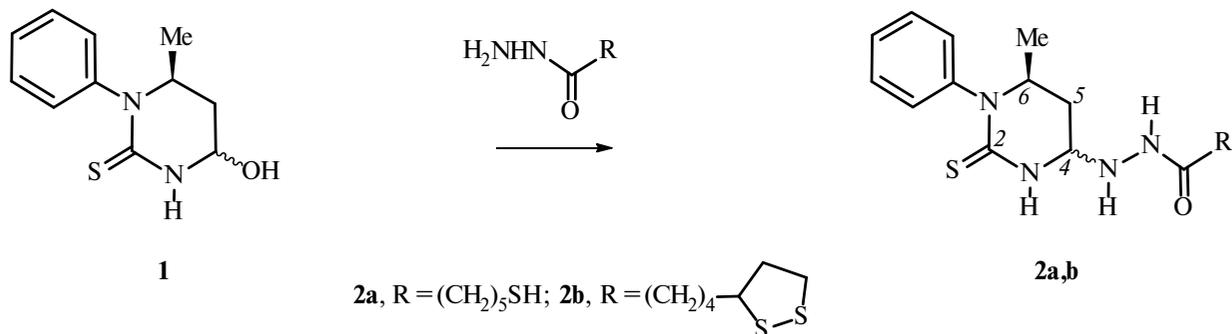
Тетрагидропиримидин-2(1*H*)-тионы — продукты взаимодействия непредельных карбонильных соединений с производными тиомочевин — успешно находят свое применение в онкологии при разработке современных противоопухолевых препаратов [1].

Биологическая активность таких препаратов должна существенно возрасти при условии их адресной доставки в пораженный орган или ткань живого организма. Одним из способов доставки может являться иммобилизация производных пиримидин-2(1*H*)-тиона на поверхности наночастицы в качестве солиганда [2]. Данные супрамолекулярные объекты способны моделировать естественную клеточную поверхность и избирательно

вступать в комплементарное взаимодействие с поверхностными клеточными рецепторами (лектинами), что обеспечивает целевую доставку лекарственного вещества, иммобилизованного на их поверхности [3–5].

Мы обнаружили, что взаимодействие 4-гидрокси-1-фенил-6-метилтетрагидропиримидин-2(1*H*)-тиона **1** с гидразидами 6-меркаптогексановой и липоевой (тиоктовой) кислот проходит после непродолжительного кипячения эквимольных количеств исходных соединений в MeOH в присутствии каталитических количеств AcOH и приводит к образованию целевых продуктов **2a,b** с выходами 60–75% (схема).

## Схема



Циклическое пиримидиновое строение соединений **2a,b** не вызывает сомнений, о чем можно судить на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. Характерным спектральным признаком пиримидинового строения соединений **2a,b** в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C является заметное сильнополюное смещение сигнала атома углерода C<sup>4</sup> – 64.80 м.д. (N–C–N-окружение) по сравнению с аналогичным сигналом атома углерода исходного соединения **1** – 70.57 м.д. (N–C–O-окружение) [6].

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C снимали на спектрометре Bruker AC-400 (400 и 100 МГц соответственно). Соединение **1** получено по известной методике [6].

**4-[(6-Меркаптогексаноил)гидразино]-1-фенил-6-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-тион 2a.** Выход: 60%, т.пл. 74–76°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.01 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.5 Гц), 1.35 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.50 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.59 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.99 м (1H, H<sup>5</sup>), 2.01 т (1H, SH, *J* 7.0 Гц), 2.14 м (1H, H<sup>5</sup>), 2.27 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.48 к (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* 7.0 Гц), 3.83 м (1H, H<sup>6</sup>), 4.33 м (1H, H<sup>4</sup>), 5.57 уш.с (1H, NH), 7.14–7.36 м (5H, Ar), 8.26 уш.с (1H, NH), 9.42 уш.с (1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м.д.: 19.49 (CH<sub>3</sub>), 24.77 (CH<sub>2</sub>), 24.89 (CH<sub>2</sub>), 27.39 (CH<sub>2</sub>), 31.60 (CH<sub>2</sub>), 33.36 (CH<sub>2</sub>), 37.80 (C<sup>5</sup>), 52.70 (C<sup>6</sup>), 64.79 (C<sup>4</sup>), 126.82, 128.55, 129.15, 144.62 (Ar), 172.94 (C=O), 177.36 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: C 55.67; H 7.21; N 15.35. C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.70, H 7.15, N 15.29.

**4-[(1,2-Дитиолан-3-пентаноил)гидразино]-1-фенил-6-метилтетрагидропиримидин-2(1H)-тион 2b.** Выход: 75%, т.пл. 173–175°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.02 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.5 Гц), 1.39 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.56–1.67 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.89 м (1H, H<sup>5</sup>), 2.09 м (1H, H<sup>5</sup>), 2.12 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.39 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.12 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.62 м (1H, CH), 3.93 м

(1H, H<sup>6</sup>), 4.33 м (1H, H<sup>4</sup>), 5.58 уш.с (1H, NH), 7.14–7.38 м (5H, Ar), 8.25 уш.с (1H, NH), 9.43 уш.с (1H, NHCO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м.д.: 19.48 (CH<sub>3</sub>), 24.91 (CH<sub>2</sub>), 28.24 (CH<sub>2</sub>), 33.27 (CH<sub>2</sub>), 34.15 (CH<sub>2</sub>), 38.97 (C<sup>5</sup>), 40.01 (CH<sub>2</sub>), 52.34 (C<sup>6</sup>), 56.20 (CH), 64.81 (C<sup>4</sup>), 126.80, 128.54, 129.14, 144.61 (Ar), 172.93 (C=O), 177.34 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: C 53.69; H 6.71; N 13.23. C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 53.74; H 6.65; N 13.19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целевые соединения **2a,b** могут представлять интерес в качестве биоактивных солигандов для получения гликонаночастиц золота — перспективных средств адресной доставки, диагностики и лечения ряда онкологических заболеваний, содержащих в своем составе пиримидиновые фрагменты [2–5].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sanchez-Sancho F., Escolano M., Gavina D., Csaky A.G., Sanchez-Rosello M., Diaz-Oltra S., del Pozo C. *Pharmaceuticals*. **2022**, *15*, 948. doi 10.3390/ph15080948

- Amina S.J., Guo B. *Inter. J. Nanomed.* **2020**, *15*, 9823–9857. doi 10.2147/ijn.s279094
- Nanobiomaterials in Cancer Therapy: Applications of Nanobiomaterials*. Ed. A.M. Grumezescu. Amsterdam, Boston et al.: William Andrew, Elsevier, **7**, **2016**. doi 10.1016/B978-0-323-42863-7.00002-5
- Engineered Carbohydrate-Based Materials for Biomedical Applications: Polymers, Surfaces, Dendrimers, Nanoparticles, and Hydrogels*. Ed. R. Narain. New Jersey: John Wiley & Sons, **2011**. doi 10.1002/9780470944 349.ch6
- 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. Yu., Martynenkov A.A., Lagoda I.V., Batyrenko A.A., Drachev I.S., Yakunchikova E.A., Fedoros E.I., Kругlov S.S., Kopanitsa M.A., Yakimansky A.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 850–859.] doi 10.1134/S1070363222050140
- Алексеев В.В., Якимович С.И., Зерова И.В., Егорова М.Б., Синкконен Я. *ХТС*. **2014**, *10*, 1606–1617. [Alekseyev V.V., Yakimovich S.I., Zerova I.V., Egorova M.B., Sinkkonen J. *Chem. Heterocycl. Com.* **2014**, *49*, 1490–1499.] doi 10.1007/s10593-014-1400-z

## Reaction of Tetrahydropyrimidine-2(1H)-thione Derivatives with Thiolated Acid Hydrazides as a Method of Synthesis of Biologically Active Ligands of Gold Glyco-Nanoparticles

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

<sup>a</sup> Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Bolshoi pr., 31, St. Petersburg, 199004 Russia

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

Received March 14, 2023; revised March 26, 2023; accepted March 28, 2023

\*e-mail: ershov305@mail.ru

The reaction of 4-hydroxy-1-phenyl-6-methyltetrahydropyrimidine-2(1H)-thione with 6-mercaptohexanoic and lipoic (thioctic) acids hydrazides in yields of 60–75% to form 4-[ $\omega$ -(mercaptoacyl)hydrazino]-tetrahydropyrimidine-2(1H)-thiones as a promising co-ligands for the preparation of gold glyco-nanoparticles for biomedical purposes.

**Keywords:** 4-[ $\omega$ -(mercaptoacyl)hydrazino]tetrahydropyrimidine-2(1H)-thiones, bio-ligands, gold glyco-nanoparticles, targeted delivery