

СИНТЕЗ 6-МЕРКАПТОГЕКСАНОИЛГИДРАЗОНОВ МОНО- И ДИСАХАРИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

© 2020 г. А. Ю. Ершов^{a,*}, А. А. Мартыненко^a, И. В. Лагода^b, А. В. Якиманский^{a,c}

^a Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
Большой пр. 31, Санкт-Петербург, 199004 Россия

^b Научно-исследовательский испытательный центр (медико-биологической защиты)
Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, 195043 Россия

^c Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: ershov305@mail.ru

Поступило в Редакцию 22 июня 2020 г.

После доработки 22 июня 2020 г.

Принято к печати 9 июля 2020 г.

Методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C изучено строение неизвестных ранее продуктов конденсации серии альдоз (L-фукозы, L-рамнозы, D-маннозы, D-галактозы, D-глюкозы, N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-D-маннозамина, D-лактозы и D-мальтозы) с гидразидом 6-меркаптогексановой кислоты – перспективных гликолигандов наночастиц благородных металлов. Показано, что производные L-фукозы, L-рамнозы, D-маннозы, D-галактозы и N-ацетил-D-маннозамина находятся в растворе в ДМСО- d_6 в виде таутомерной смеси открытой гидразонной и циклической пиранозной форм. Линейная гидразонная форма представлена набором Z',E'-конформационных изомеров, отличающихся расположением заместителей относительно амидной связи C–N, в сопоставимых количествах. Продукты конденсации, полученные на основе D-глюкозы, N-ацетил-D-глюкозамина, D-лактозы и D-мальтозы в кристаллическом состоянии и в растворах в ДМСО- d_6 имеют исключительно циклическое пиранозное строение, представленное α,β -конфигурационными изомерами. Аналогичный переход в пиранозную форму наблюдается в растворах всех исследуемых соединений в D_2O .

Ключевые слова: тиолсодержащие моно- и дисахариды, кольчато-цепная таутомерия

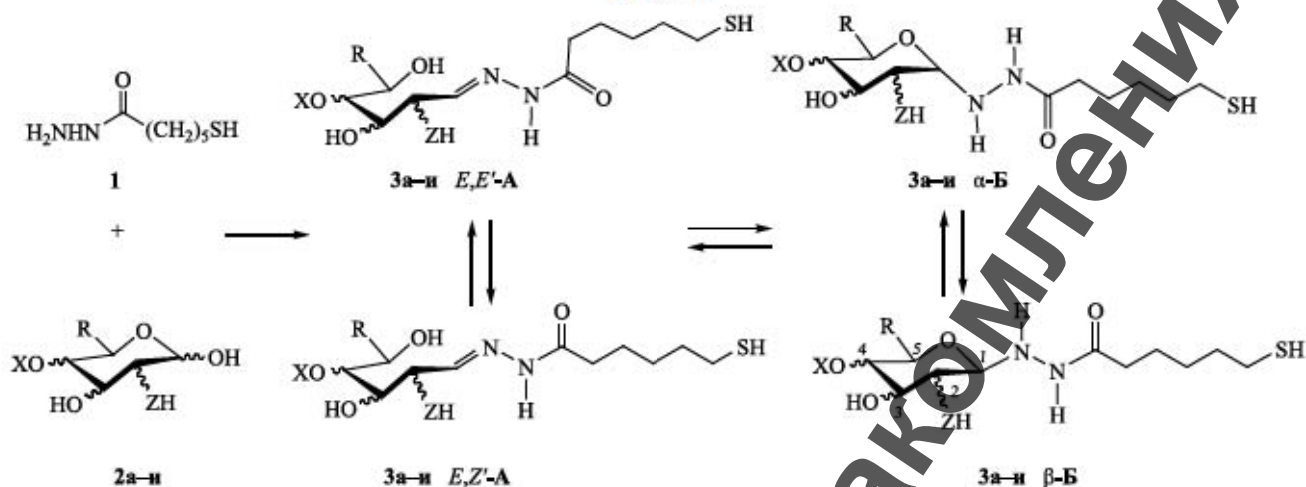
DOI: 10.31857/S0044460X2010008X

Тиолированные сахара интенсивно развивающийся класс углеводов, нашедший в последнее время применение в качестве лигандов в синтезе гликонаночастиц благородных металлов. Благодаря разветвленной сети углеводных фрагментов, гликонаночастицы моделируют естественную клеточную поверхность и обладают высоким сродством к природным гликопротеиновым молекулам (лектинам), а наличие в их составе металлического ядра, придает им уникальные оптические свойства [1–14]. Действительно, гликонаночастицы Ag и Au используются в качестве иммунохимических

маркеров и биосенсоров [3–5], активно применяются при диагностике и лечении онкологических заболеваний [1, 6–13], обладают бактерицидными и противовирусными свойствами [14].

Ранее нами был предложен простой метод синтеза гликонаночастиц Ag и Au на основе продуктов конденсации гидразидов тиогликолевой, 3-меркаптопропионовой и 2-меркаптобензойной кислот с серией моно- и дисахаридов, а также показана высокая антивирусная и антимикробная активность полученных конъюгатов [15–20]. Развивая разработанную «гидразидную технологию» син-

Схема 1.



R = CH₃, X = H, Z = O, L-фукоза (а), L-рамноза (б), R = CH₂OH, D-манноза (в), D-галактоза (г), D-глюкоза (д), Z = NCOCH₃, N-ацетил-D-глюкозамин (е), N-ацетил-D-маннозамин (ж), X = C₆H₁₁O₅, D-лактоза (з), D-мальтоза (и).

теза тиолированных сахаров и гликонаночастиц благородных металлов на их основе, мы изучили возможности получения тиолированных гликолигандов на примере продуктов конденсации гидразида 6-меркаптогексановой кислоты с серией природных моно- и дисахаридов (схема 1).

Исходный гидразид 1 был получен с выходом 85% по известной методике [19]; его физико-химические и спектральные характеристики полностью соответствовали литературным данным. 6-Меркаптогексаноилгидразоны альдоз 3a-и образуются с выходом 60–85% при кипячении эквимольных количеств исходных реагентов 1 и 2a-и в метаноле или водно-метанольном растворе в течение 5 ч.

6-Меркаптогексаноилгидразоны 3a-и представляют собой потенциальные таутомерные системы, способные существовать в виде линейной гидразонной формы А и/или циклической пиранозной формы Б. Относительная интенсивность сигналов, приписываемых формам А и Б в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C, изменялась со временем; через 48 ч эти изменения прекращались, указывая на достижение равновесного состояния. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений 3a-и, снятых сразу после растворения в ДМСО-*d*₆, интенсивность сигналов, приписываемых пиранозной форме Б, была значительно выше, чем в спектрах, зарегистрированных после установления равновесия А ↔ Б. Это указывает, что в кристаллическом состоянии соединения 3a-и существуют в пиранозной форме

Б, а в растворе они частично превращаются в линейную форму А.

Для большинства 6-меркаптогексаноилгидразонов альдоз в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C в ДМСО-*d*₆ наблюдаются два набора резонансных сигналов, отвечающих двум стереоизомерам линейной формы А (см. таблицу). Наблюдаемое удвоение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C исследуемых соединений следует связать с наличием конформационных Z',E' -изомеров линейной формы А, отличающихся расположением заместителей относительно амидной связи C–N. Существование E,Z -конфигурационной изомерии относительно связи C=N нами не рассматривалось, поскольку альдоацилгидразоны имеют преимущественное или полное E -конфигурационное построение относительно этой связи [18, 20]. Отнесение сигналов E,E' - и E,Z' -конформеров линейной формы А основано на известном различии в положении химических сдвигов атомов углерода связей C=N и C=O в спектрах ЯМР ¹³C; сигналы E' -изомера этих групп располагаются в области 145 и 170 м. д., тогда как для Z' -изомера эти сигналы лежат при 150 и 160 м. д. соответственно [20].

Аналогичное удвоение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C для большинства 6-меркаптогексаноилгидразонов альдоз фиксируется и для циклической формы Б (см. таблицу). Наблюдаемое удвоение сигналов обусловлено наличием α,β -конфигурационной изомерии при аномерном атоме

Таутомерный состав соединений 3а–и в различных растворителях (72 ч после растворения)

№	Растворитель	Форма E,E' -А	Форма E,Z' -А	Форма α -Б	Форма β -Б
3а	ДМСО- d_6	15	15	20	50
3б	ДМСО- d_6	25	25	30	20
	D ₂ O	—	—	80	20
3в	ДМСО- d_6	35	30	15	20
	D ₂ O	—	—	10	90
3г	ДМСО- d_6	25	25	10	40
	D ₂ O	—	—	—	100
3д	ДМСО- d_6	—	—	25	75
3е	ДМСО- d_6	—	—	60	40
3ж	ДМСО- d_6	20	20	15	45
	D ₂ O	—	—	—	100
3з	ДМСО- d_6	—	—	30	70
3и	ДМСО- d_6	—	—	20	80

углерода C¹ пиранозной формы. При этом дублетному сигналу H¹, находящемуся в более сильных полях и имеющему большую величину КССВ ($J = 8.0\text{--}9.0$ Гц), следует приписать β -конфигурацию. Сигнал атома H¹ α -конфигурационного изомера обнаруживается в более слабом поле и имеет меньшую величину КССВ ($J = 4.0\text{--}4.5$ Гц). Обратное расположение сигналов обычно наблюдается для атома C¹ в спектрах ЯМР ¹³C: 85–88 м. д. (α -изомер) и 90–95 м. д. (β -изомер).

Продукты конденсации гидразида 6-меркаптогексановой кислоты с D-глюкозой 3д и N-ацетил-D-глюкозамином 3е, а также продукты на основе D-лактозы 3з и D-мальтозы 3и проявляют склонность к нахождению в единственной циклической пиранозной форме А, представленной в растворе в ДМСО- d_6 двумя α,β -конфигурационными изомерами. Аналогичная тенденция к стабилизации пиранозной формы для тиолированных ацилгидразонов дисахаридов была отмечена нами ранее при изучении строения продуктов конденсации D-лактозы и D-мальтозы с гидразидами тиогликолевой, 3-меркаптопропионовой и 11-меркаптоундекановой кислот [17, 18].

Стабилизировать пиранозную форму Б удается и варьированием природы используемого растворителя. Так, судя по данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, переход от апротонного полярного ДМСО- d_6 к раствору в D₂O полностью смещает равновесие А $\rightleftharpoons$ Б в сторону циклического таутомера (см. таблицу).

6-Меркаптогексаноилгидразоны 3а–и оказались стабильными к гидролизу до исходных сое-

динений 1 и 2а–и в нейтральной и слабощелочной среде, что контролировалось съемкой их спектров ЯМР ¹H и ¹³C в растворе в D₂O в течение 4 недель. Однако при добавлении каталитических количеств минеральных кислот такой процесс ускоряется, приводя к смеси исходных компонентов уже через несколько часов. Данное обстоятельство, безусловно, необходимо учитывать при последующем использовании соединений 3а–и в качестве лигандов во взаимодействии с водными растворами коллоидного серебра и золота [21].

Поскольку для продуктов конденсации гидразида 6-меркаптогексановой кислоты с моно- и дисахаридами частичный переход в линейную форму А наблюдается лишь в растворах в ДМСО- d_6 , термин «6-меркаптогексаноилгидразон» для подобных систем носит условный характер.

Таким образом, предложен малостадийный метод синтеза тиолированных моно- и дисахаридов – перспективных лигандов для получения гликонаночастиц серебра и золота. Важно подчеркнуть, что разработанный метод не предполагает предварительной защиты гидроксильных групп исходного углевода, что в значительной степени упрощает синтез тиолсодержащих сахаров и гликонаночастиц благородных металлов на их основе. Это будет являться предметом наших дальнейших исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ полученных соединений проводили на анализаторе Hewlett-Packard 185В. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектроме-

тре Bruker AV-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно. Контроль за протеканием реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках марки Silufol UV-254 в системе бензол–ацетон, 4:1. Таутомерный состав исследуемых соединений определяли интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ^1H . Погрешность измерений составляла $\pm 5\%$.

Гидразид 6-меркаптогексановой кислоты 1 получен по методике [19]. Выход 85%, т. пл. 44–46°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.30 м (2H, CH_2), 1.49 м (4H, 2CH_2), 1.99 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 2.19 т (1H, $J = 7.5$ Гц, SH), 2.44 к (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 4.14 уш. с (2H, NH_2), 8.92 уш. с (1H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 23.79 (CH_2), 24.79 (CH_2), 27.50 (CH_2), 33.21 (CH_2), 33.42 (CH_2), 171.67 (C=O). Найдено, %: С 44.37, Н 8.63, N 17.34. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 44.41, Н 8.70, N 17.27.

Синтез 6-меркаптогексаноилгидразонов альдоз 3а–н. Раствор 1.62 г (10 ммоль) гидразида 6-меркаптогексановой кислоты и 10 ммоль соответствующего моно- или дисахарида в 30 мл MeOH (для соединений 3з, н в смеси 25 мл MeOH и 5 мл H_2O) кипятили в течение 3 ч. После охлаждения белую кристаллическую массу отфильтровывали, сушили в вакууме и хранили в эксикаторе над P_2O_5 .

6-Меркаптогексаноилгидразон L-фруктозы (3а). Выход 85%, т. пл. 183–185°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма E,E' -А (15%), 1.08 д (0.45H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.32 м (0.3H, CH_2), 1.50 м (0.3H, CH_2), 1.59 м (0.3H, CH_2), 2.05 м (0.3H, CH_2), 2.67 т (0.3H, $J = 6.0$ Гц, CH_2S), 7.35 д (0.15H, $J = 5.5$ Гц, $\text{HC}=\text{N}$), 10.82 уш. с (0.15H, NHCO); форма E,Z' -А (15%), 1.08 д (0.45H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.32 м (0.3H, CH_2), 1.50 м (0.3H, CH_2), 1.59 м (0.3H, CH_2), 2.05 м (0.3H, CH_2), 2.67 т (0.3H, $J = 6.0$ Гц, CH_2S), 7.48 д (0.15H, $J = 5.5$ Гц, $\text{HC}=\text{N}$), 10.98 уш. с (0.15H, NHCO); форма α -Б (20%), 1.12 д (0.6H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.32 м (0.4H, CH_2), 1.50 м (0.4H, CH_2), 1.59 м (0.4H, CH_2), 2.05 м (0.4H, CH_2), 2.67 т (0.4H, $J = 6.0$ Гц, CH_2S), 4.92 д (0.2H, $J = 4.0$ Гц, H^1), 9.25 уш. с (0.2H, NHCO); форма β -Б (50%), 1.12 д (1.5H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.32 м (1H, CH_2), 1.50 м (1H, CH_2), 1.59 м (1H, CH_2), 2.05 м (1H, CH_2), 2.67 т (1H, $J = 6.0$ Гц, CH_2S), 3.66 д (0.5H, $J = 8.5$ Гц, H^1), 9.41 уш. с (0.5H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма E,E' -А, 16.70 (CH_3), 23.79 (CH_2), 24.78 (CH_2), 27.67 (2CH_2), 34.01 (CH_2), 65.52 (C^5), 70.35 (C^4), 71.80 (C^2), 72.89 (C^3), 148.85 (C=N), 174.04 (C=O); форма E,Z' -А, 17.01 (CH_3), 23.79 (CH_2), 24.78 (CH_2), 27.67 (2CH_2), 34.01 (CH_2), 65.24 (C^5), 70.35 (C^4), 71.34 (C^2), 72.52 (C^3), 151.80 (C=N), 168.44 (C=O); форма α -Б, 19.85 (CH_3), 24.75 (CH_2), 27.54 (CH_2), 28.58 (2CH_2), 33.34 (CH_2), 67.37 (C^5), 70.04 (C^4), 71.84 (C^2), 72.52 (C^3), 88.41 (C^1), 170.53 (C=O); форма β -Б, 19.88 (CH_3), 24.94 (CH_2), 27.44 (CH_2), 28.42 (2CH_2), 33.13 (CH_2), 67.89 (C^5), 71.38 (C^4), 73.58 (C^3), 74.58 (C^2), 91.56 (C^1), 172.41 (C=O). Найдено, %: С 46.68, Н 7.90, N 9.13. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 46.74, Н 7.84, N 9.08.

м. д.: форма E,E' -А, 16.70 (CH_3), 23.79 (CH_2), 24.78 (CH_2), 27.67 (2CH_2), 34.01 (CH_2), 65.52 (C^5), 70.35 (C^4), 71.80 (C^2), 72.89 (C^3), 148.85 (C=N), 174.04 (C=O); форма E,Z' -А, 17.01 (CH_3), 23.79 (CH_2), 24.78 (CH_2), 27.67 (2CH_2), 34.01 (CH_2), 65.24 (C^5), 70.35 (C^4), 71.34 (C^2), 72.52 (C^3), 151.80 (C=N), 168.44 (C=O); форма α -Б, 19.85 (CH_3), 24.75 (CH_2), 27.54 (CH_2), 28.58 (2CH_2), 33.34 (CH_2), 67.37 (C^5), 70.04 (C^4), 71.84 (C^2), 72.52 (C^3), 88.41 (C^1), 170.53 (C=O); форма β -Б, 19.88 (CH_3), 24.94 (CH_2), 27.44 (CH_2), 28.42 (2CH_2), 33.13 (CH_2), 67.89 (C^5), 71.38 (C^4), 73.58 (C^3), 74.58 (C^2), 91.56 (C^1), 172.41 (C=O). Найдено, %: С 46.68, Н 7.90, N 9.13. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 46.74, Н 7.84, N 9.08.

6-Меркаптогексаноилгидразон L-рамнозы (3б). Выход 70%, т. пл. 103–105°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма E,E' -А (25%), 1.09 д (0.75H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.33 м (0.5H, CH_2), 1.52 м (1H, 2CH_2), 2.01 м (0.5H, CH_2), 2.46 к (0.5H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 7.26 д (0.25H, $J = 6.5$ Гц, $\text{HC}=\text{N}$), 10.83 уш. с (0.25H, NHCO); форма E,Z' -А (25%), 1.09 д (0.75H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.33 м (0.5H, CH_2), 1.52 м (1H, 2CH_2), 2.01 м (0.5H, CH_2), 2.46 к (0.5H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 7.39 д (0.25H, $J = 6.5$ Гц, $\text{HC}=\text{N}$), 11.00 уш. с (0.25H, NHCO); форма α -Б (30%), 1.13 д (0.9H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.33 м (0.6H, CH_2), 1.52 м (1.2H, 2CH_2), 2.01 м (0.6H, CH_2), 2.46 к (0.6H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 5.11 д (0.3H, $J = 5.0$ Гц, H^1), 9.23 уш. с (0.3H, NHCO); форма β -Б (20%), 1.13 д (0.6H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.33 м (0.4H, CH_2), 1.52 м (0.8H, 2CH_2), 2.01 м (0.4H, CH_2), 2.46 к (0.4H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 3.98 д (0.2H, $J = 8.5$ Гц, H^1), 9.14 уш. с (0.2H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма E,E' -А, 18.16 (CH_3), 23.81 (CH_2), 24.57 (CH_2), 27.25 (CH_2), 27.50 (CH_2), 34.02 (CH_2), 68.25 (C^5), 70.68 (C^3), 71.82 (C^2), 73.38 (C^4), 148.52 (C=N), 174.06 (C=O); форма E,Z' -А, 18.16 (CH_3), 23.81 (CH_2), 24.57 (CH_2), 27.25 (CH_2), 27.50 (CH_2), 34.02 (CH_2), 68.25 (C^5), 70.64 (C^3), 72.70 (C^2), 73.42 (C^4), 151.19 (C=N), 168.43 (C=O); форма α -Б, 20.91 (CH_3), 23.70 (CH_2), 24.81 (CH_2), 27.34 (CH_2), 27.65 (CH_2), 33.21 (CH_2), 66.28 (C^5), 69.39 (C^3), 70.73 (C^2), 71.15 (C^4), 89.03 (C^1), 169.80 (C=O); форма β -Б, 20.91 (CH_3), 23.70 (CH_2), 24.81 (CH_2), 27.34 (CH_2), 27.65 (CH_2), 33.21 (CH_2), 66.32 (C^5), 72.19 (C^4), 73.17 (C^2), 74.10 (C^3), 87.95 (C^1), 171.47 (C=O). Найдено, %: С 46.79, Н 7.79, N 9.02. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 46.74, Н 7.84, N 9.08.

6-Меркаптогексаноилгидразон D-маннозы (3в). Выход 75%, т. пл. 125–127°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма *E,E*-А (35%), 1.33 м (0.7H, CH_2), 1.51 м (1.4H, 2CH_2), 2.14 м (0.7H, CH_2), 2.46 т (0.7H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 7.26 д (0.35H, $J = 5.0$ Гц, $\text{HC}=\text{N}$), 10.83 уш. с (0.35H, NHCO); форма *E,Z'*-А (30%), 1.33 м (0.6H, CH_2), 1.51 м (1.2H, 2CH_2), 2.14 м (0.6H, CH_2), 2.46 т (0.6H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 7.39 д (0.3H, $J = 4.5$ Гц, $\text{HC}=\text{N}$), 11.00 уш. с (0.3H, NHCO); форма α -Б (15%), 1.33 м (0.3H, CH_2), 1.51 м (0.6H, 2CH_2), 2.14 м (0.3H, CH_2), 2.46 т (0.3H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 4.92 д (0.35H, $J = 4.0$ Гц, H^1), 9.15 уш. с (0.15H, NHCO); форма β -Б (20%), 1.33 м (0.4H, CH_2), 1.51 м (0.8H, 2CH_2), 2.14 м (0.4H, CH_2), 2.46 т (0.4H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 3.94 д (0.2H, $J = 8.5$ Гц, H^1), 9.07 уш. с (0.2H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма *E,E*-А, 23.82 (CH_2), 24.85 (CH_2), 27.53 (CH_2), 27.69 (CH_2), 32.24 (CH_2), 63.93 (C^6), 69.46 (C^4), 70.42 (C^2), 70.80 (C^3), 71.25 (C^5), 148.59 ($\text{C}=\text{N}$), 174.12 ($\text{C}=\text{O}$); форма *E,Z'*-А, 23.81 (CH_2), 24.60 (CH_2), 27.53 (CH_2), 27.69 (CH_2), 33.55 (CH_2), 63.93 (C^6), 69.50 (C^4), 70.47 (C^2), 70.87 (C^3), 71.30 (C^5), 151.26 ($\text{C}=\text{N}$), 168.50 ($\text{C}=\text{O}$); форма α -Б, 23.72 (CH_2), 24.97 (CH_2), 27.49 (CH_2), 28.47 (CH_2), 33.62 (CH_2), 61.42 (C^6), 67.99 (C^4), 69.12 (C^3), 70.04 (C^2), 73.65 (C^5), 88.07 (C^1), 170.33 ($\text{C}=\text{O}$); форма β -Б, 23.72 (CH_2), 24.82 (CH_2), 27.58 (CH_2), 28.47 (CH_2), 33.42 (CH_2), 62.12 (C^6), 67.70 (C^4), 71.40 (C^2), 74.29 (C^3), 78.26 (C^5), 89.00 (C^1), 170.33 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 44.36, Н 7.51, N 8.58. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 44.43, Н 7.46, N 8.64.

6-Меркаптогексаноилгидразон D-галактозы (3г). Выход 70%, т. пл. 149–151°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма *E,E*-А (25%), 1.32 м (0.5H, CH_2), 1.51 м (1H, 2CH_2), 2.06 м (0.5H, CH_2), 2.45 к (0.5H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 7.35 д (0.25H, $J = 6.0$ Гц, $\text{HC}=\text{N}$), 10.83 уш. с (0.25H, NHCO); форма *E,Z'*-А (25%), 1.32 м (0.5H, CH_2), 1.51 м (1H, 2CH_2), 2.06 м (0.5H, CH_2), 2.45 к (0.5H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 7.49 д (0.25H, $J = 6.0$ Гц, $\text{HC}=\text{N}$), 10.99 уш. с (0.25H, NHCO); форма α -Б (10%), 1.32 м (0.2H, CH_2), 1.51 м (0.4H, 2CH_2), 2.06 м (0.2H, CH_2), 2.45 к (0.1H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 4.42 д (0.1H, $J = 4.5$ Гц, H^1), 9.29 уш. с (0.1H, NHCO); форма β -Б (40%), 1.32 м (0.8H, CH_2), 1.51 м (1.6H, 2CH_2), 2.06 м (0.8H, CH_2), 2.45 к (0.8H, $J = 7.0$ Гц, CH_2S), 3.71 д (0.4H, $J = 8.5$ Гц, H^1), 9.39 уш. с (0.4H, NHCO). Спектр

ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма *E,E*-А, 23.82 (CH_2), 27.49 (CH_2), 27.65 (CH_2), 31.77 (CH_2), 34.05 (CH_2), 60.57 (C^6), 68.34 (C^4), 69.18 (C^2), 69.87 (C^3), 70.70 (C^5), 148.94 ($\text{C}=\text{N}$), 174.14 ($\text{C}=\text{O}$); форма *E,Z'*-А, 23.82 (CH_2), 27.49 (CH_2), 27.65 (CH_2), 31.77 (CH_2), 34.05 (CH_2), 60.57 (C^6), 68.23 (C^4), 69.12 (C^2), 69.90 (C^3), 70.70 (C^5), 151.87 ($\text{C}=\text{N}$), 168.52 ($\text{C}=\text{O}$); форма α -Б, 23.72 (CH_2), 24.61 (CH_2), 25.10 (CH_2), 28.60 (CH_2), 33.34 (CH_2), 63.03 (C^6), 69.59 (C^2), 70.43 (C^3), 70.71 (C^4), 72.26 (C^5), 88.64 (C^1), 171.14 ($\text{C}=\text{O}$); форма β -Б, 23.81 (CH_2), 24.82 (CH_2), 27.45 (CH_2), 28.45 (CH_2), 33.23 (CH_2), 63.19 (C^6), 70.24 (C^4), 72.41 (C^2), 73.51 (C^3), 76.74 (C^5), 91.75 (C^1), 172.40 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 44.40, Н 7.53, N 8.60. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 44.43, Н 7.46, N 8.64.

6-Меркаптогексаноилгидразон D-глюкозы (3д). Выход 75%, т. пл. 88–92°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма α -Б (25%), 1.31 м (0.5H, CH_2), 1.50 м (0.5H, CH_2), 2.06 м (0.5H, CH_2), 2.44 к (0.5H, $J = 7.5$ Гц, CH_2S), 4.28 д (0.25H, $J = 4.5$ Гц, H^1), 9.29 уш. с (0.25H, NHCO); форма β -Б (75%), 1.31 м (1.5H, CH_2), 1.50 м (1.5H, CH_2), 2.06 м (1.5H, CH_2), 2.44 к (1.5H, $J = 7.5$ Гц, CH_2S), 3.71 д (0.75H, $J = 8.5$ Гц, H^1), 9.35 уш. с (0.75H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма α -Б, 23.86 (CH_2), 24.94 (CH_2), 27.47 (CH_2), 28.46 (CH_2), 33.39 (CH_2), 60.95 (C^6), 70.17 (C^4), 71.93 (C^2), 73.64 (C^3), 77.59 (C^5), 88.25 (C^1), 170.60 ($\text{C}=\text{O}$); форма β -Б, 23.82 (CH_2), 24.78 (CH_2), 27.41 (CH_2), 28.41 (CH_2), 33.19 (CH_2), 61.52 (C^6), 70.49 (C^4), 71.02 (C^2), 76.66 (C^3), 78.22 (C^5), 90.91 (C^1), 172.29 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 44.49, Н 7.40, N 8.69. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 44.43, Н 7.46, N 8.64.

6-Меркаптогексаноилгидразон N-ацетил-D-глюкозаминна (3е). Выход 65%, т. пл. 211–213°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма α -Б (60%), 1.31 м (1.2H, CH_2), 1.50 м (2.4H, 2CH_2), 1.81 с (1.8H, CH_3), 2.04 м (1.2H, CH_2), 2.47 к (1.2H, $J = 6.5$ Гц, CH_2S), 4.29 д (0.6H, $J = 4.5$ Гц, H^1), 9.33 уш. с (0.6H, NHCO); форма β -Б (40%): 1.31 м (0.8H, CH_2), 1.50 м (1.6H, 2CH_2), 1.86 с (1.2H, CH_3), 2.04 м (0.8H, CH_2), 2.47 к (0.8H, $J = 6.5$ Гц, CH_2S), 3.71 д (0.4H, $J = 8.5$ Гц, H^1), 9.27 уш. с (0.4H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма α -Б, 22.84 (CH_3), 23.14 (CH_2), 24.87 (CH_2), 27.50 (CH_2), 28.45 (CH_2), 33.22 (CH_2), 54.45 (C^2), 61.30 (C^6), 70.62 (C^4), 71.31 (C^5), 72.20 (C^3), 90.75 (C^1), 169.61

(C=O), 171.05 (C=O); форма β -Б, 23.01 (CH₃), 23.22 (CH₂), 24.92 (CH₂), 27.43 (CH₂), 28.62 (CH₂), 33.37 (CH₂), 53.65 (C²), 61.49 (C⁶), 70.97 (C⁴), 74.51 (C⁵), 77.62 (C³), 92.24 (C¹), 169.90 (C=O), 170.62 (C=O). Найдено, %: C 45.96, H 7.51, N 11.57. C₁₄H₂₇N₃O₆S. Вычислено, %: C 46.01, H 7.45, N 11.50.

6-Меркаптогексанонгидразон *N*-ацетил-D-маннозаминна (3ж). Выход 60%, т. пл. 108–110°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма *E,E'*-А (20%), 1.32 м (0.4Н, CH₂), 1.51 м (0.8Н, 2CH₂), 1.89 с (0.6Н, CH₃), 2.01 м (0.4Н, CH₂), 2.45 т (0.4Н, *J* = 6.5 Гц, CH₂S), 7.36 д (0.2Н, *J* = 4.5 Гц, HC=N), 10.87 уш. с (0.2Н, NHCO); форма *E,Z'*-А (20%), 1.32 м (0.4Н, CH₂), 1.51 м (0.8Н, 2CH₂), 1.89 с (0.6Н, CH₃), 2.01 м (0.4Н, CH₂), 2.45 т (0.4Н, *J* = 6.5 Гц, CH₂S), 7.55 д (0.2Н, *J* = 4.5 Гц, HC=N), 11.05 уш. с (0.2Н, NHCO); форма α -Б (15%), 1.32 м (0.3Н, CH₂), 1.51 м (0.6Н, 2CH₂), 1.84 с (0.45Н, CH₃), 2.01 м (0.3Н, CH₂), 2.45 т (0.3Н, *J* = 6.5 Гц, CH₂S), 4.65 д (0.15Н, *J* = 4.0 Гц, H¹), 9.21 уш. с (0.15Н, NHCO); форма β -Б (45%), 1.32 м (0.9Н, CH₂), 1.51 м (1.8Н, 2CH₂), 1.84 с (1.35Н, CH₃), 2.01 м (0.9Н, CH₂), 2.45 т (0.9Н, *J* = 6.5 Гц, CH₂S), 3.78 д (0.45Н, *J* = 8.5 Гц, H¹), 9.14 уш. с (0.45Н, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма *E,E'*-А, 22.86 (CH₃), 23.18 (CH₂), 24.92 (CH₂), 27.63 (CH₂), 28.61 (CH₂), 34.02 (CH₂), 51.72 (C²), 63.68 (C⁶), 71.20 (C⁴), 72.26 (C³), 72.89 (C⁵), 145.61 (C=N), 168.38 (C=O), 174.17 (C=O); форма *E,Z'*-А, 22.86 (CH₃), 23.18 (CH₂), 24.92 (CH₂), 27.63 (CH₂), 28.61 (CH₂), 34.02 (CH₂), 51.72 (C²), 63.68 (C⁶), 69.59 (C⁴), 72.26 (C³), 72.89 (C⁵), 149.06 (C=N), 168.60 (C=O), 170.61 (C=O); форма α -Б, 22.84 (CH₃), 23.79 (CH₂), 24.93 (CH₂), 27.73 (CH₂), 28.57 (CH₂), 33.31 (CH₂), 51.56 (C²), 61.42 (C⁶), 67.48 (C³), 71.21 (C⁴), 72.90 (C⁵), 87.82 (C¹), 169.44 (C=O), 170.60 (C=O); форма β -Б, 22.84 (CH₃), 23.79 (CH₂), 24.57 (CH₂), 27.39 (2CH₂), 33.46 (CH₂), 52.54 (C²), 61.89 (C⁶), 69.60 (C³), 73.26 (C⁵), 78.78 (C⁴), 88.77 (C¹), 169.46 (C=O), 170.85 (C=O). Найдено, %: C 46.08, H 7.39, N 11.47. C₁₄H₂₇N₃O₆S. Вычислено, %: C 46.01, H 7.45, N 11.50.

6-Меркаптогексанонгидразон лактозы (3з). Выход 70%, т. пл. 139–141°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма α -Б (30%), 1.33 м (0.6Н, CH₂), 1.50 м (0.6Н, CH₂), 1.60 м (0.6Н, CH₂), 2.06 м (0.6Н, CH₂), 2.67 т (0.6Н, *J* = 7.0 Гц, CH₂S), 4.28 д (0.3Н, *J* = 4.5 Гц, H¹), 5.55 (0.3Н, *J* = 4.5 Гц, H¹), 9.32 уш. с (0.3Н, NHCO); форма β -В (70%), 1.33 м (1.4Н, CH₂), 1.50 м (1.4Н, CH₂), 1.60 м (1.4Н, CH₂), 2.06

м (1.4Н, CH₂), 2.67 т (1.4Н, *J* = 7.0 Гц, CH₂S), 3.78 д (0.7Н, *J* = 8.5 Гц, H¹), 5.11 уш. с (0.7Н, H¹), 9.37 уш. с (0.7Н, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма α -Б, 23.91 (CH₂), 24.78 (CH₂), 27.42 (CH₂), 28.47 (CH₂), 33.41 (CH₂), 60.97 (C⁶), 69.88 (C⁶), 69.94 (C⁴), 70.73 (C²), 71.57 (C³), 72.02 (C⁵, C⁵), 74.66 (C²), 75.14 (C³), 80.84 (C⁴), 87.89 (C¹), 103.91 (C¹), 170.79 (C=O); форма β -Б, 23.84 (CH₂), 24.94 (CH₂), 27.49 (CH₂), 28.42 (CH₂), 33.19 (CH₂), 60.54 (C⁶), 68.30 (C⁶), 70.68 (C⁴), 73.39 (C², C³), 74.89 (C⁵, C⁵), 75.67 (C²), 76.17 (C³), 81.09 (C⁴), 90.80 (C¹), 103.97 (C¹), 172.19 (C=O). Найдено, %: C 44.39, H 6.97, N 5.82. C₁₈H₃₄N₂O₁₁S. Вычислено, %: C 44.44, H 7.04, N 5.76.

6-Меркаптогексанонгидразон мальтозы (3и). Выход 75%, т. пл. 123–125°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма α -Б (20%), 1.32 м (0.4Н, CH₂), 1.50 м (0.4Н, CH₂), 1.60 м (0.4Н, CH₂), 2.06 м (0.4Н, CH₂), 2.67 т (0.4Н, *J* = 7.0 Гц, CH₂S), 4.29 д (0.2Н, *J* = 4.5 Гц, H¹), 4.99 (0.2Н, *J* = 3.5 Гц, H¹), 9.29 уш. с (0.2Н, NHCO); форма β -В (80%), 1.32 м (1.6Н, CH₂), 1.50 м (1.6Н, CH₂), 1.60 м (1.6Н, CH₂), 2.06 м (1.6Н, CH₂), 2.67 т (1.6Н, *J* = 7.0 Гц, CH₂S), 3.76 д (0.8Н, *J* = 8.5 Гц, H¹), 4.90 уш. с (0.8Н, H¹), 9.38 уш. с (0.8Н, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма α -Б, 23.91 (CH₂), 25.10 (CH₂), 27.64 (CH₂), 28.47 (CH₂), 33.42 (CH₂), 60.29 (C⁶), 70.11 (C⁶), 70.74 (C⁴), 72.57 (C²), 72.75 (C³), 73.39 (C⁵, C⁵), 73.54 (C²), 73.54 (C³), 79.96 (C⁴), 87.91 (C¹), 101.01 (C¹), 172.29 (C=O); форма β -Б, 23.84 (CH₂), 24.78 (CH₂), 27.46 (CH₂), 28.42 (CH₂), 33.19 (CH₂), 61.04 (C⁶), 70.05 (C⁶), 70.65 (C⁴), 72.61 (C², C³), 73.45 (C⁵, C⁵), 73.63 (C²), 76.48 (C³), 81.25 (C⁴), 90.88 (C¹), 101.13 (C¹), 172.34 (C=O). Найдено, %: C 44.50, H 7.09, N 5.69. C₁₈H₃₄N₂O₁₁S. Вычислено, %: C 44.44, H 7.04, N 5.76.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kang B., Opatz T., Landfester K., Wurm F.R. // Chem. Soc. Rev. 2015. Vol. 44. P. 8301. doi 10.1039/C5CS00092K
2. Carbohydrate nanotechnology / Ed. K.J. Stine. New Jersey: John Wiley & Sons, 2016. 470 p. doi 10.1002/9781118860212.ch3
3. Glycochemical synthesis: strategies and applications / Eds S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. New Jersey: John

- Wiley & Sons, Inc., 2016, 576 p. doi 10.1002/9781119006435.ch16
4. Engineered carbohydrate-based materials for biomedical applications: polymers, surfaces, dendrimers, nanoparticles, and Hydrogels / Ed. R. Narain. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011. 424p. doi 10.1002/9780470944349.ch6
5. Self-Assembled Monolayers of carbohydrate derivatives on gold surfaces. In: Carbohydrate / Eds M. Caliskan, I.H. Kavakli, G.C. Oz. Istanbul. InTech Publisher, 2017. 164p. doi 10.5772/66194
6. Nanobiomaterials in cancer therapy: applications of nanobiomaterials / Ed. A. Grumezescu. Oxford: Elsevier Science Publishing Co Inc., 2016. 588 p. doi 10.1016/B978-0-323-42863-7.00002-5
7. Федотчева Т.А., Оленин А.Ю., Старостин К.М., Лисичкин Г.В., Банин В.В., Шимановский Н.Л. // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. № 4. С. 11; Fedotcheva T.A., Olenin A.Yu., Starostin K.M., Lisichkin G.V., Banin V.V., Shimanovskii N.L. // Pharm. Chem. J. 2015. Vol.49. N 4. P. 220. doi 10.1007/s11094-015-1260-6
8. Marin M.J., Schofield C.L., Field R.A., Russell D.A. // Analyst. 2015. Vol. 140. P. 59. doi 10.1039/C4AN01466A
9. de la Fuente J.M., Penades S. // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol. 1760. N 4. P. 636. doi 10.1016/j.bbagen.2005.12.001
10. Barrientos A.G., de la Fuente J.M., Rojas T.C., Fernandez A., Penades S. // Chem. Eur. J. 2003. Vol. 9. N 9. P. 1909. doi: 10.1002/CHEM.200204544
11. Vetro M., Safari D., Fallarini S., Salsabila K., Lahmann M., Penades S., Lay L., Marradi M., Compostella F. // Nanomedicine. 2017. Vol. 12. N 1. P. 13. doi 10.2217/nmm-2016-0306
12. Bogart L.K., Pourroy G., Murphy C.J., Puentes V., Pellegrino T., Rosenblum D., Peep D., Lévy R. // ACS Nano. 2014. Vol. 8. N 4. P. 3107. doi 10.1021/nm500962q
13. Jazayeri M.H., Amani H., Pourfatollah A.A., Ayari A., Ferns G.A., Pazoki-Toroudi H. // Cancer Gene Therapy. 2016. Vol. 23. P. 365. doi 10.1038/cgt.2016.42
14. Veerapandian M., Lim S.K., Nam H.M., Kuppanan G., Yin K.S. // Analyt. Bioanal. Chem. 2010. Vol. 398. P. 867. doi 10.1007/s00216-010-3964-5.virus
15. Ершов А.Ю., Васильева М.Ю., Лагода И.В., Якиманский А.В. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 1020; Ershov A.Yu., Vasileva M.Yu., Lagoda I.V., Yakimansky A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1199. doi 10.1134/S1070363218060245
16. Ершов А.Ю., Васильева М.Ю., Левит М.Л., Лагода И.В., Байгильдин В.А., Шабсельс Б.М., Мартыненко А.А., Якиманский А.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 2. С. 309; Ershov A.Y., Vasileva M.Y., Levit M.L., Lagoda I.V., Baygildin V.A., Shabsels B.M., Martynenkov A.A., Yakimansky A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 2. P. 300. doi 10.1134/S0044460X19020295
17. Васильева М.Ю., Ершов А.Ю., Байгильдин В.А., Лагода И.В., Кулешова Л.Ю., Штро А.А., Зарубаев В.В., Якиманский А.В. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 1. С. 115; Vasileva M.Yu., Ershov A.Yu., Baygildin V.A., Lagoda I.V., Kuleshova L.Yu., Shtro A.A., Zarubaev V.V., Yakimansky A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 1. P. 109. doi 10.1134/S1070363218010176
18. Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Lagoda I.V., Kopanitsa M.A., Yakimansky A.V. // Chem. Select. 2019. Vol. 44. P. 12938. doi 10.1002/slct.201902942
19. von Delius M., Geertsema E.M., Leigh D.A. // Nat. Chem. 2010. Vol. 2. N 2. P. 96. doi 10.1038/nchem.481
20. Ершов А.Ю., Лагода И.В., Якимович С.И., Зерова И.В., Пакальнис В.В., Шаманин В.В. // ЖОХ. 2009. Т. 45. Вып. 10. С. 1503; Ershov A.Yu., Lagoda I.V., Yakimovich S.I., Zerova I.V. Pakal'nis V.V., Shamanin V.V. // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. N 10. P. 1488. doi 10.1134/S107042800910011X
21. Sonawane S.J., Kalhapure R.S., Govender T. // Eur. J. Pharm. Sci. 2017. Vol. 99. N 1. P. 45. doi 10.1016/j.ejps.2016.12.011

Synthesis of 6-Mercaptohexanoylhydrazones of Mono- and Disaccharides as a Potential Glycoligands of Noble Metal Glyconanoparticles

A. Yu. Ershov^{a,*}, A. A. Martynenkov^a, I. V. Lagoda^b, and A. V. Yakimansky^{a,c}

^a Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199004 Russia

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

^c St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: ershov305@mail.ru

Received June 22, 2020; revised June 22, 2020; accepted July 9, 2020

The ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy was used to study the structure of previously unknown aldose series condensation products (L-fucose, L-rhamnose, D-mannose, D-galactose, D-glucose, *N*-acetyl-D-glucosamine, *N*-acetyl-D-mannosamine, D-lactose and D-maltose) with 6-mercaptohexanoic acid hydrazide – promising glycoligands of noble metal nanoparticles. It was shown that L-fucose, L-rhamnose, D-mannose, D-galactose and *N*-acetyl-D-mannosamine derivatives exist in solution in $\text{DMSO}-d_6$ as a tautomeric mixture of open hydrazone and cyclic pyranose forms. The linear hydrazone form is represented by a set of *Z',E'*-conformational isomers, which differ in the arrangement of substituents relative to the C–N amide bond in comparable amounts. The condensation products obtained on the basis of D-glucose, *N*-acetyl-D-glucosamine, D-lactose and D-maltose in the crystalline state and in solutions in $\text{DMSO}-d_6$ have an exclusively cyclic pyranose structure represented by α,β -configurational isomers. A similar transition to the pyranose form is observed in solutions of all the studied compounds in D_2O .

Keywords: thiol-containing mono- and disaccharides, ring-chain tautomerism