

СИНТЕЗ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА НА ОСНОВЕ 3-МЕРКАПТОПРОПИОНИЛГИДРАЗОНОВ 6-ДЕЗОКСИ- И 2-(АЦЕТИЛАМИНО)АЛЬДОЗ

© 2021 г. А. Ю. Ершов^{a,*}, А. А. Мартыненко^a, И. В. Лагода^b, Е. А. Якунчикова^b,
М. А. Копаница^c, И. В. Черных^c, А. В. Якиманский^{a,d}

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

^b Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны РФ,
Санкт-Петербург, 195043 Россия

^c Рязанский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова, Рязань, 390026 Россия

^d Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: ershov305@mail.ru

Поступило в Редакцию 31 октября 2020 г.

После доработки 31 октября 2020 г.

Принято к печати 12 ноября 2020 г.

На основе легкодоступных тиолированных гликолигандов – 3-меркаптопропионилгидразонов L-фукозы, L-рамнозы, N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-D-маннозамина – разработан метод синтеза гликонаночастиц золота со средним размером частиц 18–21 нм и низким значением индекса полидисперсности. Показано, что некоторые гликонаночастицы золота проявляют противоопухолевую активность, а исходные тиолированные гликолиганды обладают высокой радиозащитной активностью, увеличивая выживаемость смертельно облученных мышей на 50–70%.

Ключевые слова: тиолсодержащие монозы, кольчато-линейно-кольчатая таутомерия, гликонаночастицы золота, противоопухолевая и радиозащитная активность

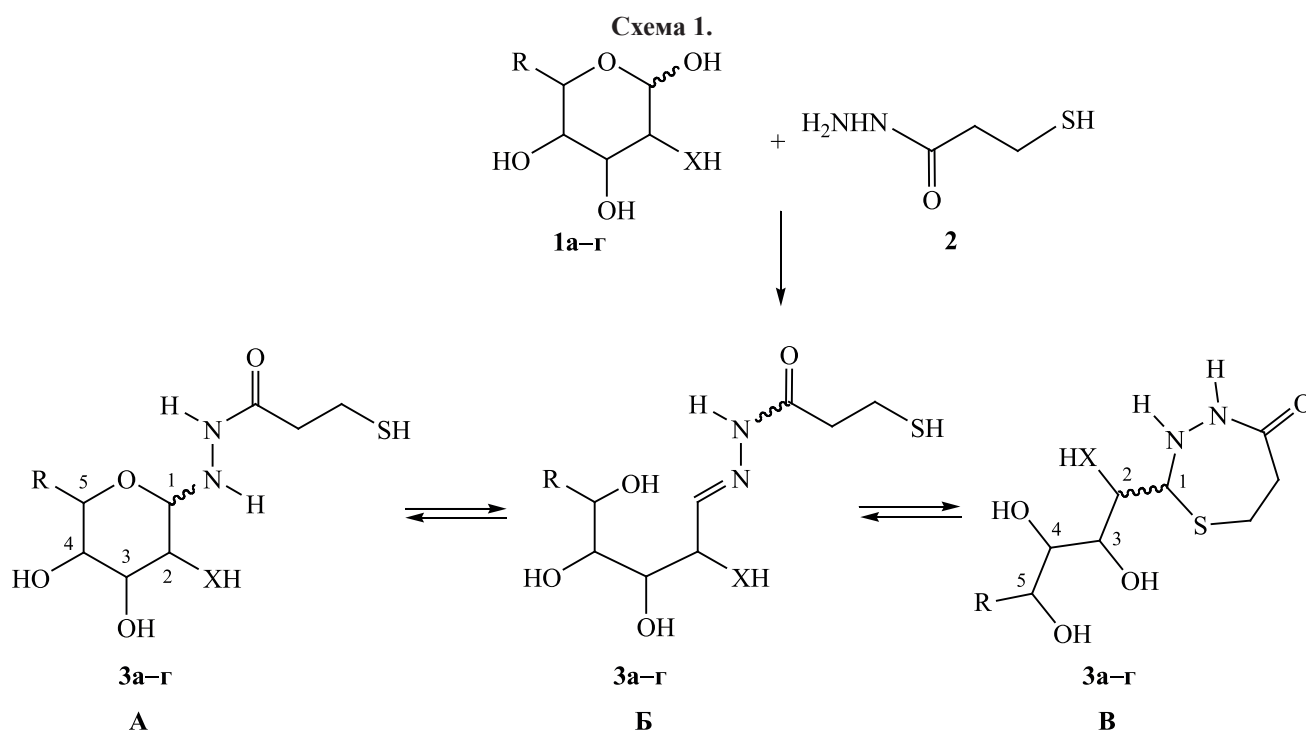
DOI: 10.31857/S0044460X21020098

Гликонаночастицы золота обладают свойством избирательно связываться с природными гликопротеиновыми молекулами (лектинами), находящимися на поверхности клетки, а наличие в их составе металлического ядра, придает им уникальные оптические свойства [1–15]. Это определяет ряд интенсивно развивающихся направлений, связанных с применением гликонаночастиц Au в биологических и биомедицинских целях: при диагностике и лечении онкологических заболеваний [8–14], в качестве иммунохимических маркеров и биосенсоров [2–4], антибактерицидных и противовирусных препаратов [15].

Обычно гликонаночастицы Au получают при взаимодействии тиолсодержащих углеводов

с золотохлористоводородной кислотой (HAuCl_4) в присутствии восстанавливающих агентов различной природы. Методы синтеза исходных тиолсодержащих гликолигандов – многостадийные процессы, включающие, как правило, предварительную защиту гидроксильных групп исходного углевода и ее снятие на завершающей стадии процесса [16, 17]. Оригинальные методики синтеза гликонаночастиц Au, не требующие предварительной защиты гидроксильных групп углеводного фрагмента, с использованием в качестве лигандов гидразидов тиолсодержащих карбоновых кислот, приведены в работах [18–25].

Целью данной работы было изучение строения продуктов конденсации гидразида 3-меркаптопро-



X = O, R = Me, L-фукоза (**а**), L-рамноза (**б**), X = NCOMe, R = CH₂OH, N-ацетил-D-глюкозамин (**в**), N-ацетил-D-маннозамин (**г**).

пионовой кислоты с природными моносахаридами L-фукозой, L-рамнозой, N-ацетил-D-глюкозамин и N-ацетил-D-маннозамин, определение их собственной биологической активности, а также возможности их использования в качестве лигандов для получения гликонаночастиц Au.

Выбор исходных альдоз в качестве объектов исследования во взаимодействии с 3-меркаптопропионилгидразином **2** обусловлен их преимущественным присутствием в составе N- и O-терминальных фрагментов лектинов, находящихся на клеточной поверхности и отвечающих за распознавание и связывание клеткой гликонаночастиц Au [26] (схема 1).

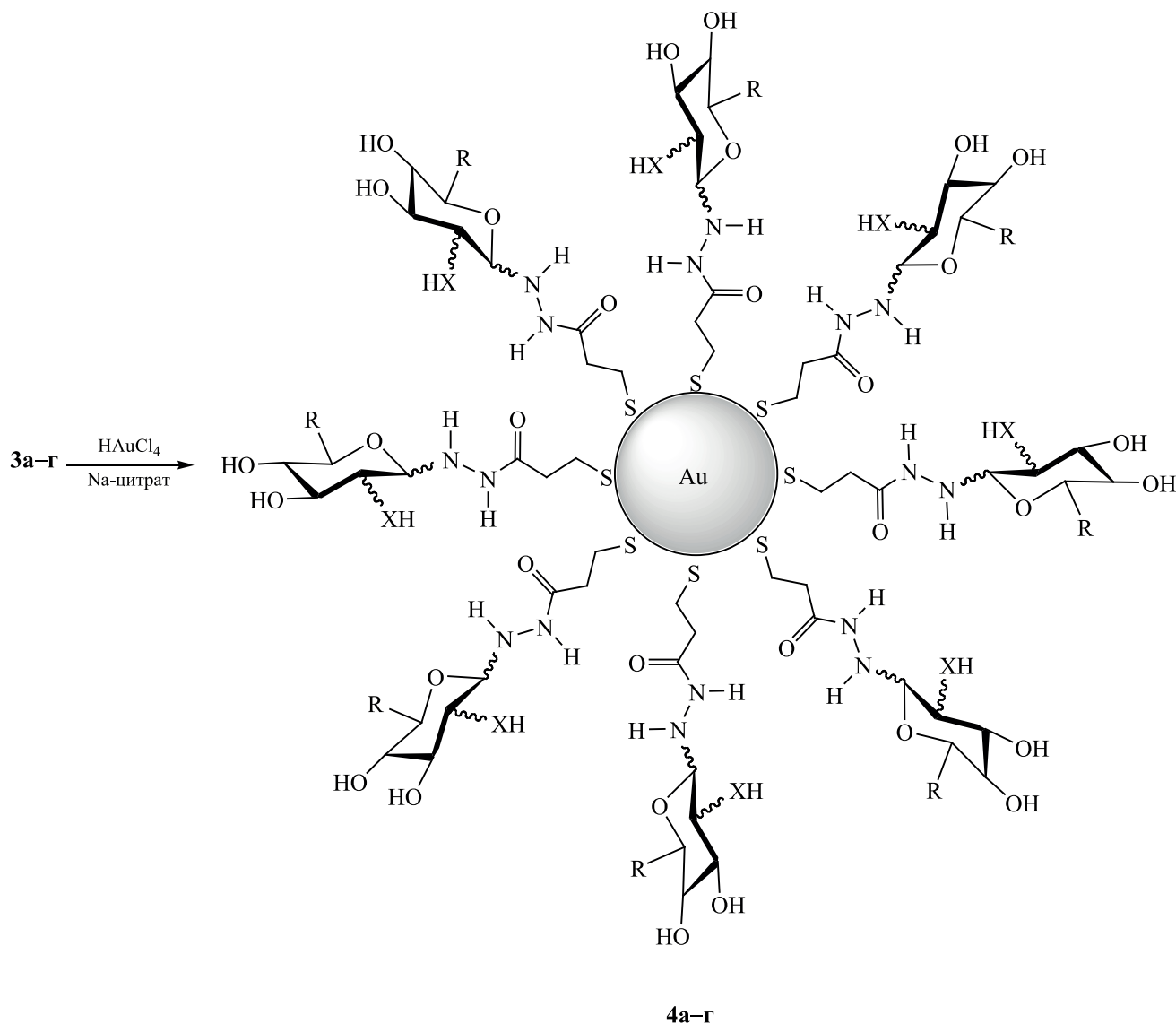
3-Меркаптопропионилгидразоны альдоз **3a-g** – сложные в таутомерном плане системы, способные к циклизации как в пиранозную форму **А**, так и в 1,3,4-тиадиазепиновую форму **В**, являющейся результатом внутримолекулярного присоединения группы SH по связи C=N гидразонного фрагмента линейной формы **Б**. Ранее нами были установлены спектральные различия между всеми возможными формами **А**, **Б** и **В**, основанные на использовании метода спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C [27–31], поэтому в данной работе они не обсуждаются, а указываются лишь общие закономерности строения соединений **3a-g** в различных растворителях (табл. 1).

Интенсивность сигналов форм **А**, **Б** и **В** соединений **3a-g** в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C изменялась

Таблица 1. Таутомерный состав соединений **3a-g** в различных растворителях (48 ч после растворения)

Соединение	Форма в кристаллическом состоянии	Таутомерный состав в D ₂ O, %			Таутомерный состав в ДМСО- <i>d</i> ₆ , %		
		форма А	форма Б	форма В	форма А	форма Б	форма В
3a	В	45	10	45	40	35	25
3б	В	50	15	35	60	40	–
3в	А	65	10	25	50	20	30
3г	А	50	10	40	55	20	25

Схема 2.



X = O, R = Me, L-фукоза (а), L-рамноза (б), X = NCOMe, R = CH_2OH , N-ацетил-D-глюкозамин (в), N-ацетил-D-маннозамин (г).

во времени; через 48 ч эти изменения прекращались, свидетельствуя о достижении равновесного состояния. При этом в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C производных L-фукозы **3а** и L-рамнозы **3б**, снятых непосредственно после растворения, интенсивность сигналов, принадлежащих тиадиазепиновой форме **В**, была существенно выше по сравнению с интенсивностью этих сигналов в спектрах, снятых после установления равновесия. Это позволяет полагать, что в кристаллическом состоянии соединения **3а,б** имеют тиадиазепиновое строение **В**, а в растворе частично переходят в пиранозную фор-

му **А**. Напротив, при съемке во времени спектров ЯМР ^1H и ^{13}C производных N-ацетил-D-глюкозамина **3в** и N-ацетил-D-маннозамина **3г**, уменьшается интенсивность сигналов пиранозной формы **А** и возрастает интенсивность сигналов тиадиазепиновой формы **В**, что позволяет принять для этих соединений пиранозное строение **А** в кристаллическом состоянии.

В растворах всех используемых растворителей соединения **3а-г** находятся в виде кольчато-линейно-кольчатого таутомерного равновесия между пиранозной **А**, линейной меркаптопропионилгидра-

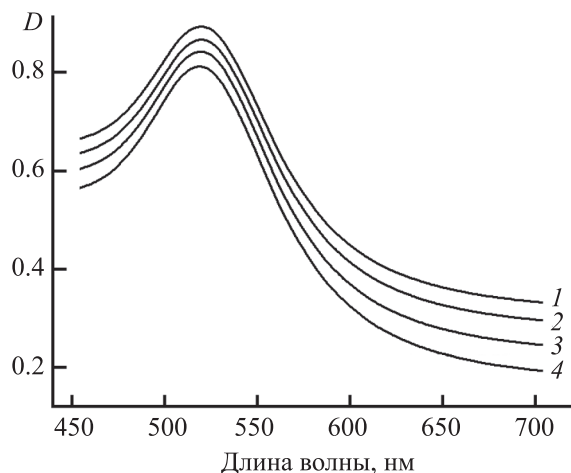


Рис. 1. Электронные спектры гликонаночастиц Au **4a–г** на основе 3-меркаптопропионилгидразонов L-фукозы (1), L-рамнозы (2), N-ацетил-D-глюкозамина (3), N-ацетил-D-маннозамина (4).

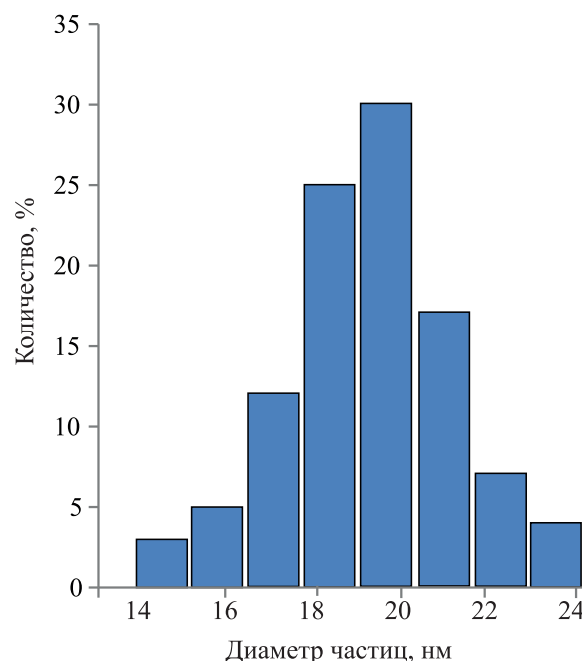


Рис. 2. Распределение гликонаночастицы Au на основе 3-меркаптопропионилгидразона L-рамнозы **4б** по диаметрам.

зоной **Б** и тиадиазепиновой **В** формами, при этом переход от D_2O к полярному основному $DMCO-d_6$ приводит к частичной стабилизации линейного таутомера **Б** (табл. 1). Наряду с таутомерными переходами между кольчатыми формами **А** и **В** для соединений **3a–г** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C фиксировалось удвоение сигналов пиранозной формы **А** и 1,3,4-тиадиазепиновой формой **В**, обусловленное наличием пространственной конфигурационной изомерии при аномерном атоме углерода C^1 .

Поскольку для продуктов конденсации гидразида 3-меркаптопропионовой кислоты с L-фукозой, L-рамнозой, N-ацетил-D-глюкозамином и N-ацетил-D-маннозамином содержание линейной формы **Б** не превышало 40%, термин «3-меркаптопропионилгидразон» для подобных систем носит условный характер.

Процесс образования гликонаночастиц Au **4a–г** начинается через несколько часов после смешивания растворов исходных соединений **3a–г** с коллоидным золотом, о чем можно судить визуально по переходу окраски раствора от вишнево-красного в фиолетовую и завершается через сутки (схема 2). Очевидно, что циклическая 1,3,4-тиадиазепино-

вая форма **В**, в структуре которой не содержится тиольной функции, не способна вступать во взаимодействие с коллоидными частицами золота с образованием гликонаночастиц Au. Однако, ввиду имеющегося в водном растворе равновесия, такое взаимодействие осуществляется через пиранозную форму **А**. Возможность участия гидразонной формы **Б** во взаимодействии с коллоидным золотом следует исключить из рассмотрения, поскольку для всех полученных гликонаночастиц Au **4a–г** в спектрах ЯМР ^1H не наблюдалось проявления сигнала азометиновых протонов при 7.5–8.0 м. д., а в спектрах ЯМР ^{13}C сигналов при 145–150 м. д. ($C=N$), характерных для этой формы.

Для изучения физико-химических параметров синтезированных гликонаночастиц Au **4a–г**, мы использовали методы электронной спектроскопии, динамического светорассеяния (ДРС) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) (рис. 1, 2). Так, в электронных спектрах гликонаночастиц Au наблюдается плазмонное поглощение, максимум которого приходится на диапазон 523–526 нм. (табл. 2)

Агрегативная устойчивость гликонаночастиц Au **4a–г** в значительной степени определяется

строением исходного моносахарида. Так, гликонаночастицы Au **4б** и **4в**, полученные на основе продуктов конденсации гидразида 3-меркаптопропионовой кислоты с L-рамнозой и N-ацетил-D-глюкозамином, оказались устойчивыми при хранении в течение 3–4 недель и увеличение их диаметра, согласно данным ДСР, не превышало 5%. С другой стороны, гликонаночастицы Au **4а** и **4г** – производные L-фукозы и N-ацетил-D-маннозамина – претерпевают заметную агрегацию уже через 2–3 сут после приготовления. Визуально это можно наблюдать по переходу окраски раствора от красной до бледно-голубой, а затем до полного обесцвечивания раствора. Агрегация вышеуказанных гликонаночастиц Au подтверждается также данными ДСР и электронной спектроскопии по заметному смещению полосы плазмонного резонанса в длинноволновую область. Для предотвращения агрегации полученных гликонаночастиц Au **4а** и **4г** в качестве стабилизатора использовался додецилсульфат натрия, который добавляли в реакционную смесь при синтезе гликонаночастиц Au в количестве 10 мас.% от массы исходного гликолиганда.

Оценку противоопухолевой активности гликонаночастиц золота **4а–г** проводили по отношению к культуре клеток аденокарциномы ободочной кишки человека по известной методике [32]. При этом наибольшую активность (70% пораженных клеток по сравнению с контролем) проявляли гликонаночастицы Au **4а**, содержащие остатки L-фукозы. Это создает предпосылки для более углубленного изучения их химиотерапевтического эффекта, а также механизма связывания с пораженными клетками.

В отличие от целевых биомедицинских применений гликонаночастиц Au, биологические свойства входящих в их состав тиолсодержащих сахаров в качестве лигандов, практически не изучены. Накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют, что соединения, в структуре которых содержатся аминные и тиольные группы, разделенные между собой 2–3 атомами углерода, обладают высокой профилактической радиозащитной активностью [33]. В связи с этим, представляется актуальным изучение собственной радиопротекторной активности исходных 3-меркаптопропионилгидразнов альдоз **3а–г**.

Таблица 2. Данные о размерах, полидисперсности и световому поглощению водных растворов гликонаночастиц Au **4а–г** (72 ч после приготовления)

№	Средний диаметр, нм	Индекс полидисперсности	λ , нм
4а	21	0.30	523
4б	18	0.25	523
4в	20	0.27	524
4г	21	0.24	526

Радиозащитную активность 3-меркаптопропионилгидразнов альдоз **3а–г** определяли в опытах на мышах, облученных в дозе 6.5 Гр по стандартной методике [34], при этом измеряли выживаемость и среднюю продолжительность жизни подвергнутых облучению животных. Наибольшим радиозащитным действием обладают 3-меркаптопропионилгидразоны L-рамнозы **3а** и N-ацетил-D-глюкозамина **3в**, увеличивающие выживаемость подопытных животных на 50–75%.

Таким образом, предложен простой метод синтеза гликонаночастиц Au на основе легкодоступных 3-меркаптопропионилгидразонов L-фукозы, L-рамнозы, N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-D-маннозамина. Важно подчеркнуть, что разработанный метод не предполагает предварительной защиты гидроксильных групп исходного углевода, что в значительной степени упрощает синтез тиолсодержащих сахаров и гликонаночастиц Au на их основе. В области практического использования полученных соединений, перспективным представляется изучение возможности биомедицинского применения комбинации гликонаночастица–гликолиганд в онкологии, в частности, при лучевой терапии. Эффективность такой системы может быть обусловлена их комбинированными свойствами, где гликонаночастицы избирательно воздействуют на раковые клетки, а тиолированные гликолиганды позволяют защитить клетки, не вовлеченных в опухолевый рост от негативного лучевого воздействия. Это будет являться предметом наших дальнейших исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ проводили на анализаторе Hewlett-Packard 185В. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сни-

мались на спектрометре Bruker AV-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 в диапазоне длин волн 300–750 нм в кварцевой кювете толщиной 1 см. Диаметр и индекс полидисперсности полученных гликонаночастицы Au определяли методом динамического светорассеяния (ДРС) на анализаторе Malvern Zetasizer Nano-ZS с длиной волны лазерного излучения 633 нм. Для определения морфологии гликонаночастиц Au использовали метод просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на микроскопе Jeol JEM 100 S.

Изучение противоопухолевой активности соединений **4а–г** проводили на кафедре фармакологии Рязанского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова. Исследование радиозащитной эффективности гликолигандов **3а–г** проводили в Государственном научно-исследовательском испытательном институте военной медицины Минобороны РФ. Развернутые результаты таких исследований будут представлены в виде отдельных публикаций в специализированных журналах.

Гидразид 3-меркаптопропионовой кислоты (2) получен по известной методике [35]. Выход 80%, вязкая маслообразная жидкость. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.94 т (1H, J 7.0 Гц, SH), 2.57 м (2H, CH_2), 2.86 м (2H, CH_2S), 4.15 уш. с (2H, NH_2), 9.87 уш. с (1H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 23.45 (CH_2S), 32.11 (CH_2), 171.34 (C=O). Найдено, %: С 30.07; Н 6.78; N 23.28. $\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 29.98; Н 6.71; N 23.31.

Общая методика синтеза 3-меркаптопропионилгидразонов альдоз 3а–г. Раствор 1.20 г (10 ммоль) гидразида 3-меркаптопропионовой кислоты **2** и 10 ммоль соответствующего моносахарида в 30 мл MeOH кипятили в течение 3 ч. После охлаждения белую кристаллическую массу фильтровали, сушили в вакууме и хранили в эксикаторе над P_2O_5 .

3-Меркаптопропионилгидразон L-фукозы (3а). Выход 85%, т. пл. 112–115°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: форма α -A (15%), 1.27 д (0.45H, J 6.0 Гц, CH_3), 2.84 м (0.3H, CH_2), 3.03 м (0.3H, CH_2S), 4.07 д (0.15H, J 5.0 Гц, H^1); форма β -A (30%), 1.29 д (0.9H, J 6.0 Гц, CH_3), 2.84 м (0.6H, CH_2), 3.03 м

(0.6H, CH_2S), 3.72 д (0.3H, J 9.5 Гц, H^1); форма E,E' -B (10%): 1.25 д (0.3H, J 4.0 Гц, CH_3), 2.84 м (0.2H, CH_2), 3.03 м (0.2H, CH_2S), 7.36 д (0.1H, J 6.0 Гц, HC=N); форма B (45%), 1.29 д (1.35H, J 6.0 Гц, CH_3), 2.56 м (0.7H, CH_2), 2.69 м (0.7H, CH_2S), 4.50 д (0.45H, J 4.5 Гц, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: форма α -A, 15.58 (CH_3), 19.79 (CH_2S), 37.63 (CH_2), 66.02 (C^5), 68.10 (C^4), 72.88 (C^2), 73.72 (C^3), 89.63 (C^1), 173.65 (C=O); β -A, 15.58 (CH_3), 19.79 (CH_2S), 37.50 (CH_2), 66.37 (C^5), 71.49 (C^4), 71.56 (C^2), 73.89 (C^3), 90.14 (C^1), 173.65 (C=O); форма E,E' -B, 16.18 (CH_3), 18.65 (CH_2S), 37.50 (CH_2), 66.02 (C^5), 69.34 (C^4), 73.05 (C^2), 73.80 (C^3), 145.74 (C=N), 173.74 (C=O); форма B, 15.71 (CH_3), 23.83 (CH_2S), 33.19 (CH_2), 67.07 (C^5), 70.88 (C^4), 71.73 (C^2), 71.87 (C^3), 73.48 (C^1), 173.65 (C=O). Найдено, %: С 40.51; Н 6.73; N 10.57. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 40.59; Н 6.81; N 10.52.

3-Меркаптопропионилгидразон L-рамнозы (3б). Выход 75%, т. пл. 134–136°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: форма α -A (15%), 1.32 д (0.45H, J 6.0 Гц, CH_3), 2.86 м (0.3H, CH_2), 3.05 м (0.3H, CH_2S), 4.01 д (0.15H, J 4.0 Гц, H^1); форма β -A (35%), 1.32 д (1.05H, J 6.0 Гц, CH_3), 2.86 м (0.7H, CH_2), 3.05 м (0.7H, CH_2S), 3.64 д (0.35H, J 8.0 Гц, H^1); форма E,E' -B (15%), 1.37 д (0.45H, J 6.0 Гц, CH_3), 2.86 м (0.3H, CH_2), 3.05 м (0.3H, CH_2S), 7.41 д (0.15H, J 6.0 Гц, HC=N); форма B (35%), 1.37 д (1.05H, J 6.0 Гц, CH_3), 2.60 м (0.7H, CH_2), 2.73 м (0.7H, CH_2S), 4.11 уш. с (0.35H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: форма α -A, 16.88 (CH_3), 18.79 (CH_2S), 37.53 (CH_2), 67.03 (C^5), 70.11 (C^2), 70.28 (C^4), 73.26 (C^3), 87.62 (C^1), 172.73 (C=O); форма β -A, 16.88 (CH_3), 18.65 (CH_2S), 37.69 (CH_2), 68.34 (C^5), 69.85 (C^2), 72.15 (C^4), 72.38 (C^3), 86.40 (C^1), 172.98 (C=O); форма E,E' -B, 16.80 (CH_3), 18.65 (CH_2S), 37.61 (CH_2), 69.84 (C^5), 69.86 (C^4), 72.38 (C^2), 73.38 (C^3), 146.58 (C=N), 173.32 (C=O); форма B, 16.93 (CH_3), 23.95 (CH_2S), 33.15 (CH_2), 69.23 (C^5), 70.23 (C^4), 72.26 (C^2), 72.87 (C^3), 73.36 (C^1), 173.11 (C=O). Найдено, %: С 40.51; Н 6.73; N 10.57. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 40.59; Н 6.81; N 10.52.

3-Меркаптопропионилгидразон N-ацетил-D-глюкозамина (3в). Выход 65%, т. пл. 163–166°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: форма α -A (25%), 2.07 с (0.75H, CH_3), 2.83 м (0.5H, CH_2), 3.03 м (0.5H, CH_2S), 4.89 д (0.25H, J 5.0 Гц, H^1), 9.32 уш. с (0.25H, NHCO); форма β -A (40%), 2.09

с (1.2H, CH₃), 2.83 м (0.8H, CH₂), 3.03 м (0.8H, CH₂S), 4.56 д (0.4H, *J* 9.5 Гц, H¹), 9.52 уш. с (0.4H, NHCO); форма *E,Z'*-**Б** (10%), 2.07 с (0.3H, CH₃), 2.83 м (0.2H, CH₂), 3.03 м (0.2H, CH₂S), 7.18 д (0.1H, *J* 6.0 Гц, HC=N), 10.36 уш. с (0.1H, NHCO); форма **В** (25%), 2.27 с (0.75H, CH₃), 2.56 м (0.5H, CH₂), 2.69 м (0.5H, CH₂S), 5.24 д (0.25H, *J* 3.5 Гц, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д.: форма α-**A**, 16.13 (CH₂S), 21.97 (CH₃), 35.79 (CH₂), 53.62 (C²), 60.88 (C⁶), 73.94 (C⁴), 74.52 (C³), 76.90 (C⁵), 88.48 (C¹), 172.50 (C=O), 174.73 (C=O); β-**A**, 16.13 (CH₂S), 22.24 (CH₃), 35.79 (CH₂), 54.12 (C²), 60.84 (C⁶), 72.60 (C⁴), 75.97 (C³), 76.96 (C⁵), 90.87 (C¹), 172.50 (C=O), 174.73 (C=O); форма *E,Z'*-**Б**, 19.81 (CH₂S), 22.24 (CH₃), 37.68 (CH₂), 52.45 (C²), 61.05 (C⁶), 71.69 (C⁴), 74.73 (C³), 76.74 (C⁵), 155.07 (C=N), 168.86 (C=O), 172.80 (C=O); форма **В**, 22.07 (CH₃), 23.86 (CH₂S), 33.23 (CH₂), 56.75 (C²), 60.65 (C⁶), 69.89 (C⁴), 70.13 (C³), 70.72 (C⁵), 77.03 (C¹), 172.50 (C=O), 174.93 (C=O). Найдено, %: С 40.79; Н 6.61; N 13.06. C₁₁H₂₁N₃O₆S. Вычислено, %: С 40.86; Н 6.55; N 12.99.

3-Меркаптопропионилгидразон N-ацетил-D-маннозамина (3г). Выход 70%, т. пл. 155–158°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: форма α-**A** (15%), 2.11 с (0.45H, CH₃), 2.84 м (0.3H, CH₂), 3.02 м (0.3H, CH₂S), 5.08 д (0.15H, *J* 4.0 Гц, H¹); форма β-**A** (35%), 2.15 с (1.05H, CH₃), 2.84 м (0.7H, CH₂), 3.02 м (0.7H, CH₂S), 4.51 д (0.35H, *J* 8.5 Гц, H¹); форма *E,Z'*-**Б** (10%), 2.16 с (0.3H, CH₃), 2.84 м (0.2H, CH₂), 3.02 м (0.24H, CH₂S), 7.38 д (0.1H, *J* 5.5 Гц, HC=N); форма **В** (40%), 2.29 с (1.2H, CH₃), 2.59 м (0.8H, CH₂), 2.71 м (0.8H, CH₂S), 5.18 уш. с (0.4H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д.: форма α-**A**, 19.87 (CH₂S), 22.12 (CH₃), 37.59 (CH₂), 52.44 (C²), 60.66 (C⁶), 72.07 (C³), 72.96 (C⁴), 76.39 (C⁵), 86.81 (C¹), 173.24 (C=O), 175.48 (C=O); β-**A**, 19.87 (CH₂S), 22.13 (CH₃), 37.47 (CH₂), 52.06 (C²), 60.49 (C⁶), 72.14 (C³), 72.57 (C⁵), 77.87 (C⁴), 87.30 (C¹), 173.24 (C=O), 175.48 (C=O); форма *E,Z'*-**Б**, 17.52 (CH₂S), 22.05 (CH₃), 37.64 (CH₂), 52.45 (C²), 66.76 (C⁶), 71.17 (C⁴), 71.56 (C³), 73.44 (C⁵), 156.91 (C=N), 169.69 (C=O), 173.26 (C=O). форма **В**, 22.07 (CH₃), 23.66 (CH₂S), 33.15 (CH₂), 54.13 (C²), 63.12 (C⁶), 68.90 (C⁴), 70.71 (C²), 72.96 (C³), 77.65 (C¹), 172.24 (C=O), 175.68 (C=O). Найдено, %: С 40.79; Н 6.61; N 13.06. C₁₁H₂₁N₃O₆S. Вычислено, %: С 40.86; Н 6.55; N 12.99.

Получение раствора коллоидного золота.

К 200 мл 2.5×10⁻⁴ М. раствора H₂AuCl₄ при кипячении и интенсивном перемешивании добавляют горячий раствор 0.075 г двухводного цитрата натрия в 10 мл H₂O. После появления ярко-красного окрашивания смесь кипятят при перемешивании в течение 30 мин, затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и используют в синтезе гликонаночастиц Au **4а–г**. Судя по данным ДРС и электронной спектроскопии, полученный раствор содержал основную фракцию коллоидного золота с диаметром частиц 14±1 нм и имел максимум поглощения при длине волны 520 нм.

Синтез гликонаночастиц золота 4а–г. К 10 мл раствора коллоидного золота при перемешивании добавляют раствор 3×10⁻⁵ моль соединения **3а–г** и 2–3 мг додецилсульфата Na в 1 мл H₂O и выдерживают при 25°C в течение 48–72 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляют визуально по изменению окраски раствора, а также с использованием методов ДРС, ПЭМ и электронной спектроскопии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Application of Nanotechnology in Biomedical Sciences / Ed. F.A. Sheikh. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2020. 164 p. doi 10.1007/978-981-15-5622-7
2. Glycochemical synthesis: strategies and applications / Eds S.-C. Hung, M.M.L. Zulueta. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2016, 576 p. doi 10.1002/9781119006435.ch16
3. Engineered carbohydrate-based materials for biomedical applications: polymers, surfaces, dendrimers, nanoparticles, and Hydrogels / Ed. R. Narain. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011. 424 p. doi 10.1002/9780470944349.ch6
4. Carbohydrate nanotechnology / Ed. K.J. Stine. New Jersey: John Wiley & Sons, 2016. 470 p. doi 10.1002/97811118 860212.ch3
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. 164 p. 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. Marin M.J., Schofield C.L., Field R.A., Russell D.A. // *Analyst*. 2015. Vol. 140. P. 59. doi 10.1039/ C4AN01466A
8. 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
9. 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
10. 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/ nnm-2016-0306
11. Bor G., Mat Azmi I. D., Yaghmur A. // *Ther. Deliv*. 2019. Vol. 10. N 2. P. 113. doi 10.4155/tde-2018-0062
12. Singh P., Pandit S., Mokkapati V.R.S.S., Garg A., Ravikumar V., Mijakovic I. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. N 7. e1979. doi 10.3390/ijms19071979
13. Bogart L.K., Pourroy G., Murphy C.J., Puentes V., Pellegrino T., Rosenblum D., Peer D., Lévy R. // *ACS Nano*. 2014. Vol. 8. N 4. P. 3107. doi 10.1021/ nn500962q
14. Jazayeri M.H., Amani H., Pourfatollah A.A., Avan A., Ferns G.A., Pazoki-Toroudi H. // *Cancer Gene Therapy*. 2016. Vol. 23. P. 365. doi 10.1038/cgt.2016.42
15. Veerapandian M., Lim S.K., Nam H.M., Kuppannan G., Yun K.S. // *Analyt. Bioanalyt. Chem.* 2010. Vol. 398. P. 867. doi 10.1007/ s00216-010-3964-5
16. Combemale S., Assam-Evoun J.-N., Houaidji S., Bib R., Barragan-Montero V. // *Molecules*. 2014. Vol. 19. N 1. P. 1120. doi 10.3390/molecules19011120
17. Murakami T., Hirano R., Sato Y., Furusawa K. // *Carbohydr. Res.* 2007. Vol. 342. N 8. P. 1009. doi 10.1016/j.carres. 2007.02.024
18. Yang H., Cheng Q. // *Analyst*. 2017. Vol. 142. N 14. P. 2654. doi 10.1039/c7an00428a
19. Zhang J., Misra R. D. K. // *Acta Biomater.* 2007. Vol. 33. N 6. P. 838. doi 10.1016/j.actbio.2007.05.011
20. Chuang Y.-J., Zhou X., Pan Z., Turchi C. // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2009. Vol. 389. N 1. P. 22. doi 10.1016/j.bbrc. 2009.08.079
21. Higbee-Dempsey E.M., Amirshaghghi A., Case M.J., Bouché M., Kim J., Cormode D.P., Tsourkas A. // *JACS*. 2020. Vol. 142. P. 7783. doi 10.1021/jacs.9b13813
22. Zhi Z., Powell A.K., Turnbull J.E. // *Anal. Chem.* 2006. Vol. 78. N 14. P. 4786. doi 10.1021/ac060084f
23. Coxon T.P., Fallows T.W., Gough J.E., Webb S.J. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13. N 43. P. 10751. doi 10.1039/ c5ob01591j
24. Gurav D., Varghese O.P., Hamad O.A., Nilsson B., Hilborn J., Oommen O.P. // *Chem. Comm.* 2016. Vol. 52. N 5. P. 966. doi 10.1039/c5cc09215a.
25. Villadsen K., Martos-Maldonado M.C., Jensen K.J., Thygesen M.B. // *ChemBioChem*. 2017. Vol. 18. N 7. P. 574. doi 10.1002/cbic.201600582
26. Coulibaly F.S., Youan B.B.C. // *AIMS Mol. Sci.* 2017. Vol. 4. N 1. P. 1. doi 10.3934/ molsci.2017.1.1
27. Васильева М.Ю., Еришов А.Ю., Байгильдин В.А., Шабсельс Б. М., Лагода И.В., Якиманский А.В. // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 1027; Vasileva M.Yu., Ershov A.Yu., Baygildin V.A., Shabsels B.M., Lagoda I.V., Yakimansky A.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 6. P. 1205. doi 10.1134/S1070 363218060257
28. Еришов 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/S10 70363218060245
29. Еришов А.Ю., Васильева М.Ю., Лагода И.В., Байгильдин В.А., Наследов Д.Г., Кулешова Л.Ю., Якиманский А.В. // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. Вып. 1. С. 108; Ershov A.Yu., Vasileva M.Yu., Lagoda I.V., Baygildin V.A., Nasledov D.G., Kuleshova L.Yu., Yakimansky A.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 1. P. 103. doi 10.1134/S1070363218010164
30. Еришов А.Ю., Лагода И.В., Якимович С.И., Зерова И.В., Пакальнис В.В., Мокеев М.В., Шаманин В.В. // *ЖОрХ*. 2009. Т. 45. Вып. 5. С. 754; Ershov A.Yu., Lagoda I.V., Yakimovich S.I., Zerova I.V., Pakal'nis V.V., Mokeev M.V., Shamanin V.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 2009. Vol. 45. N 5. P. 740. doi 10.1002 /chin. 201008197
31. Еришов А.Ю., Лагода И.В., Якимович С.И., Зерова И.В., Пакальнис В.В., Шаманин В.В. // *ЖОрХ*. 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/S10704280 0910011X
32. Tolosa L., Donato M.T., Gomez-Lechon M.J. // *Met. Mol. Biol.* 2015. Vol. 1250. P. 333. doi 10.1007/978-1-4939-2074-7_26
33. Johnke R.M., Sattler J.A., Allison R.R. // *Future Oncol.* 2014. V. 10. N 15. P. 2345. doi 10.2217/fon.14.175
34. Лагода И.В., Якунчикова Е.А., Драчев И.С., Гребенюк А.Н., Мартыненко А.А., Кулешова Л.Ю., Копаница М.А., Еришов А.Ю. // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т. 60. № 3. С. 291. doi 10.31857/ S0869803120020071.
35. Costioli M.D., Berdat D., Freitag R., André X., Müller A.H.E. // *Macromolecules*. 2005. Vol. 38. N 9. P. 3630. doi 10.1021/ma0484882

Synthesis of the Gold Glyconanoparticles Based on 6-Deoxy- and 2-(Acetylamino)aldoses 3-Mercaptopropionylhydrazones

A. Yu. Ershov^{a,*}, A. A. Martynenkov^a, I. V. Lagoda^b, E. A. Yakunchikova^b,
M. A. Kopanitsa^c, I. V. Chernykh^c, A. V. Yakimansky^{a,d}

^a Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Bol'shoy pr. V. O. 31, St. Petersburg, 199004 Russia

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

^c Ryazan Medical University named after I.P. Pavlov, Ryazan, 390026 Russia

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

*e-mail: ershov305@mail.ru

Received October 31, 2020; revised October 31, 2020; accepted 12 November, 2020

Based on readily available L-fucose, L-rhamnose, *N*-acetyl-D-glucosamine 3-mercaptopropionylhydrazones and *N*-acetyl-D-mannosamine, a method for synthesis gold glyconanoparticles with an average particle size of 18–21 nm and a low polydispersity index was developed. It has been shown that some gold glyconanoparticles exhibit antitumor activity, and the initial thiolated glycoligands have high radioprotective activity, increasing the survival rate of mortally irradiated mice by 50–70%.

Keywords: thiol-containing monoses, ring-chain-ring tautomerism, gold glyconanoparticles, antitumor and radioprotective activity