

УДК 547.455.522

# СИНТЕЗ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА НА ОСНОВЕ ТИОЛСОДЕРЖАЩИХ АЦИЛГИДРАЗОНОВ D-ГЕКСОЗ И ИХ МОДИФИКАЦИЯ ТИОЛИРОВАННОЙ ПОЛИ(2-ДЕЗОКСИ-2-МЕТАКРИЛОИЛАМИНО- D-ГЛЮКОЗОЙ)

© 2019 г. А. Ю. Ершов<sup>a,b,\*</sup>, М. Ю. Васильева<sup>a</sup>, М. Л. Левит<sup>a</sup>, И. В. Лагода<sup>c</sup>,  
В. А. Байгильдин<sup>d</sup>, Б. М. Шабсельс<sup>a</sup>, А. А. Мартыненко<sup>a</sup>, А. В. Якиманский<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,  
Большой пр. В. О. 31, Санкт-Петербург, 199004 Россия  
\*e-mail: ershov305@mail.ru

<sup>b</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт  
(технический университет), Санкт-Петербург, Россия

<sup>c</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины  
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>d</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 9 августа 2018 г.

После доработки 9 августа 2018 г.

Принято к печати 13 августа 2018 г.

На основе меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензоилгидразонов природных гексоз (D-глюкоза, D-галактоза и D-манноза) и тиолированной поли(2-дезоксид-2-метакрилоиламино-D-глюкозы) разработан метод синтеза гликонаночастиц золота со средним размером частиц 15–30 нм и низким значением индекса полидисперсности.

**Ключевые слова:** тиолсодержащие ацилгидразоны D-глюкозы и D-галактозы и D-маннозы, кольчатая таутомерия, поли(2-дезоксид-2-метакрилоиламино-D-глюкоза), гликонаночастицы золота

DOI: 10.1134/S0044460X19020215

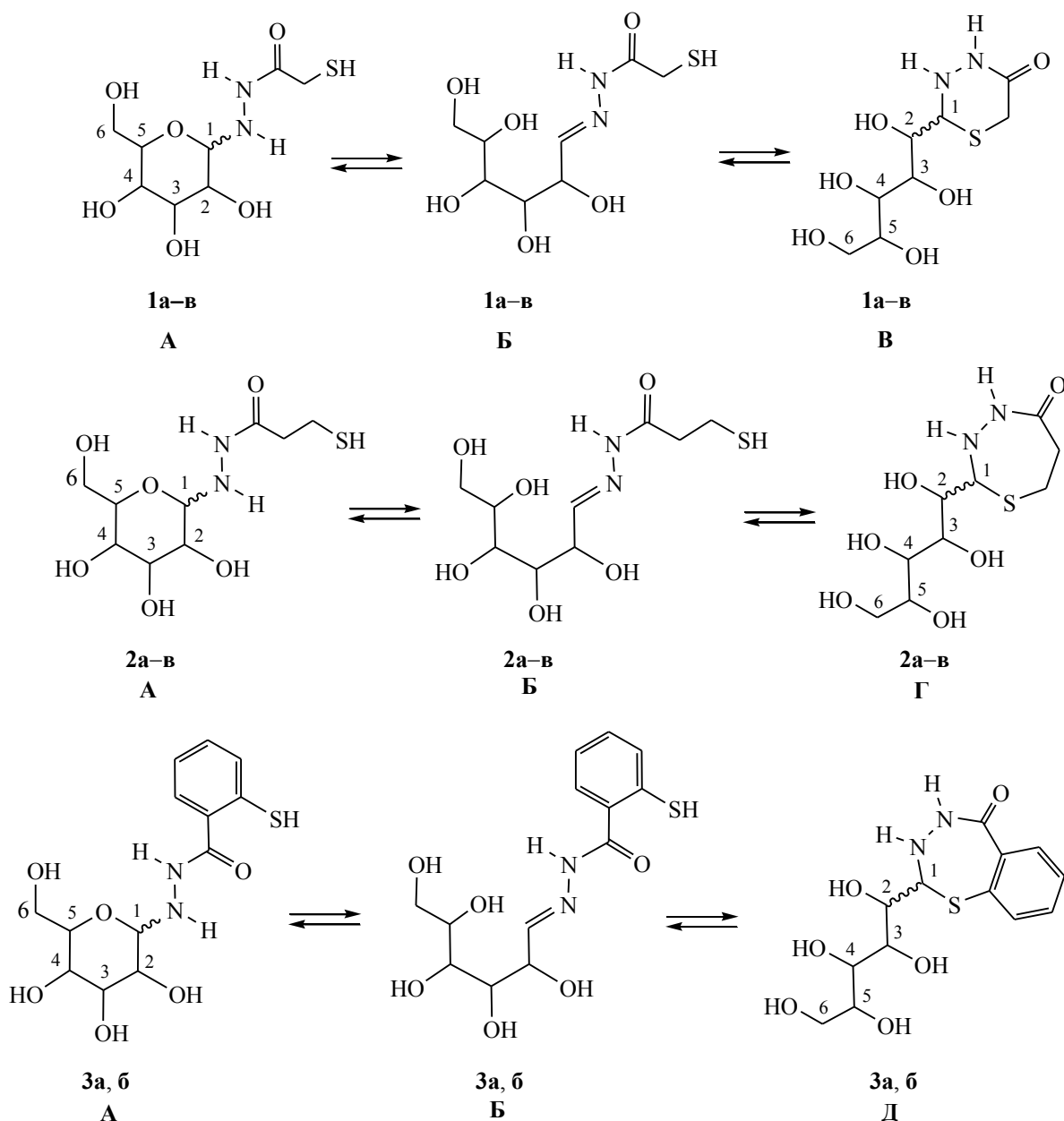
В последнее время интенсивно развивается ряд направлений, связанных с получением и исследованием металлических гликонаночастиц в биологических и биомедицинских целях [1–17]. Благодаря своему уникальному химическому строению, имитирующему естественную клеточную поверхность, повышенному сродству к природным гликопротеиновым молекулам, а также необычным оптическим свойствам, данные объекты находят применение в качестве иммунохимических маркеров и биосенсоров [2–4], активно используются для диагностики и лечения ряда онкологических заболеваний [5–12], обладают бактерицидными и противовирусными свойствами [13].

Основной путь синтеза гликонаночастиц связан с взаимодействием тиолсодержащих углеводов и

солей благородных металлов (чаще всего, серебра и золота) в присутствии восстанавливающих агентов различной природы [1–16]. При этом синтез исходных тиолсодержащих сахаров – многостадийный процесс, требующий, наряду с введением самой тиолсодержащей функции, предварительной защиты гидроксильных групп углеводного фрагмента молекулы [17].

Ранее нами был предложен одностадийный метод синтеза тиолсодержащих углеводов, основанный на прямом взаимодействии природных дисахаридов с гидразидами тиолсодержащих кислот: меркаптоацетилгидразином, 3-меркаптопропионилгидразином и 2-меркаптобензоилгидразином, а также были получены гликонаночастицы Ag и Au на их основе [18–21]. Данный метод не предпо-

Схема 1.



D-глюкоза (а), D-галактоза (б), D-манноза (в).

лагает предварительной защиты гидроксильных групп исходного углевода, что в значительной степени упрощает синтез тиолсодержащих сахаров и гликонаночастиц благородных металлов на их основе.

Целью данной работы было изучение возможности синтеза гликонаночастиц Au на основе взаимодействия коллоидного золота с соединениями **1а-в**, **2а-в** и **3а, б**, полученными нами ранее [22–25] на основе взаимодействия природных моносахаридов D-глюкозы и D-галак-

тозы и D-маннозы с тиолсодержащими гидразидами.

Известно, что SH-ацилгидразоны сахаридов – сложные в таутомерном плане системы, способные к циклизации как в пиранозную форму **А**, так и в 1,3,4-тиадиазиную (1,3,4-тиадиазепиновую) формы **В**, **Г** и **Д**, являющиеся результатом внутримолекулярных нуклеофильных присоединений тиольной группы к связи C=N линейной структуры **Б**. При этом также необходимо учитывать, что каждая из этих форм

Таблица 1. Таутомерный состав соединений **1a–3б** в различных растворителях через 48 ч после растворения

№	Форма в кристаллическом состоянии	Таутомерный состав, %					
		D <sub>2</sub> O			DMFA-d <sub>7</sub>		
		А	Б	В, Г или Д	А	Б	В, Г или Д
<b>1a</b>	А	70	–	30	60	5	35
<b>1б</b>	В	15	–	85	35	10	55
<b>1в</b>	В	10	–	90	25	15	60
<b>2a</b>	А	85	5	10	75	10	15
<b>2б</b>	А	70	5	25	60	20	20
<b>2в</b>	А	75	5	20	70	10	20
<b>3a</b>	Д	25	5	70	–	–	100
<b>3б</b>	Д	15	5	80	–	–	100

способна существовать в виде двух пространственных изомеров ( $\alpha,\beta$ -изомеры формы **A**,  $Z,E'$ -конформеры формы **Б** и  $R,S$ -диастереомеры форм **В, Г, и Д** (схема 1).

Не вдаваясь в детальное обсуждение установленных нами ранее [22–25] спектральных различий между возможными формами, основанных на использовании метода спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, укажем лишь общие закономерности строения соединений **1–3** в различных растворителях (табл. 1).

В кристаллическом состоянии соединение **1a** – продукт конденсации D-глюкозы с гидразидом тиогликолевой кислоты – имеет циклическое пиранозное строение **A**, тогда как производные D-галактозы (**1б**) и D-маннозы (**1в**) находятся в кристаллическом состоянии в шестичленной 1,3,4-тиадиазиновой форме **В**. На это указывает различие в положении сигналов аномерного атома C<sup>1</sup> в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C, снятых в твердой фазе: 89.98 (O,C,N-окружение) и 76.45 м. д. (S,C,N-окружение).

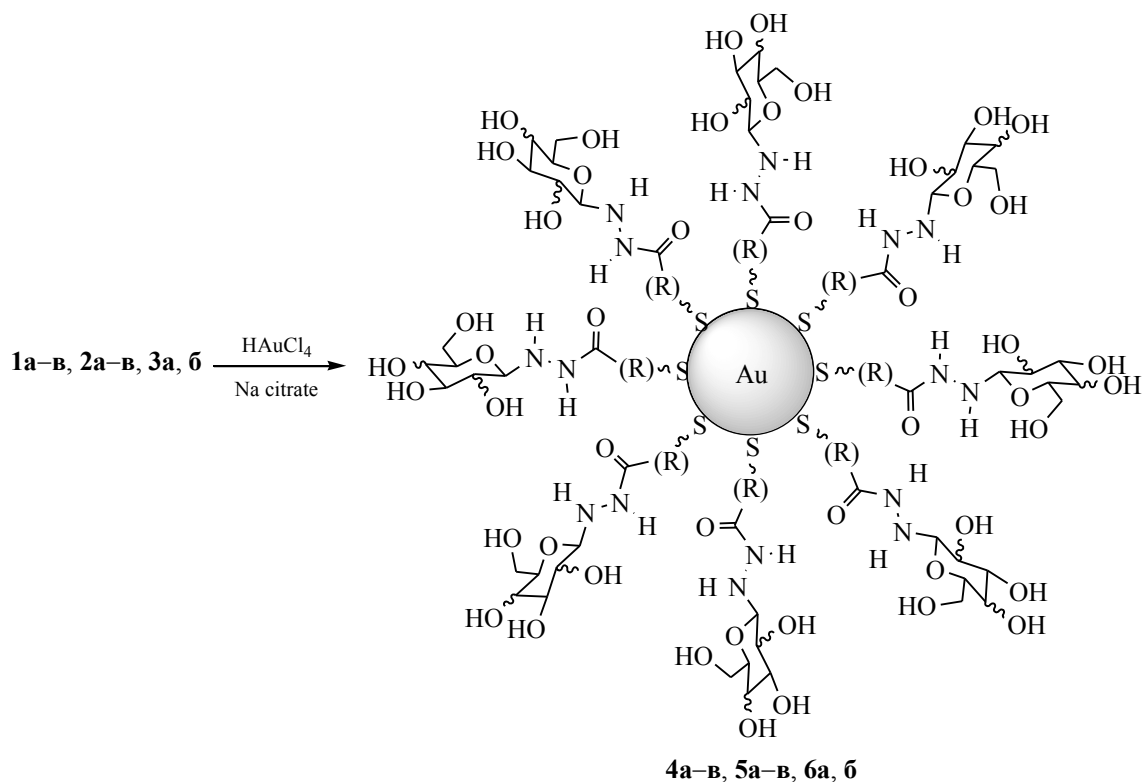
В растворах соединений **1a–в** в D<sub>2</sub>O реализуются варианты кольчато-кольчатых таутомерных равновесий между пиранозной (**A**) и 1,3,4-тиадиазиновой (**В**) формами, при этом положение равновесия определяется природой исходного моносахарида и варьируется в широких пределах – от 70:30 до 10:90% форм **A** и **В** для соединений **1a** и **1в** соответственно. Использование апротонных полярных растворителей (DMCO-d<sub>6</sub>, DMFA-d<sub>7</sub>) приводит к частичной стабилизации линейного таутомера **Б** (табл. 1).

Переход от продуктов конденсации моносахаридов с гидразидом тиогликолевой кислоты к производным на основе гидразида 3-меркаптопропионовой кислоты (соединения **2a–в**) предполагает вовлечение в таутомерное равновесие семичленной 1,3,4-тиадиазепиновой формы **Г**, являющейся результатом внутримолекулярного нуклеофильного присоединения тиольной группы к связи C=N линейной структуры **Б**. Оказалось, что для соединений **2a–в** наблюдается заметное смещение кольчато-линейно-кольчатого таутомерного равновесия между формами **A, Б** и **Г** в сторону пиранозной формы **A**; в этой форме соединения **2a–в** существует в кристаллическом состоянии и она является преобладающей в растворах всех применяемых растворителей (табл. 1).

2-Меркаптобензоилгидразоны D-глюкозы и D-галактозы (соединения **3a, б**) имеют в кристаллическом состоянии циклическое 1,3,4-бензотиадиазепиновое строение **Д**. Эта же форма является единственной для соединений **3a** и **3б** в растворах апротонных полярных растворителей (DMCO-d<sub>6</sub>, DMFA-d<sub>7</sub>). В растворах в D<sub>2</sub>O соединения **3a** и **3б** претерпевают частичный переход (15–25%) в пиранозную форму **A**, при этом в обоих случаях реализуется вариант кольчато-линейно-кольчатого таутомерного равновесия между формами **A, Б** и **Д** с явным преобладанием последней.

Поскольку для всех исследованных продуктов конденсации гексоз с тиолсодержащими гидрамидами форма **Б** не являлась преобладающей и ее доля в растворах не превышала 50%, термин «SH-

Схема 2.



D-глюкоза (а), D-галактоза (б), D-манноза (в); R=CH<sub>2</sub> (4а-в), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (5а-в), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (6а, б).

ацилгидразон» для подобных систем носит условный характер.

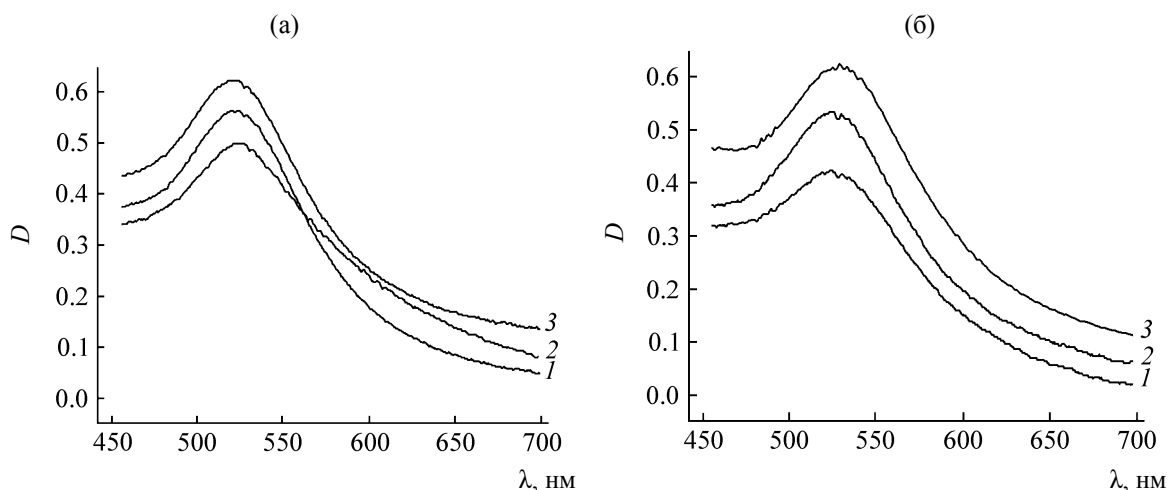
Синтез гликонаночастиц Au **4а-в**, **5а-в** и **6а, б** осуществляли выдерживанием при комнатной температуре смеси водных растворов коллоидного золота, полученного цитратным способом по методу Туркевича [26] и соединений **1а-в**, **2а-в** и **3а, б** соответственно (схема 2). В течение всего процесса образования гликонаночастиц Au **4а-6б** проводили визуальный контроль за ходом реакции, а также осуществляли анализ размера формирующихся гликонаночастиц золота методом динамического светорассеяния (ДСР) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

Образование гликонаночастиц золота начинается через несколько часов после смешивания растворов исходных соединений **1-3** с коллоидным золотом, о чем можно судить визуально по переходу окраски раствора от темно-красной в фиолетовую и завершается для 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензоилгидразонов гексоз **5а-в** и **6а, б**, а также меркаптоацетилгидразона D-глюкозы **4а**, уже через сутки. В случае меркаптоацетилгидразонов D-галактозы и D-маннозы **4б** и

**4в** этот процесс занимает несколько суток, что может быть связано с большей стабильностью шестичленной тиadiaзиновой формы **В** этих соединений по сравнению со стабильностью семичленных циклов **Г** и **Д** соединений **5а-в** и **6а, б** соответственно.

Очевидно, что взаимодействие соединений **1-3** с коллоидным золотом осуществляется через пиранозную форму **А**, поскольку серосодержащие 1,3,4-тиadiaзиновый **В** и 1,3,4-тиadiaзепиновые **Г** и **Д** циклы, в структуре которых не содержится тиольной функции, не способны к такому взаимодействию. Возможность участия линейной гидразонной формы **Б** во взаимодействии с коллоидным золотом также следует исключить из рассмотрения, поскольку содержание этой формы в растворах в D<sub>2</sub>O для соединений **1-3** не превышает 5% (табл. 1).

Характерной особенностью гликонаночастиц Au **4-6** является наличие в их электронных спектрах полосы плазмонного резонанса, максимум которой приходится на диапазон 525–530 нм (рис. 1а). Судя по данным ДСР и ПЭМ, средний диаметр полученных наночастиц



**Рис. 1.** (а) Электронные спектры гликонаночастиц Au на основе меркаптоацетилгидразона D-глюкозы **4a** (1), 3-меркаптопропионилгидразона D-глюкозы **5a** (2), 2-меркаптобензоилгидразона D-глюкозы **6a** (3). (б) Электронные спектры полимерсодержащих гликонаночастиц Au на основе меркаптоацетилгидразона D-глюкозы **10a** (1), 3-меркаптопропионилгидразона D-глюкозы **10b** (2), 2-меркаптобензоилгидразона D-глюкозы **10v** (3).

составляет 18–22 нм и имеет узкий индекс полидисперсности (табл. 2, рис. 2).

Агрегативная устойчивость гликонаночастиц Au **4–6** в значительной степени определяется строением исходного тиолсодержащего гидразида. Так, гликонаночастицы Au **4a–v** и **6a, б**, полученные на основе продуктов конденсации гексоз с гидразидами тиогликолевой и 2-меркаптобензойной кислот оказались устойчивыми при хранении в течение 3–4 недель и увеличение их диаметра, согласно данным ДСР, не превышало 5%.

С другой стороны, гликонаночастицы Au **5a–v**, полученные на основе продуктов конденсации D-глюкозы, D-галактозы и D-маннозы с гидразидом 3-меркаптопропионовой кислоты, претерпевают заметную агрегацию уже через 2–3 сут после приготовления. Визуально это можно наблюдать по переходу окраски раствора от фиолетовой 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. Аналогичная склонность к агрегации наблюдалась нами ранее [18] при изучении свойств гликонаночастиц Au, полученных на основе продуктов конденсации D-лактозы и D-мальтозы с гидразидом 3-меркаптопропионовой кислоты.

Для предотвращения агрегации полученных гликонаночастиц Au **5a–v** нами рассмотрены два подхода. Первый из них базируется на

использовании в качестве стабилизатора натриевой соли *N*-лаурилсаркозина, которую добавляли в реакционную смесь при синтезе гликонаночастиц Au **5a–v** в молярном соотношении 1:1 от массы исходного тиолсодержащего углевода. Следует заметить, что полученные после добавления Na-*N*-лаурилсаркозина коллоидные растворы гликонаночастиц Au **5a–v** оказались устойчивыми при выдерживании в течение 3–4 недель, что контролировалось нами оптическими и спектральными методами анализа.

Второй метод стабилизации основан на взаимодействии гликонаночастиц Au с тиолированной поли(2-дезоксид-2-метакрилоиламино-D-глюкозой) **9**,

**Таблица 2.** Данные о размерах, полидисперсности и световому поглощению водных растворов гликонаночастиц Au **4a–6b** через 72 ч после приготовления

№	Средний диаметр, нм	Индекс полидисперсности	Длина волны, нм
<b>4a</b>	21	0.60	528
<b>4б</b>	19	0.22	525
<b>4в</b>	16	0.22	527
<b>5a</b>	19	0.53	530
<b>5б</b>	19	0.43	525
<b>5в</b>	21	0.35	525
<b>6a</b>	18	0.60	524
<b>6б</b>	22	0.25	527

Схема 3.

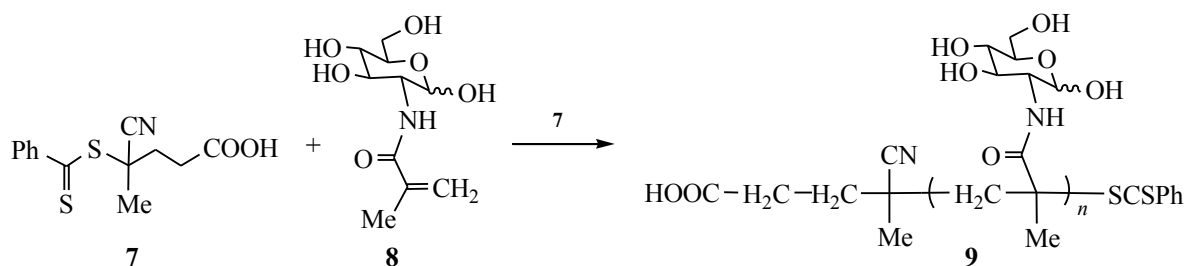
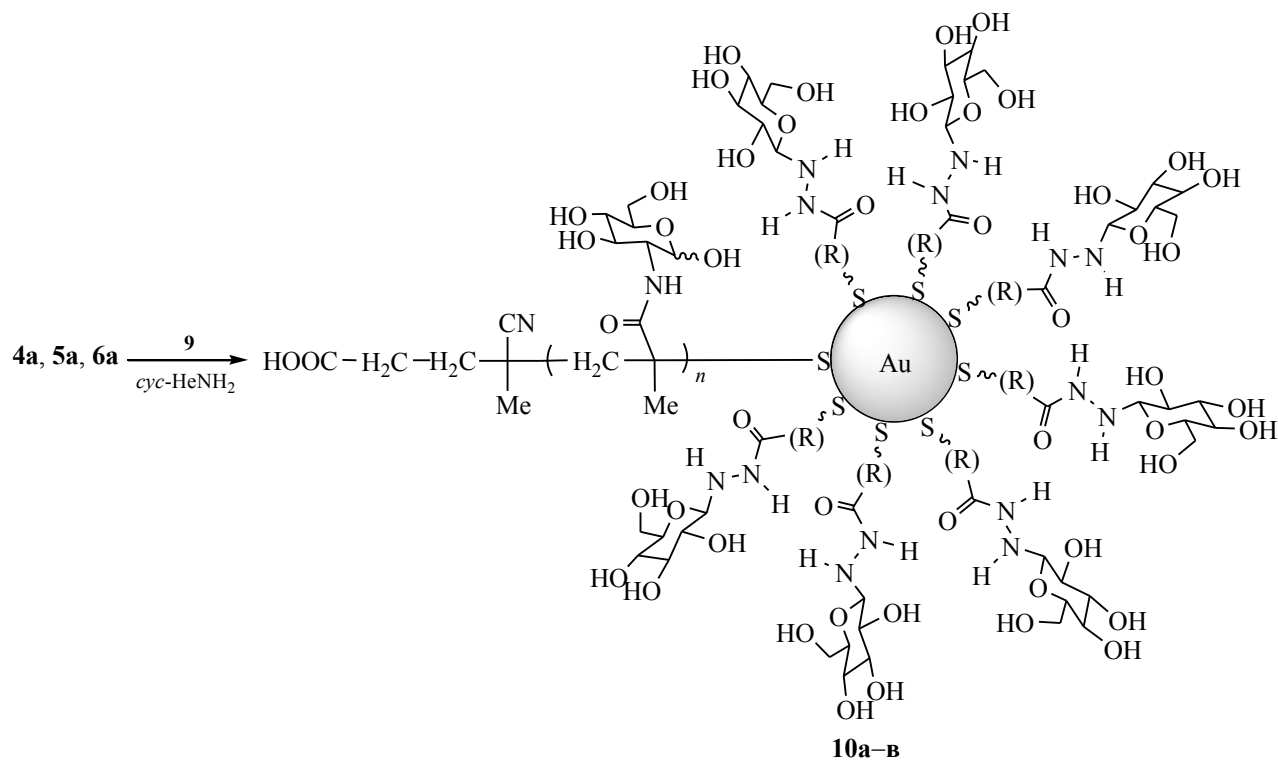


Схема 4.



D-глюкоза (**a-b**),  $\text{R}=\text{CH}_2$  (**a**),  $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2$  (**b**),  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_4$  (**b**).

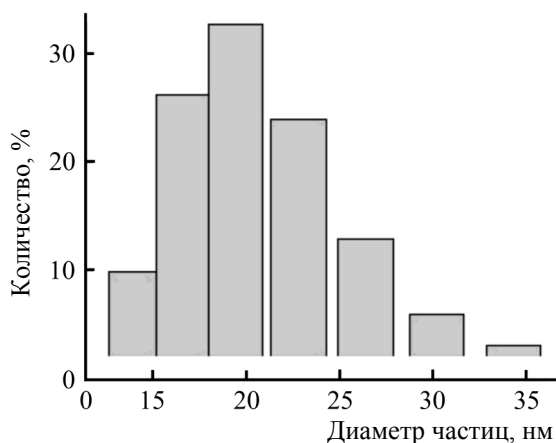
полученной из 2-деокси-2-метакрилоиламино-D-глюкозы **8** в условиях RAFT-полимеризации (Reversible Addition-Fragmentation Chain-Transfer) с использованием 4-дितिобензоил-4-циановалериановой кислоты **7** в качестве агента обратимой передачи цепи. Данная реакция рассмотрена нами на примере гликонаночастиц Au **4a**, **5a** и **6a** – производных меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензоилгидразонов D-глюкозы соответственно (схемы 3 и 4).

Радикальная полимеризация 2-деокси-2-метакрилоиламино-D-глюкозы **8** проходит в ДМФА при  $70^\circ\text{C}$  в присутствии 4-дितिобензоил-4-циановалериановой кислоты **7**, взятой в молярном соотношении 1:20 от массы исходного мономера, и

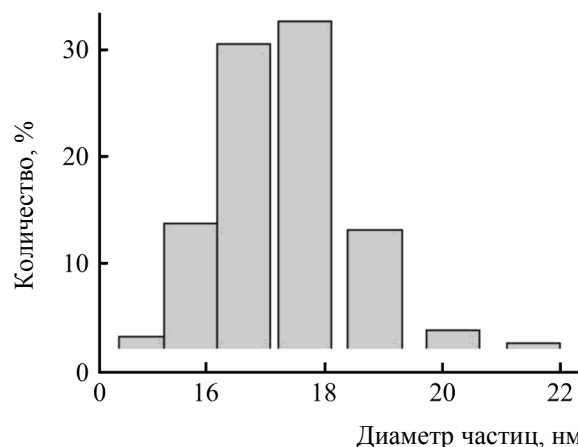
приводит к образованию поли(2-деокси-2-метакрилоиламино-D-глюкозы) **9**, содержащей терминальную дитиобензоильную группировку. Согласно данным гель-проникающей хроматографии, полимер **9** имел молекулярную массу  $M_n = 6100$  и молекулярно-массовое распределение 1.05.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **9**, снятого в твердой фазе, наряду с сигналами основной цепи при 18.01 ( $\text{CH}_3$ ) и 45.95 ( $\text{CH}_2$ ) м. д., присутствуют два сигнала аномерного атома  $\text{C}^1$  при 91.25 и 96.32 м. д., указывающие на наличие конфигурационной  $\alpha,\beta$ -изомерии пиранозного цикла в примерном соотношении форм 6:1.

В литературе имеется ряд примеров снятия терминальной тиоацильной группировки углеводов



**Рис. 2.** Распределение по размерам гликонаночастиц Au на основе меркаптоацетилгидразона D-глюкозы **4a**.



**Рис. 3.** Распределение по размерам полимерсодержащих гликонаночастиц Au **10a** на основе меркаптоацетилгидразона D-глюкозы.

содержащих полимеров [27–35]. Это достигается действием агентов различной природы: боргидрида натрия [30, 31], первичных аминов [32], гидразина и его производных [33]. Образующиеся в ходе удаления тиоацильной группы тиолсодержащие полимеры могут представлять интерес в последующей реакции алкеновой гидротиилизации с целью получения материалов как технического, так и биомедицинского профиля [35–37].

Нами показано, что удаление тиобензоильной группы полимера **9** проходит количественно после выдерживания его водного раствора с эквивалентным количеством циклогексиламина в течение нескольких часов при 25°C. Полученный раствор тиолированной поли(2-дезоксид-2-метакрилоил-амино-D-глюкозы) затем добавляли в реакционную смесь при синтезе гликонаночастиц Au **4a**, **5a** и **6a** в молярном соотношении 1:10 от массы исходного тиолсодержащего моносахарида. Судя по данным ДСР и ПЭМ, диаметр полученных полимерсодержащих гликонаночастиц **10a–в** составляет 18–31 нм и имеет средний индекс полидисперсности (табл. 3, рис. 3). При этом растворы соединений **10a–в** оказались устойчивыми при выдерживании в течение 3–4 недель, и наблюдаемое увеличение их диаметра, вызванное частичной агрегацией, не превышало 5%.

Таким образом, предложен простой метод синтеза гликонаночастиц Au на основе тиолсодержащих ацилгидразонов D-глюкозы, D-галактозы и D-маннозы. Показана принципиальная возможность синтеза Au гликонаночастиц смешанно-лигандного типа, где наряду с исходными тиолсодержащими ацилгидразонами

альдоз могут быть использованы синтетические полисахариды, содержащие в своем составе функциональную тиольную группу. В этом случае углеводсодержащая макромолекула, входящая в состав наночастицы, может выполнять функции вектора молекулярного узнавания, направляя иммобилизованные ею гликонаночастицы в определённый орган или ткань живого организма.

Кроме того, представляется также актуальным изучение радиопротекторных свойств исходных меркаптоацетил-, 3-меркаптопропионил- и 2-меркаптобензоилгидразонов D-гексоз. Накопленные к настоящему моменту данные [38] свидетельствуют, что соединения, в структуре которых содержатся дисульфидные или тиольные группы, обладают высокой профилактической радиозащитной активностью. Такие вещества могут применяться при лучевой терапии онкологических больных, а также для защиты клеток, не вовлеченных в опухолевый рост от цитотоксического действия химиотерапевтических препаратов. Между тем, широкое практическое применение

**Таблица 3.** Данные о размерах, полидисперсности и световому поглощению водных растворов полимерсодержащих гликонаночастиц Au **10a–в** через 72 ч после приготовления

№	Средний диаметр, нм	Индекс полидисперсности	Длина волны, нм
<b>10a</b>	18	0.57	527
<b>10б</b>	22	0.41	528
<b>10в</b>	31	0.67	531

серосодержащих препаратов ограничено их плохой переносимостью. Одним из способов снижения токсичности и, тем самым, улучшения переносимости серосодержащих радиопротекторов, может являться включение в их состав фрагментов природных моно-, ди- и полисахаридов. Это будет являться предметом наших дальнейших исследований.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ проводили на анализаторе Hewlett-Packard 185В. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  снимали на спектрометре Bruker AV-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  в твердой фазе снимали на спектрометре Bruker AM-500 при рабочей частоте 125 МГц по стандартной методике с использованием передачи поляризации и вращением под магическим углом с частотой 4.5 кГц. Электронные спектры поглощения гликонаночастиц золота регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 в диапазоне длин волн 300–750 нм в кварцевой кювете толщиной 1 см. Диаметр и индекс полидисперсности полученных гликонаночастиц золота определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе Malvern Zetasizer Nano-ZS с длиной волны лазерного излучения 633 нм. Для определения морфологии гликонаночастиц золота использовался метод просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе Jeol JEM 100 S.

Определение молекулярных масс и молекулярно-массового распределения поли(2-дезоксид-2-метакрилоил-D-глюкозы) **9** осуществляли методом гель-проникающей хроматографии на жидкостном хроматографе Agilent-1260 Infinity, оснащенный рефрактометрическим, светорассеивающим и вискозиметрическим детекторами в комбинации с двумя колонками Agilent PLgel MIXED-C (7.5×300 мм). Анализ проводили при 50°C, в качестве подвижной фазы использовали ДМФА с 0.1 М. LiBr со скоростью потока элюента 1 мл/мин.

Синтез и физико-химические параметры тиолсодержащих ацилгидразонов гексоз **1–3** приведены в работах [22–25].

**Получение раствора коллоидного золота.** К 200 мл 0.01 М. раствора  $\text{HAuCl}_4$  при 70°C при перемешивании добавляли горячий раствор 0.10 г трехводного цитрата натрия в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали в течение 20 мин при 75–80°C до образования темно-вишневого окрашивания, затем

охлаждали до 25°C и использовали в синтезе гликонаночастиц Au **4–6**. Судя по данным ДРС и электронной спектроскопии, полученный раствор содержал основную фракцию коллоидного золота с диаметром частиц  $12.0 \pm 0.50$  нм и имел максимум поглощения при длине волны 524 нм.

**Синтез гликонаночастиц золота 4а–6б.** К раствору 10 мл 0.0001 М. раствора коллоидного золота по каплям при перемешивании добавляли раствор 0.0002–0.003 моля соединения **1а–в**, **2а–в** или **3а, б** в 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  (в случае соединений **5а–в** с добавлением 0.02 г Na-N-лаурилсаркозина) и выдерживали полученную смесь при 25°C в течение 48–72 ч. Контроль за протеканием реакции осуществляли визуально по изменению окраски раствора от темно-красной до фиолетовой, а также с использованием методов ДРС, ПЭМ и электронной спектроскопии.

Синтез и физико-химические параметры 2-дезоксид-2-метакрилоиламино-D-глюкозы **8** приведены в работе [34].

**Синтез поли(2-дезоксид-2-метакрилоиламино-D-глюкозы) 9.** К раствору 1.05 г (4.25 ммоль) соединения **8** в 4.5 мл ДМФА добавляли 0.59 г (0.21 ммоль) 4-дифенилбензоил-4-циановалериановой кислоты и 0.009 г (0.053 ммоль) динитрила азобисизомасляной кислоты и выдерживали смесь при 70°C в течение 16 ч. Полимер **9** выделяли осаждением в 150 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и последующей сушкой в вакууме. Очистку от низкомолекулярных примесей осуществляли методом диализа против воды с использованием мембран Orange Scientific с размером пор 1000 Да и последующей лиофилизацией. Выход 0.66 г (63%),  $M_n$  6100. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.04–1.26 м (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.49 м (2H,  $\text{H}^3 + \text{H}^5$ ), 3.84–3.91 м (4H,  $\text{H}^2 + \text{H}^4 + \text{H}^6$ ), 5.1–5.3 м (1H,  $\text{H}_\alpha^1 + \text{H}_\beta^1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (твердая фаза),  $\delta_c$ , м. д.: 18.01 ( $\text{CH}_3$ ), 45.95 ( $\text{CH}_2$ ), 55.65 ( $\text{C}^2$ ), 62.28 ( $\text{C}^6$ ), 72.06 ( $\text{C}^4 + \text{C}^5$ ), 75.66 ( $\text{C}^3$ ), 91.25 ( $\text{C}_\alpha^1$ ), 96.32 ( $\text{C}_\beta^1$ ), 178.98 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Синтез полимерсодержащих гликонаночастиц золота 10а–в.** К раствору 0.015 г соединения **9** в 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$  добавляли 1.0 мл 0.001 М. раствора циклогексиламина. Выдерживали полученную смесь при 25°C в течение 3 ч, затем добавляли 0.003 моля соединения **1а**, **2а** или **3а**. К полученному раствору по каплям при перемешивании добавляли 10 мл 0.0001 М. раствора коллоидного золота и выдерживали смесь при 25°C в течение 48–72 ч. Контроль за протеканием реакции осуществ-



вляли с использованием методов ДРС, ПЭМ и электронной спектроскопии.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Carbohydrate nanotechnology / Ed. K.J. Stine. New Jersey: John Wiley & Sons, 2016. 470 p. doi 10.1002/9781118860212.ch3
- 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
- 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
- Carbohydrate / Eds M. Caliskan, I.H. Kavakli, G.C. Oz. Istanbul: InTech Publisher, 2017. 164p. doi 10.5772/66194
- 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
- Marin M.J., Schofield C.L., Field R.A., Russell D.A. // *Analyst*. 2015. Vol. 140. P. 59. doi 10.1039/C4AN01466A
- 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
- 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
- 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
- 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/nm500962q
- 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
- Jazayeri M.H., Amani H., Pourfatollah A.A., Avan A., Ferns G.A., Razoki-Toroudi H. // *Cancer Gene Therapy*. 2016. Vol. 23. P. 365. doi 10.1038/cgt.2016.42
- 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
- Perfezou M., Turner A., Merkoci A. // *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41. P. 2606. doi 10.1039/C1CS15134G
- Love J.C., Estroff L.A., Kriebel J.K., Nuzzo R.G., Whitesides G.M. // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. P. 1103. doi 10.1021/cr0300789
- Pourceau G., del Valle-Carrandi L., Di Gianvincenzo P., Michelena O., Penades S. // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. P. 59284. doi 10.1039/C4RA11741G
- Wang C. // *Adv. Mater. Res.* 2013. Vol. 643. P. 153. doi 10.4028/www.scientific.net/AMR.643.153
- 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/S1070363218060257
- 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/S1070363218060245
- 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
- Васильева М.Ю., Еришов 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
- 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
- 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/S107042800910011X
- Алексеев В.В., Еришов А.Ю., Черница Б.В., Дорошенко В.А., Лагода И.В., Якимович С.И., Зерова И.В., Пакальнис В.В., Шаманин В.В. // *ЖОРХ*. 2010. Т. 46.

- Вып. 6. С. 865; *Alekseyev V.V., Ershov A.Yu., Chernitsa B.V., Doroshenko V.A., Yakimovich S.I., Lagoda I.V., Pakal'nis V.V., Zerova I.V., Shamanin V.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2010. Vol. 46. N 6. P. 860. doi 10.1134/S1070428010060138
25. *Ershov A.Yu., Lagoda I.V., Yakimovich S.I., Kuleshova L.Yu., Vasileva M.Yu., Korovina I.S., Shamanin V.V.* // *Open Ass. Lib. J.* 2016. Vol. 3. e2646. doi 10.4236/oalib.1102646
26. *Turkevich J.* // *Gold Bull.* 1985. Vol. 18. P. 125. doi 10.1007/BF03214694
27. *Toyoshima M., Oura T., Fukuda T., Matsumoto E., Miura Y.* // *Polym. J.* 2010. Vol. 42. P. 172. doi 10.1038/pj.2009.321
28. *Li X., Bao M., Weng Y., Yang K., Zhang W., Chen G.* // *J. Mater. Chem. (B).* 2014. Vol. 2. P. 5569. doi 10.1039/c4tb00852a
29. *Parry A.L., Clemson N.A., Ellis J., Bernhard S.S.R., Davis B.G.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2013. Vol. 135. N 25. P. 9362. doi 10.1021/ja4046857
30. *Housni A., Cai H., Liu S., Suzie H., Pun S.H., Narain R.* // *Langmuir.* 2007. Vol. 23. N 9. P. 5056. doi 10.1021/la070089n
31. *Spain S. G., Albertin L., Cameron N. R.* // *Chem. Commun.* 2006. P. 4198. doi 10.1039/b608383h
32. *Shan J., Tenhu H.* // *Chem. Commun.* 2007. P. 4580. doi 10.1039/b707740h
33. *Luan B., Friedrich T., Zhai J., Streltsov V.A., Lindsey B.W., Kaslin J., de Jonge M.D., Zhu J., Hughes T.C., Hao X.* // *RSC Adv.* 2016. N 6. P. 23550. doi 10.1039/c6ra02801b
34. *Lu W., Ma W., Lu J., Li X., Zhao Y., Chen G.* // *Macromol. Rapid Commun.* 2014. Vol. 35. P. 827. doi 10.1002/marc.201300905
35. *Willcock H., O'Reilly R. K.* // *Polym. Chem.* 2010. N 1. P. 149. doi 10.1039/b9py00340a
36. *Lowe A.B.* // *Polym. Chem.* 2010. N 1. P. 17. doi 10.1039/b9py00216b
37. *Hoyle C.E., Bowman C.N.* // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010. Vol. 49. P. 1540. doi 10.1002/anie.200903924
38. *Johnke R.M., Sattler J.A., Allison R.R.* // *Future Oncol.* 2014. Vol. 10. N 15. P. 2345. doi 10.2217/FON.14.175

## Synthesis of Gold Glyconanoparticles Based on Thiol-Containing Acylhydrazones of D-Hexoses and Their Modification with Thyolated Poly(2-deoxy-2-methacryloylamino-D-glucose)

A. Yu. Ershov<sup>a,b\*</sup>, M. Yu. Vasilyeva<sup>a</sup>, M. L. Levit<sup>a</sup>, I. V. Lagoda<sup>c</sup>, V. A. Baygildin<sup>d</sup>,  
B. M. Shabsels<sup>a</sup>, A. A. Martynenkov<sup>a</sup>, and A. V. Yakimansky<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Bol'shoy pr. V. O. 31, St. Petersburg, 199004 Russia*  
\*e-mail: [ershov305@mail.ru](mailto:ershov305@mail.ru)

<sup>b</sup> *St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, Russia*

<sup>c</sup> *State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

<sup>d</sup> *St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

Received August 9, 2018; revised August 9, 2018; accepted August 13, 2018

A method for the synthesis of gold glyconanoparticles with an average particle size of 15–30 nm and a low polydispersity index value was developed on the basis of mercaptoacetyl-, 3-mercaptopropionyl- and 2-mercaptobenzoylhydrazones of natural hexoses (D-glucose, D-galactose and D-mannose) and thiolated poly(2-deoxy-2-methacryloylamino-D-glucose).

**Keywords:** thiol-containing acylhydrazones of D-glucose, D-galactose and D-mannose, ring-ring tautomerism, poly(2-deoxy-2-methacryloylamino-D-glucose), gold glyconanoparticles