

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^{a,b,*}, М. Ю. Васильева^a, М. Л. Левит^a, И. В. Лагода^c,
В. А. Байгильдин^d, Б. М. Шабсельс^a, А. А. Мартыненко^a, А. В. Якиманский^{a,d}

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

^b Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет), Санкт-Петербург, Россия

^c Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

^d 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

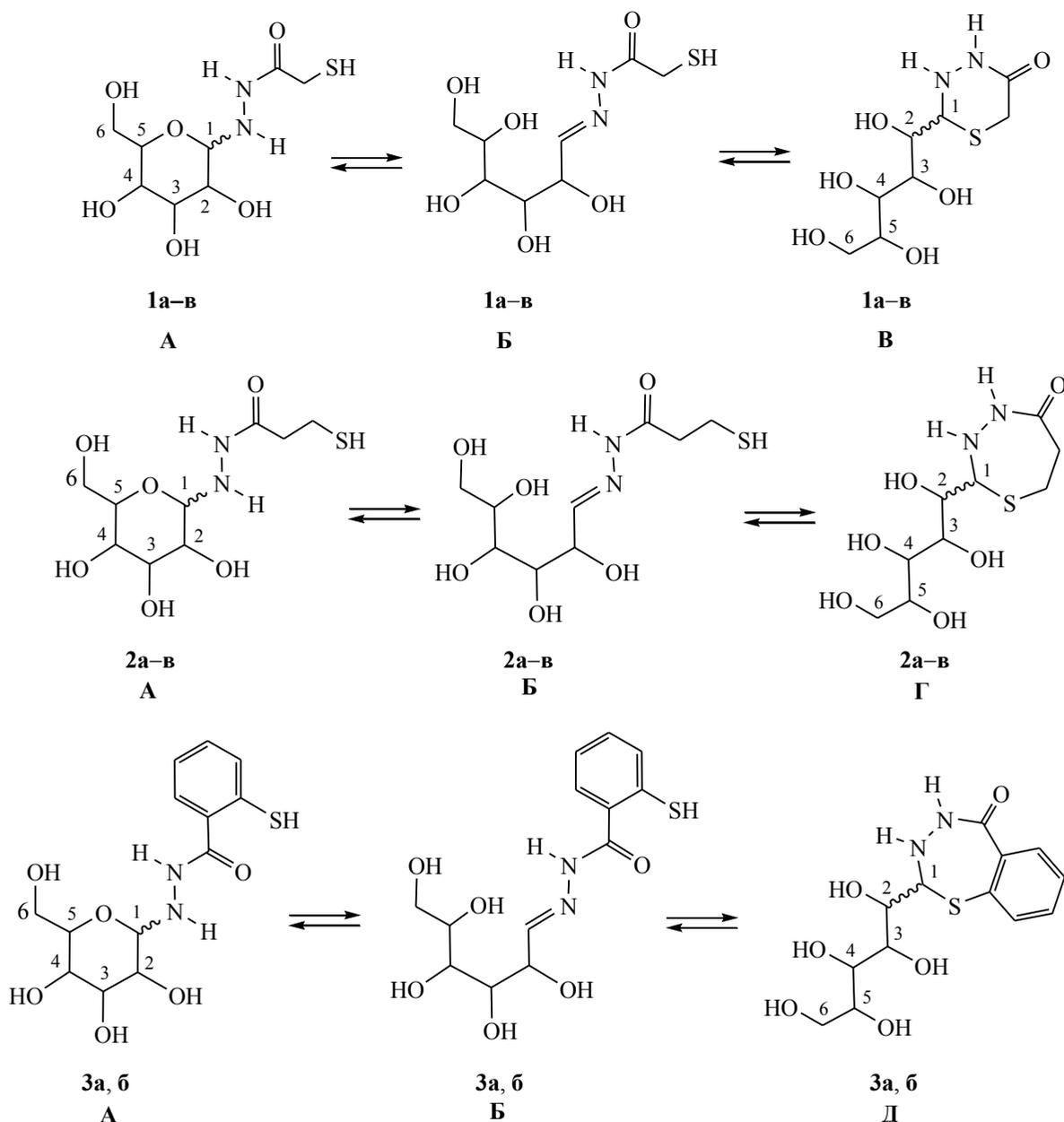
В последнее время интенсивно развивается ряд направлений, связанных с получением и исследованием металлических гликонаночастиц в биологических и биомедицинских целях [1–17]. Благодаря своему уникальному химическому строению, имитирующему естественную клеточную поверхность, повышенному сродству к природным 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 ₂ O			DMF A-d ₇		
		А	Б	В, Г или Д	А	Б	В, Г или Д
1a	А	70	–	30	60	5	35
1б	В	15	–	85	35	10	55
1в	В	10	–	90	25	15	60
2a	А	85	5	10	75	10	15
2б	А	70	5	25	60	20	20
2в	А	75	5	20	70	10	20
3a	Д	25	5	70	–	–	100
3б	Д	15	5	80	–	–	100

способна существовать в виде двух пространственных изомеров (α, β -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 ¹H и ¹³C, 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 аномального атома C¹ в спектрах ЯМР ¹³C, снятых в твердой фазе: 89.98 (O,C,N-окружение) и 76.45 м. д. (S,C,N-окружение).

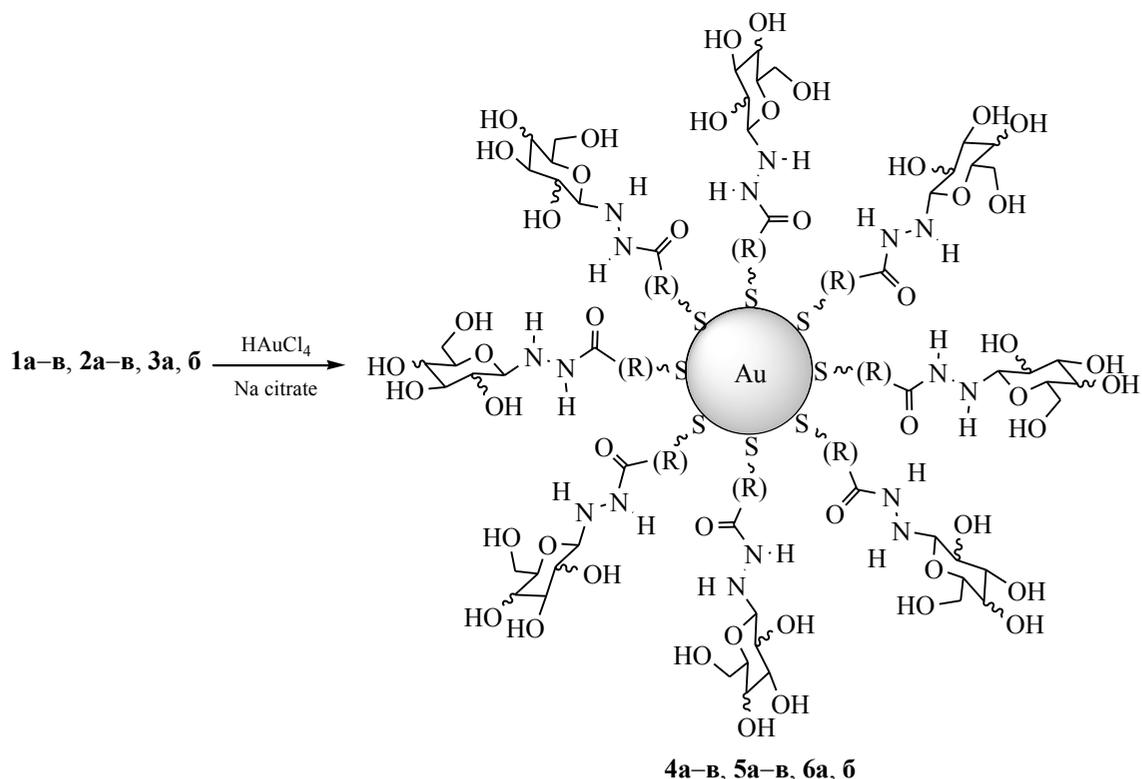
В растворах соединений **1a–в** в D₂O реализуются варианты кольчато-кольчатых таутомерных равновесий между пиранозной (**A**) и 1,3,4-тиадиазиновой (**В**) формами, при этом положение равновесия определяется природой исходного моносахарида и варьируется в широких пределах – от 70:30 до 10:90% форм **A** и **В** для соединений **1a** и **1в** соответственно. Использование апротонных полярных растворителей (DMCO-d₆, DMFA-d₇) 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-d₆, DMFA-d₇). В растворах в D₂O 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=CH₂ (4а-в), CH₂CH₂ (5а-в), C₆H₄ (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 D₂O 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

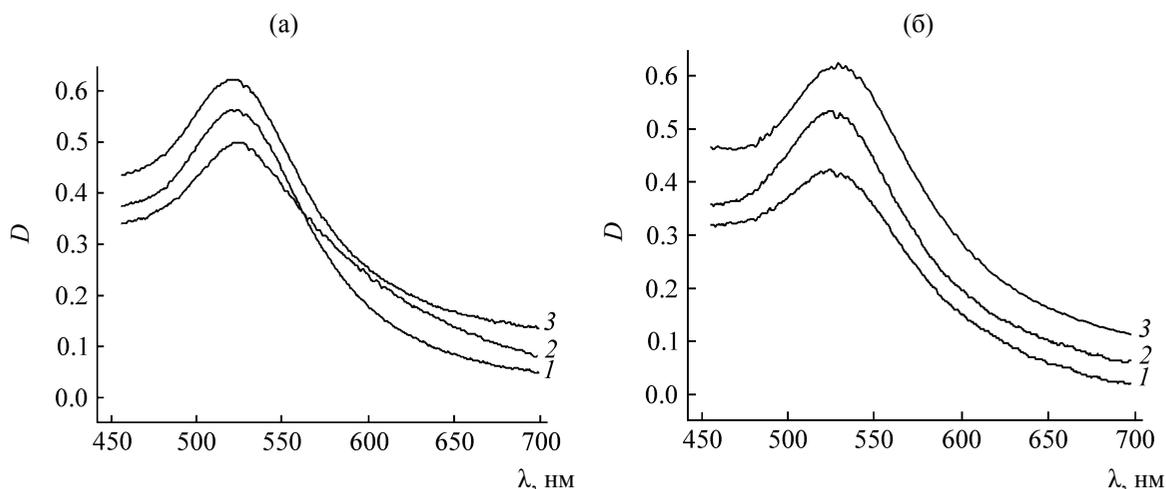


Рис. 1. (а) Электронные спектры гликонаночастиц Au на основе меркаптоацетилгидразона D-глюкозы **4a** (1), 3-меркаптопропионилгидразона D-глюкозы **5a** (2), 2-меркаптобензоилгидразона D-глюкозы **6a** (3). (б) Электронные спектры полимерсодержащих гликонаночастиц Au на основе меркаптоацетилгидразона D-глюкозы **10a** (1), 3-меркаптопропионилгидразона D-глюкозы **10б** (2), 2-меркаптобензоилгидразона D-глюкозы **10в** (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–в** 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–в**, 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–в** 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–в** в молярном соотношении 1:1 от массы исходного тиолсодержащего углевода. Следует заметить, что полученные после добавления Na-*N*-лаурилсаркозина коллоидные растворы гликонаночастиц Au **5a–в** 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–6б** через 72 ч после приготовления

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

Схема 3.

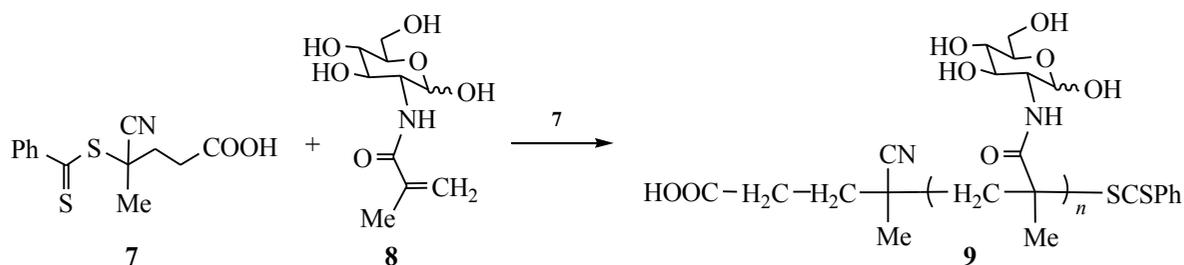
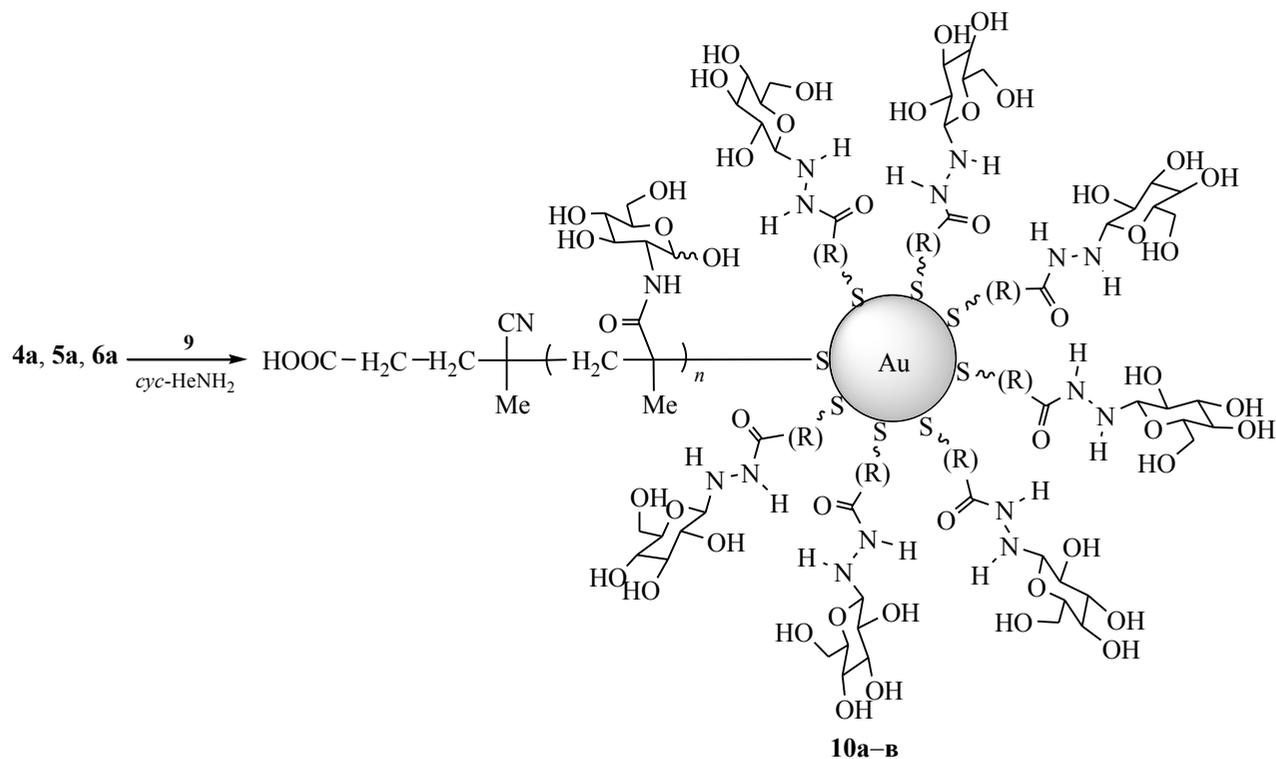


Схема 4.



D-глюкоза (**a-b**), R=CH₂ (**a**), R=CH₂CH₂ (**b**), R=C₆H₄ (**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°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 ¹³C соединения **9**, снятого в твердой фазе, наряду с сигналами основной цепи при 18.01 (CH₃) и 45.95 (CH₂) м. д., присутствуют два сигнала аномерного атома C¹ при 91.25 и 96.32 м. д., указывающие на наличие конфигурационной α,β-изомерии пиранозного цикла в примерном соотношении форм 6:1.

В литературе имеется ряд примеров снятия терминальной тиоацильной группировки углеводов

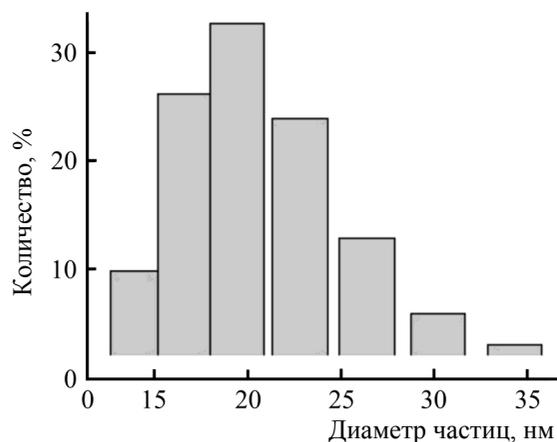


Рис. 2. Распределение по размерам гликонаночастиц Au на основе меркаптоацетилгидразона D-глюкозы **4a**.

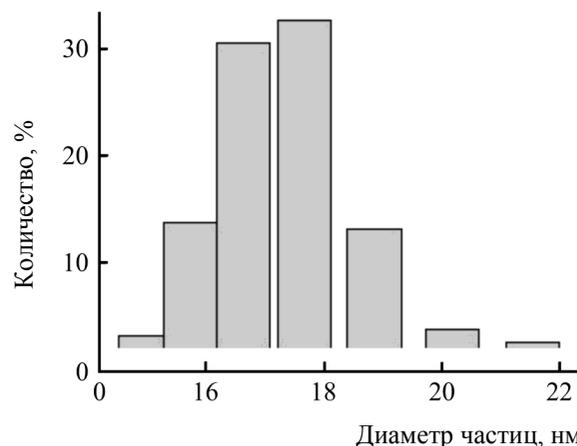


Рис. 3. Распределение по размерам полимерсодержащих гликонаночастиц Au **10a** на основе меркаптоацетилгидразона D-глюкозы.

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 циклогексилamina 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
10a	18	0.57	527
10б	22	0.41	528
10в	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 ^1H и ^{13}C снимали на спектрометре Bruker AV-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно. Спектры ЯМР ^{13}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 HAuCl_4 при 70°C при перемешивании добавляли горячий раствор 0.10 г трехводного цитрата натрия в 10 мл H_2O . 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 ± 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 H_2O (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 Et_2O 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 ^1H (D_2O), δ , м. д.: 1.04–1.26 м (3H, 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}C (твердая фаза), δ_c , м. д.: 18.01 (CH_3), 45.95 (CH_2), 55.65 (C^2), 62.28 (C^6), 72.06 ($\text{C}^4 + \text{C}^5$), 75.66 (C^3), 91.25 (C_α^1), 96.32 (C_β^1), 178.98 ($\text{C}=\text{O}$).

Синтез полимерсодержащих гликонаночастиц золота 10а–в. К раствору 0.015 г соединения **9** в 2 мл H_2O 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^{a,b*}, M. Yu. Vasilyeva^a, M. L. Levit^a, I. V. Lagoda^c, V. A. Baygildin^d,
B. M. Shabsels^a, A. A. Martynenkov^a, and 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
*e-mail: ershov305@mail.ru

^b St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, Russia

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

^d 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