

СИНТЕЗ ГЛИКОНАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ АЛЬДОЗ С ГИДРАЗИДОМ ЛИПОЕВОЙ (ТИОКТОВОЙ) КИСЛОТЫ И ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

© 2022 г. А. Ю. Ершов^{a,*}, А. А. Мартыненко^a, И. В. Лагода^b, А. А. Батыренко^b,
И. С. Драчев^b, Е. А. Якунчикова^b, Е. И. Федорос^c, С. С. Круглов^c,
М. А. Копаница^d, А. В. Якиманский^a

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

^b Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны России, Санкт-Петербург, 195043 Россия

^c Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова
Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, 197758 Россия

^d Рязанский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова
Министерства здравоохранения России, Рязань, 390026 Россия

*e-mail: ershov305@mail.ru

Поступило в Редакцию 14 января 2022 г.

После доработки 23 января 2022 г.

Принято к печати 25 января 2022 г.

Методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C изучено строение неизвестных ранее 2-[5-(1,2-дитиолан-3-ил)-пентаноил]гидразонов альдоз – продуктов конденсации серии моносахаридов (L-фукозы, L-рамнозы, D-маннозы, D-галактозы, N-ацетиламино-D-глюкозы и N-ацетиламино-D-маннозы) с гидразидом липоевой кислоты. Полученные соединения находятся в растворе в ДМСО-*d*₆ в виде таутомерной смеси открытой гидразонной и циклической пиранозной форм. Открытая гидразонная форма представлена набором сопоставимых количеств Z',E'-конформационных изомеров, различающихся расположением заместителей при амидной связи C–N. На основе 2-[5-(1,2-дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразонов альдоз разработан метод синтеза гликонаночастиц золота со средним диаметром частиц 23–28 нм и низким значением индекса полидисперсности. Полученные гликонаночастицы золота увеличивают эффективность лучевой терапии экспериментальной карциномы Эрлиха.

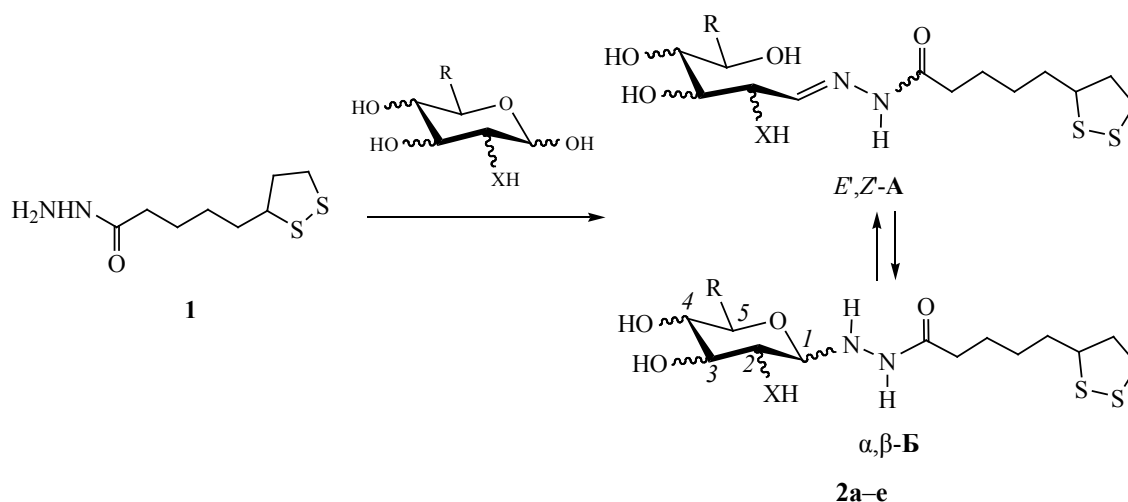
Ключевые слова: липоевый гидразид, S-замещенные ацилгидразоны сахаров, гликонаночастицы золота, лучевая терапия, радиосенсибилизация, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22050146, **EDN:** CKLGS1

Гликонаночастицы благородных металлов – продукты взаимодействия тиолсодержащих производных сахаров с коллоидными растворами серебра или золота – широко применяются в фармакологии и медицине как при изучении их соб-

ственной биологической активности, так и при использовании подобных супрамолекулярных систем для целевой доставки лекарственного вещества в определенную ткань или клетку живого организма [1–8].

Схема 1.



R = CH₃, X = O, L-фукоза (**a**), L-рамноза (**б**); R = CH₂OH, X = O, D-манноза (**в**), D-галактоза (**г**); R = CH₂OH, X = NCOCH₃, N-ацетиламино-D-глюкоза (**д**), N-ацетиламино-D-манноза (**е**).

Ранее нами был предложен одностадийный метод синтеза S-замещенных ацилгидразонов углеводов, основанный на прямом взаимодействии природных моно- и дисахаридов с гидразидами тиолокислот, а также были получены гликонаночастицы золота на их основе [9–11]. Предложенный метод не предполагает предварительной защиты гидроксильных групп исходного углевода, что в значительной степени упрощает синтез S-замещенных производных сахаров и гликонаночастиц на их основе.

Нами изучены строение продуктов конденсации гидразида липоевой кислоты с природными моносахаридами: L-фукозой, L-рамнозой, D-маннозой, D-галактозой, N-ацетиламино-D-глюкозой и N-ацетиламино-D-маннозой – и возможность их использования в качестве лигандов для получения гликонаночастиц золота, обладающих широким спектром биологической активности.

Выбор исходных альдоз в качестве объектов исследования при взаимодействии с гидразидом липоевой кислоты **1** обусловлен их преимущественным присутствием в составе N- и O-терминальных фрагментов лектинов, находящихся на клеточной поверхности и отвечающих за узнавание и связывание клеткой гликонаночастиц золота [12].

Гидразид липоевой кислоты **1** получен с выходом 85% по известной методике [13] (схема 1); его

физико-химические и спектральные характеристики полностью соответствовали литературным данным. 2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразоны альдоз **2a-e** получали с выходом 60–85% по разработанной нами ранее методике [14, 15] при кипячении эквимольных количеств исходного гидразида **1** и соответствующего моносахарида в этаноле в течение 8–10 ч.

Гидразоны **2a-e** представляют собой потенциальные таутомерные системы, способные существовать в виде линейной гидразонной формы **A** и/или циклической пиранозной формы **B**. Относительная интенсивность сигналов, приписываемых формам **A** и **B** в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C, изменяется со временем; через 48 ч эти изменения прекращались, что указывает на достижение равновесного состояния. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **2a-e**, снятых сразу после растворения в ДМСО-*d*₆, интенсивность сигналов, приписываемых пиранозной форме **B**, была значительно выше, чем в спектрах, зарегистрированных после установления равновесия **A** = **B**. Следовательно, в кристаллическом состоянии соединения **2a-e** существуют в пиранозной форме **B**, а в растворе они частично превращаются в линейную форму **A**.

В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **2a-e** в ДМСО-*d*₆ наблюдаются два набора резонансных сигналов, соответствующих двум стереоизомерам

Таблица 1. Данные о таутомерном составе соединений **2a–e** в ДМСО-*d*₆ через 48 ч после растворения

Соединение	Содержание, %			
	форма <i>E,E'</i> -А	форма <i>E,Z'</i> -А	форма α-Б	форма β-Б
2a	25	25	10	40
2б	20	20	15	45
2в	35	30	15	20
2г	25	20	10	45
2д	10	10	–	80
2e	15	15	70	–

линейной формы **A** (табл. 1). Наблюдаемое удвоение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C исследуемых соединений обусловлено присутствием *Z',E'*-конформеров линейной формы **A**, различающихся расположением заместителей при амидной связи C–N.

Отнесение сигналов к *E,E'*- и *E,Z'*-конформерам линейной формы **A** основано на известном различии в положении химических сдвигов атомов углерода связей C=N и C=O в спектрах ЯМР ¹³C; сигналы *E'*-конформера этих групп располагаются в области 145 и 170 м. д., тогда как для *Z'*-конформера эти сигналы лежат при 150 и 160 м. д. соответственно [15].

Аналогичное удвоение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C большинства соединений **2a–e** фиксируется и для циклической формы **B**. Наблюдаемое удвоение сигналов обусловлено α,β-конфигурационной изомерией при аномерном атоме углерода C¹ пиранозной формы. Дублетному сигналу H¹, находящемуся в более сильном поле и имеющему большую величину КССВ (*J* 8.0–9.0 Гц), следует приписать β-конфигурацию. Сигнал атома H¹ α-изомера обнаруживается в более слабых полях и имеет меньшую величину КССВ (*J* 4.0–4.5 Гц). Обратное расположение сигналов, как правило, наблюдается для атома C¹ соединений **2a–e** в спектрах ЯМР ¹³C: 85–88 (α-изомер) и 90–95 м. д. (β-изомер).

Поскольку количество линейной формы **A** в растворе в ДМСО-*d*₆ для соединений **2a–e** не превышает 50%, название 2-[5-(1,2-дитиолан-3-ил)-пентаноил]гидразон для подобных систем носит условный характер.

Соединения **2a–e** использованы в качестве лигандов для получения гликонаночастиц золота.

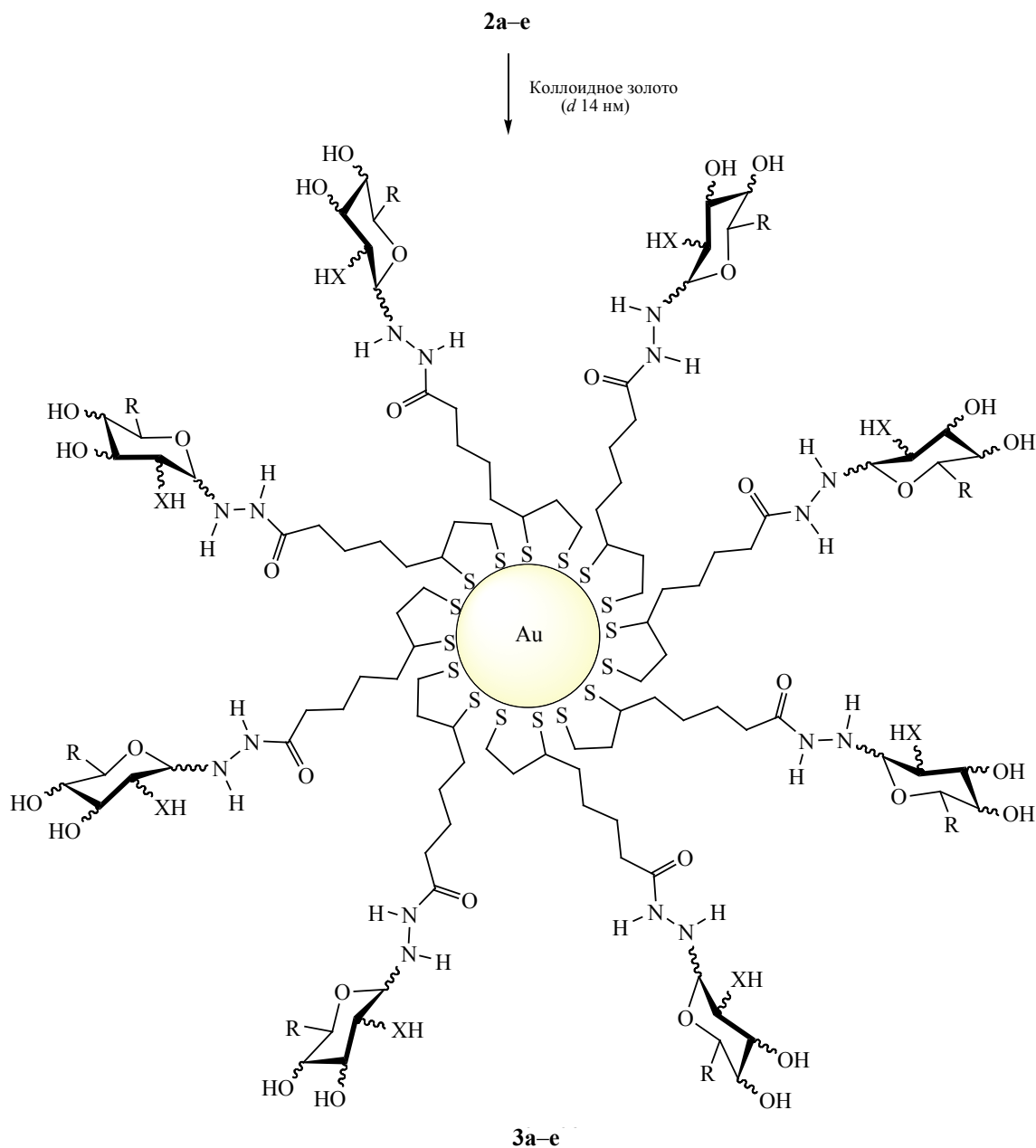
Для предотвращения агрегации гликонаночастиц Au **3a–e** в реакционную смесь в качестве стабилизатора добавляли додецилсульфат натрия в количестве 10 мас% от суммарной массы исходных гликолигандов. Образование гликонаночастиц Au **3a–e** начиналось через несколько часов после смешивания растворов соединений **2a–e** с коллоидным золотом. Об этом можно судить визуально по переходу окраски раствора от темно-красной в пурпурную, завершающегося через 48–72 ч (схема 2). Возможность участия гидразонной формы **A** во взаимодействии с коллоидным золотом следует исключить из рассмотрения, поскольку в спектрах ЯМР ¹H гликонаночастиц Au **3a–e** отсутствовал сигнал азометиновых протонов при 7.5–8.0 м. д., а в спектрах ЯМР ¹³C отсутствовали слабополюные сигналы при 145–150 м. д. (C=N), характерные для этой формы.

Общепринятый механизм образования наночастиц золота на основе липоевой (тиоктовой) кислоты и ее производных предполагает окислительно-восстановительное раскрытие 1,2-дитиолонового цикла с последующим образованием двух связей S–Au в расчете на одну молекулу лиганда [16–18].

Для изучения физико-химических параметров синтезированных гликонаночастиц Au **3a–e** использованы методы электронной спектроскопии, динамического светорассеяния (ДРС) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) (рис. 1, 2). В электронных спектрах гликонаночастиц Au наблюдается плазмонное поглощение, максимум которого находится в диапазоне 523–528 нм (табл. 2).

Противоопухолевую активность гликонаночастиц Au **3a–e** определяли на модели лучевой тера-

Схема 2.



R = CH₃, X = O, L-фукоза (а), L-рамноза (б); R = CH₂OH, X = O, D-манноза (в), D-галактоза (г); R = CH₂OH, X = NCOCH₃, N-ацетиламино-D-глюкоза (д), N-ацетиламино-D-манноза (е).

пии злокачественной опухоли Эрлиха. Мышам линии Balb/c подкожно перевивали клетки солидной карциномы Эрлиха по общепринятой методике [19]. Через 14 сут из перевитых клеток формировался подкожный опухолевый узел объемом до 2–

3 см³. Модель лучевой противоопухолевой терапии состояла в однократном гамма-облучении животных в дозе 2 Гр и времени экспозиции 5 мин. Радиозащитную активность гликонаночастиц Au **3a-e** оценивали при введении препаратов за 24 ч

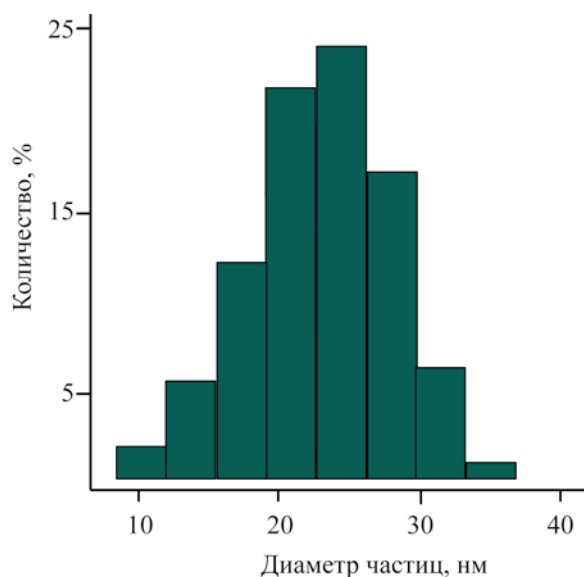


Рис. 1. Распределение размера гликонаночастиц золота на основе D-галактозы **3г** по диаметрам.

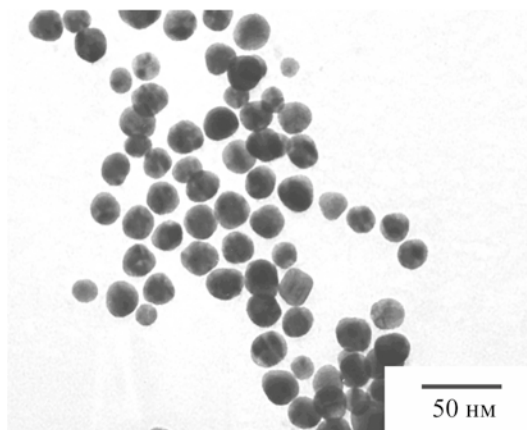


Рис. 2. ПЭМ-Фотография гликонаночастиц золота на основе D-галактозы **3г**.

до облучения. В качестве контролируемых параметров использовали выживаемость мышей через 21 и 28 сут после облучения, среднюю продолжительность жизни, а также динамику роста опухолевого узла.

Внутрибрюшинное введение 0.2 мл раствора гликонаночастиц Au **3а–е** способствовало вы-

живанию и существенному увеличению средней продолжительности жизни экспериментальных животных в экспериментах с облучением и без облучения (табл. 3). Комбинированное воздействие гликонаночастиц Au и гамма-облучения приводило к уменьшению объема опухолевого узла на четвертые сутки и к торможению роста опу-

Таблица 2. Данные о размерах, полидисперсности и световому поглощению водных растворов наночастиц золота **3а–е** (через 72 ч после приготовления)

Наночастицы золота	Средний диаметр, нм	Индекс полидисперсности	λ_{\max} , нм
3а	26	0.22	525
3б	23	0.21	523
3в	26	0.24	524
3г	24	0.30	523
3д	28	0.22	528
3е	24	0.26	526

Таблица 3. Данные о выживаемости и средней продолжительности жизни мышей линии Balb/c при различных вариантах противоопухолевой терапии гликонаночастиц золота (Au) на основе D-галактозы **3г**

Экспериментальная группа	Выживаемость, %		Средняя продолжительность жизни, сут
	21 сут	28 сут	
Контроль (опухоль)	0	0	12±1
Опухоль + облучение	13±12	0	16±2
Опухоль + Au	100±12	50±18	26±4
Опухоль + Au + облучение	50±14	38±17	22±6

Таблица 4. Влияние гликонаночастиц золота **3г** на динамику роста опухолевого узла перевитой опухоли Эрлиха у мышей линии Balb/c при общем равномерном гамма-облучении в дозе 2 Гр

Срок после облучения, сут	Объем опухолевого узла в группе, см ³ (% к исходному)		
	контроль (опухоль)	облучение	гликонаночастицы Au + облучение
0	2±0.2 (100)	2±0.3 (100)	3±0.2 (100)
4	5±0.4 (250)	3±0.2 (150)	2±0.2 (66)
7	5±0.7 (250)	4±0.3 (200)	4±0.2 (133)
11	6±0.3 (300)	5±0.5 (250)	4±0.2 (133)
15	Гибель	6±0.5 (300)	6±0.3 (200)
21	Гибель	Гибель	8±0.9 (266)

холи в последующие сутки наблюдения по сравнению с контролем и с группой больных животных, подвергшихся только лучевому воздействию (табл. 4). Выживаемость экспериментальных животных связана с торможением опухолевого роста, так как гликонаночастицы золота выступают в качестве радиосенсибилизаторов при лучевом воздействии на раковую опухоль.

В области практического использования полученных соединений перспективным представляется изучение возможности биомедицинского применения комбинации гликонаночастица–гликолиганд в радиационной онкологии, принимая во внимание обнаруженную нами ранее радиозащитную активность S-замещенных лигандов – продуктов конденсации альдоз с гидразидами сульфанилзамещенных карбоновых кислот [20]. Эффективность такой системы при лучевой терапии [21–26] может быть обусловлена комбинированными свойствами ее компонентов: гликонаночастицы золота избирательно воздействуют на раковые клетки, а S-замещенные гликолиганды защищают здоровые клетки от негативного лучевого воздействия.

Другое направление применения полученных соединений – это включение противоопухолевого препарата в состав гликонаночастицы благородного металла качестве солиганда. Такие супрамолекулярные объекты способны моделировать поверхность раковой клетки и комплементарно взаимодействовать с клеточными рецепторами (лектинами), обеспечивая целевую доставку иммобилизованного препарата в пораженный орган или ткань живого организма [27–29]. К ним относятся препараты, способные связываться с антиапоптотическим протеином Bcl-2 [30–32], ин-

гибирующие ряд важных ферментативных систем, например, β-трансформирующий ростовой фактор [33, 34], беспрепятственно проходящие гематоэнцефалический барьер [35, 36] и др. Это направление будет предметом наших дальнейших исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ полученных соединений проводили на анализаторе Hewlett-Packard 185B. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C снимали на спектрометре Bruker AV-400 при рабочих частотах 400 и 100 МГц соответственно. Таутомерный состав соединений **2а–е** определяли интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ¹H. Погрешность измерений ±5%. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – бензол–ацетон, 4:1. Электронные спектры поглощения гликонаночастиц Au **3а–е** регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 в диапазоне длин волн 300–750 нм в кварцевой кювете толщиной 1 см. Диаметр и индекс полидисперсности полученных гликонаночастиц Au **3а–е** определяли методом динамического светорассеяния на анализаторе Malvern Zetasizer Nano-ZS с длиной волны лазерного излучения 633 нм. Для определения морфологии гликонаночастиц Au **3а–е** использовали метод просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе Jeol JEM 100 S.

Для синтеза соединений **1–3** использовали рацемическую смесь 3*R,S*-изомеров липоевой кислоты фирмы «Sigma Aldrich» чистотой 98%.

Гидразид липоевой кислоты (1) получен по методике [13]. Выход 80%, т. пл. 64–67°C (т. пл. 66–68°C [13]). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ,

м. д.: 1.33 м (2Н, CH₂), 1.50 м (2Н, CH₂), 1.52–1.64 м (2Н, CH₂), 1.86 м (1Н, CH₂), 2.01 т (2Н, CH₂, *J* 7.5 Гц), 2.39 м (1Н, CH₂), 3.58 м (1Н, CH), 4.54 уш. с (2Н, NH₂), 8.93 уш. с (1Н, NHCO). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_С, м. д.: 25.06 (CH₂), 28.39 (CH₂), 33.32 (CH₂), 34.18 (CH₂), 38.17 (CH₂), 39.98 (CH₂), 56.20 (CH), 171.52 (C=O). Найдено, %: С 43.66; Н 7.27; N 17.65. С₈H₁₆N₂OС₂. Вычислено, %: С 43.60; Н 7.32; N 12.71.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразоны альдоз (2а–е). Раствор 1.10 г (5 ммоль) гидразида липоевой кислоты **1** и 5 ммоль соответствующего моносахарида в 50 мл EtOH кипятили 8–10 ч. После отгонки растворителя при пониженном давлении к остатку добавляли 50 мл ацетона. Светло-коричневые кристаллы отфильтровывали, сушили в вакууме и хранили в эксикаторе над P₂O₅.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон L-фукозы (2а). Выход 65%, т. пл. 141–143°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 25%), 1.10 д (0.75Н, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.36 м (0.5Н, CH₂), 1.53 м (0.5Н, CH₂), 1.65–1.87 м (1Н, 2CH₂), 2.08 м (0.5Н, CH₂), 2.42 м (0.5Н, CH₂), 3.61 м (0.25Н, CH), 7.35 д (0.25Н, HC=N, *J* 6.5 Гц), 10.83 уш. с (0.25Н, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер, 25%), 1.10 д (0.75Н, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.36 м (0.5Н, CH₂), 1.53 м (0.5Н, CH₂), 1.65–1.87 м (1Н, 2CH₂), 2.08 м (0.5Н, CH₂), 2.42 м (0.5Н, CH₂), 3.61 м (0.25Н, CH), 7.49 д (0.25Н, HC=N, *J* 6.0 Гц), 10.98 уш. с (0.25Н, NHCO); изомер α-Б (10%), 1.09 д (0.3Н, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.36 м (0.2Н, CH₂), 1.53 м (0.2Н, CH₂), 1.65–1.87 м (0.4Н, 2CH₂), 2.08 м (0.2Н, CH₂), 2.42 м (0.2Н, CH₂), 3.61 м (0.1Н, CH), 4.13 д (0.1Н, Н¹, *J* 3.5 Гц), 9.34 уш. с (0.1Н, NHCO); изомер β-Б (40%), 1.09 д (1.2Н, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.36 м (0.8Н, CH₂), 1.53 м (0.8Н, CH₂), 1.65–1.87 м (1.6Н, 2CH₂), 1.87 м (1.6Н, 2CH₂), 2.08 м (0.8Н, CH₂), 2.42 м (0.8Н, CH₂), 3.61 м (0.4Н, CH), 3.87 д (0.4Н, Н¹, *J* 8.0 Гц), 9.41 уш. с (0.4Н, NHCO). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_С, м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 16.37 (CH₃), 24.01 (CH₂), 28.42 (CH₂), 33.96 (CH₂), 34.31 (CH₂), 38.27 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.27 (CH), 66.23 (C⁵), 69.74 (C⁴), 71.58 (C²), 71.91 (C³), 148.89 (C=N), 174.00 (C=O); форма А (*E,Z'*-изомер), 16.84 (CH₃), 24.01 (CH₂), 28.42 (CH₂), 33.96 (CH₂), 34.31 (CH₂), 38.27 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.27 (CH), 65.19 (C⁵), 69.74 (C⁴), 71.36 (C²), 71.91 (C³), 151.81 (C=N), 168.36 (C=O); изомер α-Б, 19.88 (CH₃),

24.87 (CH₂), 28.29 (CH₂), 33.04 (CH₂), 34.19 (CH₂), 38.22 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.22 (CH), 67.35 (C⁵), 69.63 (C⁴), 71.83 (C²), 72.53 (C³), 86.27 (C¹), 171.39 (C=O), изомер β-Б, 20.09 (CH₃), 24.87 (CH₂), 28.29 (CH₂), 33.04 (CH₂), 34.19 (CH₂), 38.22 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.22 (CH), 67.88 (C⁵), 70.33 (C⁴), 72.89 (C³), 73.57 (C²), 91.59 (C¹), 172.35 (C=O). Найдено, %: С 45.80; Н 7.21; N 7.59. С₁₄H₂₆N₂O₅S₂. Вычислено, %: С 45.88; Н 7.15; N 7.64.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон L-рамнозы (2б). Выход 60%, т. пл. 118–120°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 20%), 1.10 д (0.6Н, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.34 м (0.6Н, CH₂), 1.52 м (0.6Н, CH₂), 1.65–1.85 м (1.2Н, 2CH₂), 2.03 м (0.6Н, CH₂), 2.40 м (0.6Н, CH₂S), 4.11 м (0.2Н, CH), 7.26 д (0.2Н, HC=N, *J* 6.0 Гц), 10.84 уш. с (0.2Н, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер, 20%), 1.10 д (0.6Н, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.34 м (0.6Н, CH₂), 1.52 м (0.6Н, CH₂), 1.65–1.85 м (1.2Н, 2CH₂), 2.03 м (0.6Н, CH₂), 2.40 м (0.6Н, CH₂S), 4.11 м (0.2Н, CH), 7.39 д (0.2Н, HC=N, *J* 6.5 Гц), 11.01 уш. с (0.2Н, NHCO); изомер α-Б (15%), 1.13 д (0.45Н, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.34 м (0.3Н, CH₂), 1.52 м (0.3Н, CH₂), 1.65–1.85 м (0.6Н, 2CH₂), 2.03 м (0.3Н, CH₂), 2.40 м (0.3Н, CH₂S), 4.11 м (0.15Н, CH), 5.12 д (0.15Н, Н¹, *J* 5.0 Гц), 9.14 уш. с (0.15Н, NHCO); изомер β-Б (45%), 1.13 д (1.35Н, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.34 м (0.9Н, CH₂), 1.52 м (0.9Н, CH₂), 1.65–1.85 м (1.8Н, 2CH₂), 2.03 м (0.9Н, CH₂), 2.40 м (0.9Н, CH₂S), 3.93 д (0.45Н, Н¹, *J* 8.5 Гц), 4.11 м (0.45Н, CH), 9.24 с (0.45Н, NHCO). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ_С, м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 18.17 (CH₃), 24.90 (CH₂), 28.44 (CH₂), 31.71 (CH₂), 34.34 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.21 (CH), 66.27 (C⁵), 70.71 (C³), 71.78 (C²), 73.41 (C⁴), 148.54 (C=N), 173.96 (C=O); форма А (*E,Z'*-изомер), 18.17 (CH₃), 24.90 (CH₂), 28.44 (CH₂), 31.71 (CH₂), 34.34 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.21 (CH), 66.29 (C⁵), 70.62 (C³), 72.68 (C²), 73.42 (C⁴), 151.21 (C=N), 168.33 (C=O); изомер α-Б, 20.90 (CH₃), 25.10 (CH₂), 28.19 (CH₂), 33.37 (CH₂), 34.18 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.28 (CH), 68.24 (C⁵), 69.38 (C³), 70.18 (C²), 71.13 (C⁴), 89.05 (C¹), 169.73 (C=O), изомер β-Б, 20.90 (CH₃), 25.10 (CH₂), 28.19 (CH₂), 33.37 (CH₂), 34.18 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.28 (CH), 67.80 (C⁵), 72.18 (C⁴), 73.16 (C²), 74.10 (C³), 87.98 (C¹), 171.39 (C=O). Найдено, %: С 45.93; Н 7.07; N 7.60. С₁₄H₂₆N₂O₅S₂. Вычислено, %: С 45.88; Н 7.15; N 7.64.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон D-маннозы (2в). Выход 65%, т. пл. 138–141°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 35%), 1.35 м (0.7H, CH_2), 1.54 м (0.7H, CH_2), 1.66–1.85 м (1.4H, 2CH_2), 2.12 т (0.7H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.7H, CH_2), 3.98 м (0.35H, CH), 7.26 д (0.35H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.5 Гц), 10.84 уш. с (0.35H, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер, 30%), 1.35 м (0.6H, CH_2), 1.54 м (0.6H, CH_2), 1.66–1.85 м (1.2H, 2CH_2), 2.12 т (0.6H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.6H, CH_2), 3.98 м (0.3H, CH), 7.39 д (0.3H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 11.00 уш. с (0.3H, NHCO); изомер α -Б (15%), 1.35 м (0.3H, CH_2), 1.54 м (0.3H, CH_2), 1.66–1.85 м (0.6H, 2CH_2), 2.12 т (0.3H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.3H, CH_2), 3.98 м (0.15H, CH), 4.87 д (0.15H, H^1 , J 3.5 Гц), 9.14 уш. с (0.15H, NHCO); изомер β -Б (20%), 1.35 м (0.4H, CH_2), 1.54 м (0.4H, CH_2), 1.66–1.85 м (0.8H, 2CH_2), 2.12 т (0.2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.2H, CH_2), 3.95 д (0.2H, H^1 , J 8.0 Гц), 3.98 м (0.2H, CH), 9.06 уш. с (0.2H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 24.90 (CH_2), 28.63 (CH_2), 30.84 (CH_2), 34.36 (CH_2), 38.27 (CH_2), 40.08 (CH_2), 56.30 (CH), 63.92 (C^6), 69.45 (C^4), 70.40 (C^2), 70.80 (C^3), 71.24 (C^5), 148.59 (C=N), 174.01 (C=O); форма А (*E,Z'*-изомер), 24.90 (CH_2), 28.63 (CH_2), 30.84 (CH_2), 34.36 (CH_2), 38.27 (CH_2), 40.08 (CH_2), 56.30 (CH), 63.92 (C^6), 69.49 (C^4), 70.46 (C^2), 70.86 (C^3), 71.28 (C^5), 151.25 (C=N), 168.39 (C=O); изомер α -Б, 24.03 (CH_2), 28.36 (CH_2), 31.73 (CH_2), 34.28 (CH_2), 38.27 (CH_2), 40.08 (CH_2), 56.25 (CH), 61.61 (C^6), 67.67 (C^4), 70.03 (C^3), 71.40 (C^2), 71.74 (C^5), 88.09 (C^1), 170.22 (C=O); изомер β -Б, 24.03 (CH_2), 28.36 (CH_2), 31.73 (CH_2), 34.28 (CH_2), 38.27 (CH_2), 40.08 (CH_2), 56.25 (CH), 61.68 (C^6), 67.52 (C^4), 71.55 (C^2), 73.29 (C^3), 78.26 (C^5), 94.12 (C^1), 171.56 (C=O). Найдено, %: C 44.03; H 6.80; N 7.28. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 43.96; H 6.85; N 7.32.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон D-галактозы (2г). Выход 75%, т. пл. 142–144°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 25%), 1.35 м (0.5H, CH_2), 1.51 м (0.5H, CH_2), 1.65–1.86 м (1H, 2CH_2), 2.16 т (0.5H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.43 м (0.5H, CH_2), 3.91 м (0.25H, CH), 7.36 д (0.25H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 10.84 уш. с (0.25H, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер), 1.35 м (0.4H, CH_2), 1.51 м (0.4H, CH_2), 1.65–1.86 м (0.8H, 2CH_2), 2.16 т (0.4H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.43 м (0.4H, CH_2), 3.91 м

(0.2H, CH), 7.49 д (0.2H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 10.98 уш. с (0.2H, NHCO); изомер α -Б (10%), 1.35 м (0.2H, CH_2), 1.51 м (0.2H, CH_2), 1.65–1.86 м (0.4H, 2CH_2), 2.16 т (0.2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.43 м (0.2H, CH_2), 3.91 м (0.1H, CH), 4.49 д (0.1H, H^1 , J 4.0 Гц), 9.28 уш. с (0.1H, NHCO); изомер β -Б (45%), 1.35 м (0.9H, CH_2), 1.51 м (0.9H, CH_2), 1.65–1.86 м (1.8H, 2CH_2), 2.16 т (0.9H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.43 м (0.9H, CH_2), 3.53 д (0.45H, H^1 , J 8.0 Гц), 3.91 м (0.45H, CH), 9.40 уш. с (0.45H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 24.03 (CH_2), 28.45 (CH_2), 30.84 (CH_2), 34.34 (CH_2), 38.26 (CH_2), 40.06 (CH_2), 56.30 (CH), 60.54 (C^6), 69.10 (C^4), 69.84 (C^2), 72.23 (C^3), 73.49 (C^5), 148.95 (C=N), 174.03 (C=O); форма А (*E,Z'*-изомер), 24.03 (CH_2), 28.45 (CH_2), 30.84 (CH_2), 34.34 (CH_2), 38.26 (CH_2), 40.06 (CH_2), 56.30 (CH), 60.54 (C^6), 69.17 (C^4), 69.28 (C^2), 72.23 (C^3), 73.49 (C^5), 151.89 (C=N), 168.40 (C=O); изомер α -Б, 24.90 (CH_2), 28.30 (CH_2), 31.70 (CH_2), 34.19 (CH_2), 38.26 (CH_2), 40.06 (CH_2), 56.22 (CH), 63.10 (C^6), 68.41 (C^4), 70.40 (C^2), 70.67 (C^3), 72.24 (C^5), 88.64 (C^1), 171.05 (C=O); изомер β -Б, 24.90 (CH_2), 28.30 (CH_2), 31.70 (CH_2), 34.19 (CH_2), 38.26 (CH_2), 40.06 (CH_2), 56.22 (CH), 63.18 (C^6), 68.31 (C^4), 70.22 (C^2), 72.40 (C^3), 76.72 (C^5), 91.77 (C^1), 172.29 (C=O). Найдено, %: C 43.91; H 6.91; N 7.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 43.96; H 6.85; N 7.32.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон N-ацетиламино-D-глюкозы (2д). Выход 80%, т. пл. 158–161°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер, 10%), 1.37 м (0.2H, CH_2), 1.54 м (0.2H, CH_2), 1.67 м (0.2H, CH_2), 1.89 с (0.3H, CH_3), 2.19 т (0.2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.4H, 2CH_2), 4.34 м (0.1H, CH), 7.24 д (0.1H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 10.85 уш. с (0.1H, NHCO); форма А (*E,Z'*-изомер, 10%), 1.37 м (0.2H, CH_2), 1.54 м (0.2H, CH_2), 1.67 м (0.2H, CH_2), 1.89 с (0.3H, CH_3), 2.19 т (0.2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (0.4H, 2CH_2), 4.34 м (0.1H, CH), 7.36 д (0.1H, $\text{HC}=\text{N}$, J 6.0 Гц), 11.01 уш. с (0.1H, NHCO); изомер β -Б (80%), 1.37 м (1.6H, CH_2), 1.54 м (1.6H, CH_2), 1.67 м (1.6H, CH_2), 1.82 с (2.4H, CH_3), 2.19 т (1.6H, CH_2 , J 7.0 Гц), 2.40 м (3.2H, 2CH_2), 3.61 д (0.8H, H^1 , J 8.0 Гц), 4.34 м (0.8H, CH), 9.89 уш. с (0.8H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: форма А (*E,E'*-изомер), 22.78 (CH_3), 24.04 (CH_2), 28.46 (CH_2), 30.79 (CH_2), 34.27 (CH_2), 38.21 (CH_2), 40.02 (CH_2), 56.14 (C^2),

56.25 (CH), 61.29 (C⁶), 70.86 (C⁴), 74.46 (C³), 77.56 (C⁵), 149.68 (C=N), 169.43 (C=O), 174.29 (C=O); форма **A** (*E,Z'*-изомер), 22.78 (CH₂), 24.04 (CH₂), 28.46 (CH₂), 30.79 (CH₂), 34.27 (CH₂), 38.21 (CH₂), 40.02 (CH₂), 56.19 (C²), 56.25 (CH), 61.29 (C⁶), 70.06 (C⁴), 74.46 (C³), 77.56 (C⁵), 154.68 (C=N), 168.45 (C=O); 169.43 (C=O); изомер β -**B**, 23.08 (CH₃), 24.04 (CH₂), 28.30 (CH₂), 30.79 (CH₂), 33.74 (CH₂), 38.21 (CH₂), 40.02 (CH₂), 54.39 (C²), 56.25 (CH), 61.25 (C⁶), 70.57 (C⁴), 71.27 (C⁵), 72.15 (C³), 90.69 (C¹), 169.43 (C=O), 170.90 (C=O). Найдено, %: C 45.30; H 6.98; N 9.86. C₁₆H₂₉N₃O₆S₂. Вычислено, %: C 45.37; H 6.90; N 9.92.

2-[5-(1,2-Дитиолан-3-ил)пентаноил]гидразон N-ацетиламино-D-маннозы (2e). Выход 60%, т. пл. 129–131°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма **A** (*E,E'*-изомер, 15%), 1.35 м (0.3H, CH₂), 1.54 м (0.3H, CH₂), 1.65 м (0.3H, CH₂), 1.89 с (0.45H, CH₃), 2.18 т (0.3H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 2.39 м (0.6H, 2CH₂), 4.36 м (0.15H, CH), 7.36 д (0.15H, HC=N, *J* 5.5 Гц), 10.86 уш. с (0.15H, NHCO); форма **A** (*E,Z'*-изомер, 15%), 1.35 м (0.3H, CH₂), 1.54 м (0.3H, CH₂), 1.65 м (0.3H, CH₂), 1.89 с (0.45H, CH₃), 2.18 т (0.3H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 2.39 м (0.6H, 2CH₂), 4.36 м (0.15H, CH), 7.55 д (0.15H, HC=N, *J* 5.5 Гц), 11.05 уш. с (0.15H, NHCO); изомер α -**B** (70%), 1.35 м (1.4H, CH₂), 1.54 м (1.4H, CH₂), 1.65 м (1.4H, CH₂), 1.89 с (2.1H, CH₃), 2.18 т (1.4H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 2.39 м (2.8H, 2CH₂), 4.36 м (0.7H, CH), 4.59 д (0.7H, H¹, *J* 4.5 Гц), 9.14 уш. с (0.7H, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: форма **A** (*E,E'*-изомер), 23.01 (CH₃), 24.04 (CH₂), 28.46 (CH₂), 30.79 (CH₂), 34.27 (CH₂), 38.21 (CH₂), 40.02 (CH₂), 52.53 (C²), 56.22 (CH), 63.68 (C⁶), 71.04 (C⁴), 72.16 (C³), 72.62 (C⁵), 145.62 (C=N), 169.95 (C=O), 174.09 (C=O); форма **A** (*E,Z'*-изомер), 23.01 (CH₃), 24.04 (CH₂), 28.46 (CH₂), 30.79 (CH₂), 34.27 (CH₂), 38.21 (CH₂), 40.02 (CH₂), 52.53 (C²), 56.22 (CH), 63.68 (C⁶), 70.26 (C⁴), 72.16 (C³), 72.62 (C⁵), 149.06 (C=N), 168.31 (C=O); 169.95 (C=O); изомер α -**B**, 22.83 (CH₃), 24.09 (CH₂), 28.32 (CH₂), 30.81 (CH₂), 34.26 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.05 (CH₂), 52.34 (C²), 56.22 (CH), 61.60 (C⁶), 68.38 (C⁴), 70.17 (C³), 72.94 (C⁵), 92.79 (C¹), 169.95 (C=O), 171.32 (C=O). Найдено, %: C 45.43; H 6.86; N 10.01. C₁₆H₂₉N₃O₆S₂. Вычислено, %: C 45.37; H 6.90; N 9.92.

Раствор коллоидного золота. К 200 мл 2.5×10⁻⁴ М. раствора H₂AuCl₄ при кипячении и интен-

сивном перемешивании добавляли горячий раствор 0.075 г двухводного цитрата натрия в 10 мл H₂O. После появления ярко-красного окрашивания смесь кипятили при перемешивании 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и использовали в синтезе гликонаночастиц Au **3a-e**. Судя по данным динамического светорассеяния и электронной спектроскопии (λ_{max} 523 нм), в растворе находилась основная фракция коллоидного золота с диаметром частиц 14.0±1 нм.

Гликонаночастицы золота (3a-e). К 10 мл раствора коллоидного золота при перемешивании добавляли 2.5×10⁻⁵ моль соединения **2a-e**, 2–3 мг додецилсульфата Na в 1 мл ДМСО и выдерживали 48–72 ч при 25°C. Протекание реакции контролировали с использованием методов ДРС, ПЭМ и электронной спектроскопии.

Изучение противоопухолевой активности гликонаночастиц Au **3a-e** проводили в Государственном научно-исследовательском испытательном институте военной медицины Министерства обороны РФ и Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения РФ. Развернутые результаты этих исследований будут представлены в виде отдельных публикаций в специализированных журналах.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Федорос Елена Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>

Круглов Степан Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-4637>

Якиманский Александр Вадимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8770-1453>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи 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. Hoboken: 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. 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. 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. Tran Q.H., Nguyen V.Q., Le A.T. // Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol. 2013. Vol. 4. 033001. doi 10.1088/2043-6262/4/3/033001
9. 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
10. 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
11. 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
12. Coulibaly F.S., Youan B.B.C. // AIMS Mol. Sci. 2017. Vol. 4. N 1. P. 1. doi 10.3934/molsci.2017.1.1
13. Koufaki M., Kiziridi C., Alexi X., Alexis M.N. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 6432. doi 10.1016/j.bmc.2009.07.010
14. 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
15. 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
16. Jin Z., Sugiyama Y., Zhang C., Palui G., Xin Y., Du L., Sisi Wang S., Dridi N., Mattoussi H. // Chem. Mater. 2020. Vol. 32. N 17. P. 7469. doi 10.1021/acs.chemmater.0c02482
17. Shinchi H., Yamaguchi, T., Moroishi T., Yuki M., Wakao M., Hayashi T., Carson D.A., Suda Y. // Bioconjugate Chem. 2019. Vol. 30. N 11. P. 2811. doi 10.1021/acs.bioconjchem.9b0056
18. Shinchi H., Yuki M., Yamauchi T., Niimura M., Wakao M., Cottam H.B., Hayashi T., Carson D.A., Moroishi T., Suda Y. // ACS Appl. Bio. Mater. 2021. Vol. 4. N 3. P. 2732. doi 10.1021/acsabm.0c01639
19. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Справочник по экспериментальной терапии опухолей. СПб: Репринт, 2008. 36 с.
20. Лагода И.В., Якунчикова Е.А., Драчев И.С., Гребенюк А.Н., Мартыненко А.А., Кулешова Л.Ю., Копаница М.А., Еришов А.Ю. // Радиацион. биол. радиоэкол. 2020. Т. 60. № 3. С. 291. doi 10.31857/S0869803120020071
21. Laprise-Pelletier M., Simão T., Fortin M.-A. // Adv. Health. Mat. 2018. P. 1701460. doi 10.1002/adhm.201701460
22. Miladi I., Alric C., Dufort S., Mowat P., Dutour A., Mandon C., Laurent G., Bräuer-Krisch E., Herath N., Coll J.-L., Dutreix M., Lux F., Bazzi R., Billotey C., Janier M., Perriat P., Le Duc G., Roux S., Tillement O. // Small. 2014. Vol. 10. N 6. P. 1116. doi 10.1002/sml.201302303
23. Chen Y., Yang J., Fu S., Wu J. // Inter. J. Nanomed. 2020. Vol. 15. P. 9407. doi 10.2147/ijn.s272902
24. Ngwa W., Kumar R., Sridhar S., Korideck H., Zygmanski P., Cormack R.A., Berbeco R., Makrigiorgos G.M. // Nanomedicine. 2014. Vol. 9. N 7. P. 1063. doi 10.2217/nmm.14.55
25. Antosh M.P., Wijesinghe D.D., Shrestha S., Lanou R., Huang Y.H., Hasselbacher T., Fox D., Neretti N., Sun S., Katenka N., Cooper L.N., Andreev O.A.,

- Reshetnyak Y.K.* // Proc. Nat. Acad. Sci. 2015. Vol. 112. N 17. P. 5372. doi 10.1073/pnas.1501628112
26. *Hernando P.J., Dedola S., Marin M.J., Field R.A.* // Front. Chem. 2021. Vol. 9. P. 668509. doi 10.3389/fchem. 2021.668509
27. *Manzari M.T., Shamay Y., Kiguchi H., Rosen N., Scaltriti M., Heller D.A.* // Nat. Rev. Mat. 2021. Vol. 6. N 4. P. 351. doi 10.1038/s41578-020-00269-6
28. *Jain S., Saxena N., Sharma M.K., Chatterjee S.* // Mat. Today: Proc. 2020. Vol. 31. N 4. doi 10.1016/j.matpr. 2020.06.602
29. *Khan H., Mirzaei H.R., Amiri A., Kupeli Akkol E., Ashhad Haleemi S.M., Mirzaei H.* // Sem. Can. Biol. 2019. Vol. 69. N 2. P. 24. doi 10.1016/j.semcaner.2019.12.004
30. *Romeo R., Carnovale C., Giofrè S., Monciino G., Chiacchio M., Sanfilippo C., Macchi B.* // Molecules. 2014. Vol. 19. N 9. P. 14406. doi 10.3390/molecules 190914406
31. *Billard C.* // Mol. Cancer Ther. 2013. Vol. 12. N 9. P. 1691. doi 10.1158/1535-7163.mct-13-0058
32. *Castro A.C., Holson E.B., Hopkins B.T., Koney N.O., Snyder D.A., Tibbitts T.T.* Pat. US 7842815 B2 (2010).
33. *Perfezou M., Turner A., Merkoci A.* // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. P. 2606. doi 10.1039/C1CS15134G
34. *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
35. *Аляутдин Р.Н., Кройтер Й., Харкевич Д.А.* // Эксп. клинич. фарм. 2003. Т. 66. № 2. С. 65. doi 10.30906/0869-2092-2003-66-2-65-68
36. *Olivier J.-C.* // NeuroRX. 2005. Vol. 2. N 1. P. 108. doi 10.1602/neurorx.2.1.108

Synthesis and Radio-Oncological Efficiency of Gold Glyco-Nanoparticles Based on the Aldose Condensation Products with Lipoic (Thioctic) Hydrazide

**A. Yu. Ershov^{a,*}, A. A. Martynenkov^a, I. V. Lagoda^b, A. A. Batyrenko^b, I. S. Drachev^b,
E. A. Yakunchikova^b, E. I. Fedoros^c, S. S. Kruglov^c, M. A. Kopanitsa^d, and A. V. Yakimansky^a**

^a *Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 190004 Russia*

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

^c *N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
St. Petersburg, 197758 Russia*

^d *I.P. Pavlov Ryazan Medical University, Ryazan, 390026 Russia*

*e-mail: ershov305@mail.ru

Received January 14, 2022; revised January 23, 2022; accepted January 25, 2022

Structure of previously unknown aldose 1,2-dithiolan-3-pentanoyl hydrazones – condensation products of a series of monosaccharides (L-fucose, L-rhamnose, D-mannose, D-galactose, N-acetylamino-D-glucose and N-acetylamino-D-mannose) with lipoic acid hydrazide was studied by spectral methods. It was shown that all the obtained compounds exist in DMSO-*d*₆ solution 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, differing in the arrangement of substituents relative to the C–N amide bond, in comparable amounts. On the basis of the indicated aldose 1,2-dithiolan-3-pentanoyl hydrazones, a method for the synthesis of gold glyconanoparticles with an average particle diameter of 23–28 nm and a low value of the polydispersity index has been developed. It was shown that individual aldose 1,2-dithiolan-3-pentanoyl hydrazones have a significant radioprotective effect, and glyconanoparticles based on them increase the effectiveness of radiation therapy for Ehrlich's carcinoma.

Keywords: lipoic hydrazide, thiolated sugars, gold glyco-nanoparticles, radiation therapy, antitumor activity