ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ ИМ. Н.С. ЕНИКОЛОПОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

РЫЖКОВ АЛЕКСЕЙ ИГОРЕВИЧ

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НОВОГО КЛАССА АМФИФИЛЬНЫХ КАРБОСИЛАНОВЫХ ЯНУС-ДЕНДРИМЕРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

1.4.7 - Высокомолекулярные соединения (химические науки)

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.х.н. Дроздов Федор Валерьевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 11
1.1. Классификация и методы синтеза Янус-дендримеров 11
1.2. Самоорганизация Янус-дендримеров17
1.3. Методы анализа Янус-дендримеров25
1.4. Области применения Янус-дендримеров
1.4.1. Янус-дендримеры в качестве стабилизирующих агентов 26
1.4.2. Использование Янус-дендримеров в качестве имитаторов биологических мембран
1.4.3. Янус-дендримеры в качестве наноносителей 37
1.4.4. Янус-дендримеры – усилители белкового связывания
1.4.5. Использование Янус-дендримеров в качестве векторов для доставки генов
1.4.6. Янус-дендримеры в качестве МРТ-отслеживаемых зондов 57
Выводы из литературного обзора 59
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ
2.1. Использованные материалы и оборудование 61
2.2. Синтез монодендронов на основе лимонена
2.3. Синтез функциональных производных монодендронов на основе лимонена
2.4. Синтез аллил-функциональных карбосилановых монодендронов
2.5. Синтез гидрофильных монодендронов
2.6. Синтез Янус-дендримеров76
2.7. Получение дендримеросом77
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
3.1. Получение аллил-функциональных монодендронов на основе лимонена 78
3.2. Получение гидрофобных монодендронов на основе лимонена
3.2.1. Модификация аллилфункциональных монодендронов гептаметилтрисилоксаном
3.2.2. Синтез карбосилановых монодендронов с бутильной периферией 95
3.3. Получение функциональных производных монодендронов на основе лимонена

3.3.1. Синтез эпокси-производных монодендронов различных генераций 99
3.3.2. Раскрытие эпоксидного кольца различными реагентами 108
3.4. Получение гидрофильных карбосилановых монодендронов 119
3.4.1. Синтез аллил-функциональных карбосилановых монодендронов 119
3.4.2. Синтез гидрофильного модификатора на основе монометилового эфира триэтиленгликоля
3.4.3. Синтез гидрофильных монодендронов посредством реакции
гидротиолирования
3.5. Получение Янус-дендримеров 133
3.6. Получение наночастиц на основе синтезированных Янус-дендримеров 140
ВЫВОДЫ 150
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ 152
БЛАГОДАРНОСТИ
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ154
ПРИЛОЖЕНИЕ А

введение

<u>Актуальность темы исследования.</u> Современное развитие нанотехнологий порождает широкий спектр задач как фундаментального, так и прикладного характера, актуальных для различных областей науки. Одним из таких направлений на стыке супрамолекулярной химии, физикохимии и коллоидной химии является разработка наноконтейнеров, предназначенных для инкапсуляции различных типов молекул, таких как лекарственные средства, вакцины, генетический материал и наночастицы.

Среди таких систем доставки особое внимание уделяется дендримеросомам - наноструктурам, формирующимися в результате самосборки молекул дендронов или дендримеров. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как высокая стабильность, способность к самоорганизации, узкое распределение по размерам, дендримеросомы стали объектом интенсивных исследований в ряде научных коллективов.

Кроме того, возможность простой функционализации поверхности дендримеросом и варьирование их размеров позволяют использовать их для изучения и моделирования органелл клеток, прививать к поверхности бактерий.

Фундаментальное изучение механизмов самосборки дендримеросом в зависимости от структуры исходных макромолекул представляет особую научную ценность. Полученные знания могут быть использованы для создания новых классов самоорганизующихся наноструктур с заданными геометрическими параметрами и функциональными характеристиками.

Степень разработанности темы. За последние десятилетия дендримерные молекулы получили широкое распространение в области супрамолекулярной химии, нанотехнологии и материаловедения благодаря своей уникальной высокой молекулярной архитектуре, контролируемым размерам И функциональности. В частности, значительный интерес вызывает класс Янусмакромолекул, обладающих дендримеров – дендритных асимметричным строением, сочетающим гидрофильные и гидрофобные сегменты в одной

структуре. Такие соединения проявляют выраженные амфифильные свойства и способность к самоорганизации, с образованием структур различной морфологии что делает их перспективными кандидатами для создания наноконтейнеров.

На сегодняшний день в литературе описано множество Янус-дендримеров на основе полиэфиров, полиамидов, полиуретанов и других органических и элементорганических соединений. Исследованы свойства полученных макромолекул, в том числе самосборка в мицеллоподобные или везикулярные структуры, взаимодействие с биомолекулами, а также поведение в биологических средах. Отдельные работы показали возможность регулирования морфологии надмолекулярных агрегатов путём варьирования архитектуры дендронов и условий среды.

Многие Янус-структуры, относящиеся к классу органических дендримеров, не нашли широкого применения в медицине из-за высокой токсичности, низкой растворимости в физиологических жидкостях, а также трудностей с метаболизмом в живых организмах. В результате, на сегодняшний день не существует лидирующего класса Янус-структур для использования в качестве систем доставки в организме. Исследования в этой области продолжаются, и активно разрабатываются новые классы макромолекул с целью преодоления указанных ограничений.

Несмотря на интенсивное развитие исследований в области синтеза Янусфизико-химических свойств, дендримеров изучения их примеры И систематического изучения кремнийорганических Янус-дендримеров В современной литературе практически отсутствуют. Карбосилановые соединения, обладающие высокой термической и химической стабильностью, выраженной гидрофобностью биологической собой И инертностью, представляют перспективную платформу для создания амфифильных макромолекул. Однако их потенциал в качестве основы для построения Янус-дендримеров остаётся недостаточно реализованным. Особенно слабо изученными остаются вопросы, касающиеся влияния молекулярной архитектуры карбосилановых дендронов на процессы самоорганизации в растворе, а также закономерности формирования

надмолекулярных структур в таких системах. Это указывает на наличие существенного пробела в научных знаниях и подчёркивает необходимость проведения комплексных исследований в данном направлении.

<u>Целью работы</u> является разработка эффективных синтетических подходов к получению амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров с заданной архитектурой, а также изучение их самосборки в растворах с формированием упорядоченных наноструктур, дендримеросом, для использования в качестве систем доставки.

Основные задачи работы:

1. Разработать синтетический подход к получению гидрофильных и гидрофобных монодендронов, обеспечивающий структурную вариативность и возможность масштабируемого получения соединений на основе доступного исходного сырья.

2. Синтезировать ряд гидрофильных и гидрофобных монодендронов различных генераций; подтвердить строение и индивидуальность полученных продуктов методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

3. Получить Янус-дендримеры с контролируемой архитектурой из синтезированных гидрофильных и гидрофобных монодендронов.

4. Исследовать процессы самоорганизации Янус-дендримеров в водном растворе и получить на их основе наночастицы; охарактеризовать физикосвойства химические полученных структур С использованием методов динамического светорассеяния, электронной микроскопии других И аналитических методов.

Научная новизна:

1. На основе лимонена впервые получены карбосилановые монодендроны с аллильной оболочкой 0, 1 и 2 генерации. Показана широкая возможность функционализации полученных монодендронов на основе лимонена, как в фокальной точке, с образованием эпоксидной, гидроксильной и пропаргилатных групп, так и на периферии, с образованием карбосилановых и карбосилансилоксановых гидрофобных монодендронов.

2. На основе аллилхлорида впервые получены карбосилановые монодендроны различных генераций с триэтиленгликолевыми лучами и азидопропильной функциональной группой в фокальной точке.

3. Из полученных монодендронов был синтезирован ряд амфифильных Янусдендримеров, на основе которых были получены наночастицы.

Теоретическая и практическая значимость работы. В данной работе было показано, что синтезированные амфифильные Янус-дендримеры на основе способны соединения, лимонена, самоорганизации природного к В надмолекулярные структуры (частицы) в водной среде. Величина критической концентрации ассоциации полученных Янус-дендримеров практически не зависит как от молекулярного состава, так и архитектуры исходных макромолекул. По электрофоретического динамического рассеяния данным И света все дендримеросомы обладают малым индексом полидисперсности (≤0.2) и высоким (по модулю) электрокинетическим потенциалом, что обуславливает их перспективность для возможных биомедицинских применений.

Методология и методы исследования. Методология работы заключалась в получении аллил-функциональных карбосилановых ряда монодендронов различных генераций на основе лимонена и аллилхлорида, их функционализации различными модификаторами, соединении монодендронов друг с другом с образованием Янус-дендримеров, получении на их основе дендримеросом и исследовании свойств полученных нанообъектов. В ходе выполнения настоящего исследования были использованы следующие основные инструментальные методы анализа: гель-проникающая хроматография (ГПХ), газо-жидкостная хроматография (ГЖХ), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), масс-спектрометрия c матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ-МС), динамическое светорассеяние (ДСР), сканирующая (СЭМ) и просвечивающая (ПЭМ) электронная микроскопия.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез ряда аллил-функциональных монодендронов на основе лимонена различных генераций, как с плотной, так и с разреженной периферией.

2. Функционализация полученных монодендронов на основе лимонена, как в фокальной точке, с образованием эпоксидной, гидроксильной и пропаргилатных групп, так и на периферии, с образованием карбосилановых и карбосилансилоксановых гидрофобных монодендронов.

3. Получение азидопропильных монодендронов различных генераций с аллильными функциональными группами на периферии и их модификация меркапто-функционализированным метиловым эфиром триэтиленгликоля.

4. Синтез и исследование свойств Янус-дендримеров, получение на их основе наночастиц и оценка потенциала полученных объектов в качестве систем контролируемой доставки лекарственных препаратов.

Личный вклад автора. Автором проведены формулировка цели и задач исследования, а также анализ современного состояния проблемы на основе обширного обзора научной литературы. Автор лично участвовал в планировании экспериментальной части работы, разработке схем синтеза, постановке и проведении синтетических экспериментов. В ходе исследования автором осуществлен синтез и очистка всего ряда промежуточных и конечных соединений. Также автором самостоятельно выполнена интерпретация результатов хроматографических анализов, данных ЯМР-спектроскопии (¹H, ¹³С и ²⁹Si) и масс-спектрометрии. Автор принимал активное участие в подготовке научных публикаций по теме диссертации, а также в представлении результатов исследования в виде докладов и сообщений на научных конференциях.

<u>Степень достоверности результатов.</u> Достоверность подтверждается использованием современных, валидированных методов синтеза и анализа, применением аналитического оборудования, обеспечивающего необходимую точность измерений, а также воспроизводимостью экспериментальных данных. Все ключевые эксперименты были повторены не менее трёх раз, что подтвердило надежность полученных данных. Основные результаты исследования прошли

внешнюю экспертизу в процессе публикации в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Апробация работы. Результаты работы были опубликованы в 11 тезисах и представлены в виде стендовых и устных докладов на следующих научных конференциях: Международная конференция «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (Москва, 18-22 ноября 2019 г.), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (Москва, 12-23 апреля 2021 г.), XVII Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения» (П. Эльбрус, 5–10 июля 2021 года), Школа-конференция для молодых ученых «Бесхлорная химия силиконов» (Москва, 1-3 декабря 2021 г), III Научная конференция с международным участием «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений» (Казань, 12-15 сентября 2022 г), Школаконференция для молодых ученых «Бесхлорная химия силиконов» (Москва, 31 октября-2 ноября 2022 г), XIX Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения» (П. Эльбрус, 3-8 июля 2023 года), IX Бакеевская Всероссийская с международным участием школа-конференция для молодых ученых «Макромолекулярные нанообъекты и полимерные композиты» (Тула, 8-12 октября 2023 года), XXVII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 16-18 апреля 2024 года), XVI Андриановская конференция «Кремнийорганические соединения: синтез, свойства, применение» (Москва, 2-6 июня 2024 года), VIII Научно-практическая конференция с международным участием «Современные синтетические методологии лля создания лекарственных препаратов И функциональных материалов (Екатеринбург, 9-12 июня 2024 года)».

По материалам диссертационного исследования были опубликованы 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Synthesis of Carbosilane and Carbosilane-Siloxane Dendrons Based on Limonene
/ A. Ryzhkov, F. Drozdov, G. Cherkaev, A. Muzafarov // Polymers. – 2022. – Vol. 14. –
№ 16. – P. 3279.

2. Approaches to the Functionalization of Organosilicon Dendrones Based on Limonene / A. I. Ryzhkov, F. V. Drozdov, G. V. Cherkaev, A. M. Muzafarov // Applied Sciences. -2023. - Vol. 13. - Nº 4. - P. 2121.

<u>Объем и структура диссертации.</u> Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждений, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 250 страницах печатного текста, содержит 233 рисунка, 2 таблицы и 186 ссылок на источники литературы.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Классификация и методы синтеза Янус-дендримеров

Дендритное (древовидное) строение является одним из наиболее распространенных в природе, как в неживом мире (например, молнии, снежинки, речные сети), так и в биологических системах (например, ветви деревьев, корни растений, сосудистая система, нейронная система) [1-3]. Эти естественные древовидные узоры стали источником вдохновения для химиков, которые пытались воссоздать разветвленную структуру на молекулярном уровне.

Несмотря на то, что концепция сильноразветвленных структур в макромолекулярных системах была первоначально предложена Флори в начале 1940-х годов [4-6], первый пример разветвленных макромолекул, полученных методом «каскадного синтеза», был описан в 1978 году группой Vogtle [7]. В 1985 году группой Tomalia [8] была опубликована статья, в которой впервые был использован термин «дендример». Данная работа была посвящена синтезу полиамидоаминовых дендримеров (РАМАМ).

Дендримеры представляют собой трехмерные макромолекулярные структуры с радиальной симметрией, имеющие глобулярное, древовидное строение и большое количество функциональных групп [9].

Как правило, дендримеры состоят из трех основных структурных элементов: центрального ядра, повторяющихся звеньев и поверхностных концевых групп [10,11]. Концевые группы дендримеров могут быть функционализированы, что приводит к изменению их физико-химических или биологических свойств [12,13].

Благодаря своим уникальным свойствам, дендримеры подходят для широкого спектра применений в различных областях, таких как: биомедицина [14-17], доставка лекарств [18-22], тканевая инженерия [23,24], катализ [25-28], сенсоры [29-32], визуализация [33-35], гибридные материалы [36,37] и солнечные элементы [38-41].

Эти соединения вызвали большой интерес в области медицины, но до сих пор их применение в клинической практике является незначительным [42]. Благодаря своим характеристикам, дендримеры имеют большую перспективу в качестве носителей лекарственных средств. Однако, имеется и ряд ограничений дендримеров области биомедицины, лля использования В а именно: синтетические трудности, связанные с получением и очисткой получаемых продуктов [43], токсичность в живых организмах некоторых представителей класса, например, катионных дендримеров [15,44-46], трудности в достижении контролируемого высвобождения лекарственного средства, получения постоянной эффективной дозы препарата [47,48].

Для устранения выявленных ограничений классических симметричных дендримеров были разработаны и внедрены несколько методологических подходов. В последние годы исследовательский фокус сместился в сторону биосовместимых биоразлагаемых синтеза И дендримерных полимерных наноструктур [49-51]. Использование биоразлагаемых дендримеров обеспечивает ферментативное и гидролитическое расщепление макромолекул с образованием низкомолекулярных, нетоксичных фрагментов, которые метаболизируются и выводятся из организма естественным путем [48,52]. Одним из ключевых направлений повышения биосовместимости дендримеров, а также снижения их цитотоксичности, является химическая функционализация поверхности, которая оптимизировать фармакокинетические фармакодинамические позволяет И свойства нанообъектов [53-57].

Кроме того, молекулы дендримера могут включать в себя различные структурные фрагменты, различающиеся размерами, химическими или физическими свойствами [47]. Такие дендримеры известны как «дендримеры Януса», названные в честь древнеримского бога Януса, обычно изображаемого двуликим. В 1989 году Casagrande и соавт. [58] впервые сообщили о «шариках Януса», стеклянных сферических частицах диаметром 50-90 мкм, одна сторона которых гидрофильна, а другая - гидрофобна. Группой ученых были изучены свойства этих уникальных амфифильных твердых веществ на границе раздела нефть/вода и отмечено их особое поведение и перспективные применения. Это исследование привлекло внимание нобелевского лауреата Pierre-Gilles de Genes. В 1991 году, выступая с лекцией под названием «Мягкая материя», он представил концепцию «Зерна Януса» – частиц, обладающих двумя различными сторонами: одна из которых полярная, а другая – неполярная [59].

В начале 90-х годов научной группой Fréchet впервые были получены Янусдендримеры, состоящие из двух разных монодендронов, соединенных в фокальной точке [60]. На Рисунке 4 представлены различные архитектуры Янусдендримеров. Чаще всего Янус-дендримеры состоят из гидрофобных и гидрофильных частей, как схематически изображено на рисунке 1.1.



Рисунок 1.1 – Схематические изображения Янус-дендримеров различной архитектуры

Первые Янус-дендримеры были получены на основе полимерных бензилфениленовых эфирных дендронов разными способами (Рисунок 1.2).



Рисунок 1.2 – Различные схемы синтеза Янус-дендримеров по работе Фреше Метод А демонстрирует самый простой метод синтеза Янус-дендримеров, когда в реакцию вступают два разных дендрона с одинаковой функциональностью ядра. В работах Percec [61,70] были получены библиотеки нескольких видов Янус-дендримеров используя простую реакцию образования амидной связи бензамидов. Примеры полученных структур приведены на Рисунке 1.3.



Рисунок 1.3 – Структуры Янус-дендримеров на основе галловой кислоты

Метод В был предложен исторически раньше всех и заключается в контролируемом присоединении как минимум дифункционального ядра сначала к одному дендрону и затем к другому. Данный подход был изложен в работе Fréchet

и является одним из самых популярных методов получения Янус-дендримеров. Классическая схема получения Янус-дендримера по данной стратегии представлена на Рисунке 1.4.



Рисунок 1.4 – Получение Янус-дендримера по методу В

Схема С синтеза Янус-дендримеров предполагает использование конвергентного и дивергентного методов синтеза дендримеров.



Рисунок 1.5 – Получение Янус-дендримеров по схеме С

Одна из первых опубликованных работ, в которой используется данная схема вышла в 2007 году [62]. В данной работе на первой стадии (Рисунок 1.5 (а)) проводится конвергентный синтез на основе дендрона Фреше 3-й генерации по реакции Мицунобу, используя бензильную фокальную точку как центр роста второго дендрона. Концевые бензильные группы полученного Янус-дендримера блокируют метиловым эфиром 4-гидроксибензойной кислотой с последующим восстановлением сложноэфирных групп (Рисунок 1.5 (b)). На завершающей стадии (Рисунок 1.5 (с)) проводят функционализацию концевых групп, и Сузуки присоединяют периферию посредством реакции на дендрона необходимые группы.

Среди Янус-дендримеров выделяются две важные категории: амфифильные Янус-дендримеры и амфифильные Янус-гликодендримеры [63,65,91].

Амфифильные Янус-дендримеры можно разделить на три группы: Янусдендримеры «twin-twin» состоят из двух липофильных дендронов, соединённых с двумя гидрофильными дендронами; Янус-дендримеры «twin-single» состоят из двух липофильных дендронов, соединённых с одним гидрофильным дендроном; Янус-дендримеры «single-single» состоят из одного липофильного дендрона, соединённого с одним гидрофильным дендроном. В зависимости от наличия специфических фрагментов в их молекуле или особенностей архитектуры амфифильные Янус-дендримеры классифицируются на фторированные Янусдендримеры, Янус-металлодендримеры, гиперразветвлённые Янус-дендримеры. Амфифильные Янус-гликодендримеры, включающие в структуру такие сахара, как D-галактоза, D-манноза и D-лактоза, также подразделяются на несколько типов: Янус-дендримеры «twin-twin» содержат два липофильных дендрона, соединённых с двумя гликозилированными гидрофильными дендронами; Янусдендримеры «single-single» состоят из одного липофильного дендрона, связанного с одним гликозилированным гидрофильным дендроном; Янус-дендримеры «twinmixed» состоят из двух гидрофобных дендронов, соединённых с одним гидрофильным и одним гликозилированным гидрофильным дендроном [70].

1.2. Самоорганизация Янус-дендримеров

В 1991 году группой Ньюкома (Newkome) был открыт эффект самоорганизации Янус-дендримеров в растворе [71]. С этого момента Янусдендримеры активно исследуются с точки зрения механизмов их самосборки и образованных зависимости морфологии наноструктур ОТ молекулярной архитектуры. На Рисунке 1.6 представлены исторически первые структуры Янусспособность дендримеров, демонстрирующие К контролируемой самоорганизации. В зависимости OT химического состава амфифильных сегментов, некоторые Янус-дендримеры способны самоорганизовываться в наночастицы в органических растворителях, однако основная часть процессов самоорганизации происходит в водных системах, где гидрофобно-гидрофильные взаимодействия играют ключевую роль.

(a) (d)

Рисунок 1.6 – Различные виды Янус-дендримеров, с которыми проводят самоорганизацию в органических растворителях (a,b,p) и в воде (c-q) Процесс самосборки амфифильных Янус-дендримеров регулируется посредством тонкой настройки их молекулярной архитектуры, преимущественно за счёт нековалентных взаимодействий между амфифильными сегментами.

Основными детерминантами формирования структур являются водородные связи гидрофобные эффекты, И при ЭТОМ В зависимости ОТ химической И топологической организации молекул значительную роль могут играть электростатические взаимодействия, Ван-дер-Ваальсовы силы и π - π стэкинг. Важно отметить. что изменения в молекулярной структуре приводят к формированию разнообразных наноразмерных морфологий, что позволяет контролировать параметры самоорганизации на молекулярном уровне. Таким образом, помощи основного инструмента визуализации подобных при наноструктур, крио-ПЭМ, был обнаружен широкий спектр агрегатов: кубосомы, сферические и цилиндрические мицеллы, жесткие ламели, органогели, гидрогели, бислои, лукообразные частицы и др. [72,73]. Размер таких частиц обусловлен условиями их получения, а также влиянием концентрации, температуры, растворителя, рН и ионной силы раствора. Однако, наиболее сильно на размер и геометрию получаемых наноразмерных ассоциатов влияет строение самого Янусдендримера - количество и соотношение гидрофильного и гидрофобного лучей, их длина, геометрия, химическая природа и т.д. В настоящее время стало возможным провести компьютерную симуляцию поведения Янус-систем в растворе или смеси растворителей для того, чтобы предсказать образование Особенно частиц определенного типа. популярным стал метод макромолекулярной динамики (coarse-grained molecular dynamics, CG-MD), используемый в том числе группой Регсес для предсказания самосборки огромных библиотек Янус-дендримеров, получаемых его группой [72]. Однако, наиболее простой способ предсказания формы и геометрии получаемых частиц это использование уравнений, полученных еще в 70-х годах Israelachvili для ассоциации ПАВ [74]. В первом приближении, можно ввести так называемый критический параметр упаковки (С_{pp}), который можно рассчитать по Формуле 1.1:

(1.1)

$$Cpp = \frac{V_0}{A_{mic}l_c}$$

*V*₀ - эффективный объем, занимаемый гидрофобными цепями в ядре агрегата;

*l*_c - максимальная эффективная длина (критическая длина цепи);

А_{mic} - эффективная площадь гидрофильной поверхности группы на границе раздела частица-раствор.

Таким образом, форма получаемых частиц будет при $C_{pp} \leq 1/3 - сферической, при <math>1/3 \leq C_{pp} \leq 1/2 - цилиндрической, C_{pp} = 1 - ламеллярной, <math>1/2 \leq C_{pp} \leq 1$ - как правило, образуются частицы, которые соответствуют сферическим (или эллипсоидальным) замкнутым амфифильным двухслойным структурам с внутренней полостью, содержащей раствор дисперсии.

Таким образом, зная длину и количество лучей, возможно представить топологию образующихся частиц в растворе.

В настоящее время существует устоявшаяся классификация частиц, получаемых самморганизацией Янус-дендримеров, которая базируется на двух параметрах: изменении размера частиц и количестве слоев. Монослойные дендримеросомы могут состоять только из одного бислоя, в то время как мультислойные (MLD), иногда называемые «луковидные», из множества концентрических слоев. В некоторых случаях наблюдается образование вложенных структур, при которых одна частица формируется внутри другой; такие системы называют мультивезикулярными дендримеросомами (Рисунок 1.7) [75].



Рисунок 1.7 – Способы получения дендримеросом и их разновидности

По размерам частицы разделяют на маленькие (small unilamellar Dendrimersomes, SUD), большие (large unilamellar dendrimersomes, LUD) и огромные (giant unilamellar dendrimersomes, GUD) (Рисунок 1.7).

Частицы определенного размера и архитектуры могут быть получены различными методами (Рисунок 1.8). Так, GUD могут быть получены методом регидратации пленки (Рисунок 1.8 (а)). Для этого, раствор Янус-дендримера наносят на поверхность, а затем полученную пленку растворяют в воде. При этом происходит самоорганизация таким образом, что гидрофильная часть ориентируется в воду, и образуются GUD. Кроме того, таким же методом, внутри дендримеросомы могут быть размещены молекулы-гости: лекарственные формы, красители, контрасты [76].



Рисунок 1.8 – Различные способы формирования GUD: регидратации пленки (а), методы пост-обработки для контроля размеров: облучения УЗ, экструзия и замораживание-оттаивание (b), метод введения раствора (c)

Как правило, гидрофобную компоненту растворяют в органической фазе, содержащей Янус-дендример, а гидрофильную – в водной. Было показано, что таким образом эффективно формируются Янус-дендримеры с алкильными и перфторалкильными алифатическими лучами [77]. GUD могут быть получены методом электроформования. Данный метод основан на растворении сухих пленок из Янус-дендримеров при приложении разности потенциалов в водных растворах [78,79]. LUD обычно получают обработкой GUD при помощи ультразвука (Рисунок 1.8 (b)). SUD получают методом экструзии, при котором дисперсию продавливают через мембраны с заданным размером пор. Для (multi-layers dendrimersomes) обычно используют получения MLD метод заморозки-оттаивания [80,81]. Метод введения раствора (Рисунок 1.8 (с)) позволяет формировать SUD, лукообразные дендримерсомы и даже GUD. Для осуществления данного метода, на первом этапе, Янус-дендримеры растворяют в хорошем растворителе, смешивающимся с водой (этанол, изопропанол, ТГФ, ацетонитрил). После чего, определенный объем органической фазы вливается в воду при энергичном перемешивании [82,83].

Основным вопросом, вставшим перед исследователями, является причина того или иного типа самопроизвольного структурирования. Как геометрия макромолекулы и ее структура влияет на тип образующихся наноразмерных объектов? Для ответа на этот вопрос было выполнено множество работ, в том числе посвященных компьютерному моделированию, в которых обсуждались различные виды межмолекулярных взаимодействий: ион-ионные, донорноакцепторные, водородные связи, ион-дипольные взаимодействия, π -стэкинг и их влияние на конечную структуру наноразмерных объектов [84-87]. Тем не менее, большинство из полученных наноразмерных дендримерных объектов были охарактеризованы с помощью физико-химических методов анализа. Так как большинство дендритных структур, полученных на основе дендримеров Регсес (бензилфениленовых эфирных дендронов) обладают мезогенным характером, определяя тип ЖК-фазы, возможно было установить тип упорядочения таких объектов.



Рисунок 1.9 – Модели самооранизации в случае мономеров Malthête (a,b) и дендримеров Percec (c)

Исторически большую роль для понимания упорядочения сыграли мономерные и полимерные структуры Malthête, названные им гемифазмидами (hemiphasmid) [88]. Так как гемифазмиды химически обладают схожей

структурой с дендримерами Percec, Malthête и Percec в сотрудничестве установили характер упорядочивания в обоих случаях, который оказался родственным (Рисунок 1.9). Таким образом, была установлена идентичность межмолекулярной организации между низкомолекулярными ЖК мономерами и высокомолекулярными дендримерами, что позволило в дальнейшем строить модели наноструктурирования в дендримеросомах и родственных наноразмерных объектах и определять группы симметрии на основании рентгеноструктурного анализа.



Рисунок 1.10 – Структура циклотривератриленовых производных с различными боковыми заместителями и модели их самосборки в спиралевидные дендритные структуры

Кроме того, с развитием методов моделирования и рентгеноструктурного анализа, появилась возможность создавать симуляции самоорганизующихся дендримерных структур в зависимости от структуры дендронов [89], что позволило в дальнейшем описать с помощью данного подхода и реальные дендримеросомы, в том числе объекты Регсес (Рисунок 1.10). Так, в своих работах Регсес показывает, что изменение химической структуры фокальной группы, повторяющегося звена и периферийных групп в дендронах приводит к изменению типа структуры конечного объекта [90]. Таким образом, варьируя химическую структуру дендронов или дендримеров, возможно изменять самоорганизацию и упорядочение макромолекул, благодаря чему появляется возможность создания молекулярных контейнеров с запрограммированными свойствами.

1.3. Методы анализа Янус-дендримеров

Для Янус-дендримеров характеристики используются различные Для подтверждения структуры Янус-дендримеров аналитические методы. применимы спектроскопические методы, такие как ИК-спектроскопия, УФвидимая спектроскопия, флуоресцентная спектроскопия, ядерный магнитный резонанс, рентгеновская дифракция и масс-спектрометрия. Наличие некоторых терминальных групп было доказано при помощи электрохимических методов, таких как циклическая вольтамперометрия. Для изучения морфологии, размера и формы Янус-дендримеров используются такие микроскопические методы, как сканирующая микроскопия, просвечивающая электронная электронная микроскопия и атомно-силовая микроскопия. Динамическое рассеяние света используется для определения гидродинамического диаметра частиц в растворе. Эксклюзионная хроматография определить позволяет чистоту И монодисперсность Янус-дендримеров.

Однако, существуют и другие аналитические методы, используемые исследователями для характеристики поведения Янус-дендримеров. Например, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия была использована для изучения внутренней дисперсии везикул, а также ДЛЯ исследования луковицеобразной структуры некоторых гликодендримерсом, собранных из Янусдендримеров [104]. Способность Янус-дендриимеров на основе холестерина к самосборке была оценена с помощью метода стационарной флуоресценции с использованием N-фенил-1-нафтиламина в качестве флуоресцентной метки [105]. В работе [69] исследование методом рентгеноструктурного анализа показало наличие сети водородных связей между гидроксильными группами И триазольными кольцами соседних молекул фторированных Янус-дендримеров. Также, для изучения молекулярной организации фторированных Янусиспользовали рассеяние рентгеновских лучей, дендримеров, авторы поляризованную оптическую микроскопию и дифференциальную сканирующую калориметрию. Эти аналитические методы показали изменение степени кристалличности при изменении генерации дендримеров.

1.4. Области применения Янус-дендримеров

Уникальная архитектура амфифильных Янус-дендримеров, имеющих мультифункциональные концевые группы, различные степени ветвления в одной молекуле, способность к самосборке в водных средах с образованием дендримерсом создает предпосылки использования Янус-дендримеров для широкого спектра биомедицинских применений [94,96].

1.4.1. Янус-дендримеры в качестве стабилизирующих агентов

1.4.1.1. Суспензии лекарственных средств

В рецептуры многих фармацевтических наносуспензий входят стабилизаторы, которые повышают растворимость плохо растворимых в воде средств счет электростатических лекарственных за или стерических взаимодействий. Амфифильные Янус-дендримеры могут адсорбироваться на частицах лекарственных средств и обеспечивать стерическую стабилизацию, являясь при этом универсальной платформой препятствуя агрегации И стабилизирующих агентов для суспензий лекарственных средств [100].

Таким образом, в работе [100] были получены четыре новых амфифильных Янус-дендримера с гидроксилированной разветвленной частью и додецилоксильными цепями (Рисунок 1.11).



Рисунок 1.11 – Библиотека амфифильных Янус-дендримеров с гидроксилированной разветвленной частью и додецилоксильными цепями

Была исследована способность полученных веществ стабилизировать коллоидные суспензии лекарственных средств за счет стерической стабилизации. адсорбируются Было Янус-дендримеры показано, что на поверхности индометацина за счет гидрофобных взаимодействий, поэтому кинетика адсорбции тесно связана с количеством гидрофобных алкильных цепей. Эти эксперименты показали высокий потенциал использования Янус-дендримеров в качестве стабилизаторов при наноизмельчении стадиях переработки И других лекарственных средств.

1.4.1.2. Наночастицы серебра и золота

Наночастицы серебра и золота представляют огромный интерес в области нанотехнологий благодаря их многочисленным применениям в катализе, материаловедении, наномедицине [95,107,108].

Янус-металлодендримеры содержат в своей структуре металлсодержащие фрагменты и обладают интересными каталитическими, магнитными и радиоактивными свойствами [95].

Таким образом, ферроцен-содержащие Янус-дендримеры могут быть использованы в качестве агентов нейтрального одноэлектронного переноса для восстановления Au(III) и Ag(I) в синтезе наночастиц золота [109-117] и серебра [115-120].

В литературе описаны способы получения наночастиц серебра и золота с использованием водорастворимых ферроцен-содержащих дендримеров в качестве стабилизаторов и восстановителей в водных системах, не содержащих внешнего восстановителя [95,99] (Рисунок 1.12).





1.4.2. Использование Янус-дендримеров в качестве имитаторов биологических мембран

Для моделирования биологических процессов, характерных для живых клеток, необходимо создание синтетических аналогов клеточных мембран,

ключевыми структурными элементами которых являются фосфолипиды и гликолипиды. Амфифильные Янус-дендримеры представляют собой эффективные фосфолипидные аналоги, обладающие способностью к самосборке в разнообразных жидких средах с образованием термодинамически стабильных дендримерсом, что позволяет воспроизводить структурные и функциональные свойства биологических мембран [70,121]. Янус-гликодендримеры, полученные путем конъюгации сахаров с Янус-дендримерами, способны к самоорганизации в буферных растворах [67,70,92,122] в гликодендримеросомы, которые имитируют гликолипиды.

Таким образом, дендримерсомы и гликодендримерсомы, имея такие важные характеристики, как управляемый размер [64], структурная организация [66,67], повышенная стабильность [66,121], биосовместимость, сходство мембраны с живыми клетками [70], могут успешно заменить липосомы.

1.4.2.1. Амфифильные Янус-дендримеры

Для стабилизации клеточных мембран и везикул, Yadavalli и соавт. [121] использовали дендримеросомы, полученные из соответствующих Янусдендримеров, содержащих гидрофобные 3,5-ди-додецилоксибензойные эфирные дендроны и гидрофильные 3,4,5-трис-триэтиленгликоль-бензойные эфирные дендроны. Авторы продемонстрировали потенциал дендримеросом в качестве платформ для клеточного таргетинга, синтезировав гибридные везикулярные структуры посредством интеграции с бактериальными мембранными везикулами, содержащими бактериальный белок адгезин. Полученные гибридные системы демонстрировали сходство с живыми клетками и обеспечивали селективное взаимодействие с человеческими клетками-мишенями.

B молекулярных качестве строительных единиц для получения мембраноподобных дендримеросом были использованы производные природных фенольных функционализированные триэтиленгликолевыми кислот, И алкильными фрагментами. Эти амфифильные соединения формировали биосовместимые толшиной бислоя. сопоставимой дендримеросомы С С природными фосфолипидными мембранами (Рисунок 1.13). Самосборка данных Янус-дендримеров приводила к формированию униламеллярных структур, обладающих высоким потенциалом для применения в области синтетической клеточной биологии, в том числе для задач молекулярной инкапсуляции и управляемой доставки [123].



Рисунок 1.13 – Библиотека амфифильных Янус-дендримеров

Новый тип цвиттер-ионных Янус-дендримеров, состоящих из цвиттерионной фосфохолиновой гидрофильной группы и гидрофобного дендрона на основе 3,5-замещенного дигидроксибензола, был представлен Joseph и соавт. [124]. Этот тип Янус-дендримеров самоорганизуется в воде в цвиттерионные дендримерсомы, которые в точности имитируют толщину, латеральную подвижность и гибкость природных клеточных мембран (Рисунок 1.14).



Рисунок 1.14 – Получение цвиттер-ионных Янус-дендримеров (a), самоорганизация Янус-дендримеров с образованием дендримеросом (b) униламеллярные дендримеросомы, собранные методом электроформации и помеченные красителем «нильский красный» (c)

Интеграция высокой мембранной гибкости и коллоидной стабильности дендримеросом клеточноподобной природы обеспечивает их способность к специфическим биоинтерфейсным взаимодействиям, включая поглощение бактериальных клеток. В исследовании Kostina и соавт. были разработаны амфифильные Янус-дендримеры, модифицированные алкильными цепями гидрофильными триэтиленгликолевыми додекана И фрагментами, обеспечивающими заданный баланс гидрофобности и гидрофильности. В самосборки данные молекулы формируют униламеллярные условиях везикулярные структуры с толщиной мембраны, сопоставимой с липидным бислоем природных мембран. Поверхностные свойства этих дендримеросом неспецифической характеризуются минимальной адгезией К микробным клеточным стенкам за счёт высокого уровня гидрофильности, что обусловливает

их устойчивость к биообрастанию и делает перспективными для применения в системах направленной доставки лекарственных средств (Рисунок 1.15).





Рисунок 1.15 – Химическая структура Янус-дендримера (а), крио-ПЭМ изображение полученных дендримеросом (b)

Эти клеточноподобные дендримеросомы оказались лучше природных липосом и синтетических полимеросом в плане эндоцитоза живых бактерий, что подчеркивает перспективы использования дендримерсом в биомедицине [125].

1.4.2.2. Янус-гликодендримеры

Янус-гликодендримеры представляют собой синтетические амфифильные макромолекулы, структурно имитирующие гликолипиды. Благодаря наличию как гидрофильных, так и гидрофобных фрагментов в молекулярной архитектуре, данные соединения способны к самосборке в нановезикулярные структуры гликодендримерсомы. Характерной особенностью везикул таких является расположение углеводных фрагментов их внешней поверхности, на имитирующей гликокаликс – углеводный слой, характерный для мембран эукариотических клеток, а также клеточных оболочек бактерий и вирусов.

Гликодендримерсомы представляют собой самоорганизующиеся нановезикулы программируемыми структурами, подобными клеточной С поверхности, состоящими из углеводных молекул, которые могут быть объединены с лектинами для выявления специфичного взаимодействия гликана и лектина. В клинических условиях гликодендримерсомы могут быть использованы нацеливания лектины in vivo специфического для наночастиц на И обезвреживания лектина в местах повреждающего действия [67]. Xiao и соавт. синтезировали Янус-гликодендримеры с различными сахаридными группами и соединили их с гомодимерными, гетеродимерными и химерными галектинами, чтобы выявить степень сшивания биомиметических наноразмерных везикул с заряженными и незаряженными лигандами, а значит внести вклад в выяснение природы этих жизненно важных взаимодействий [67] (Рисунки 1.16, 1.17).



Рисунок 1.16 – Получение Янус-гликодендримеров



Рисунок 1.17 – Самоорганизация гликодендримерсом их селективное связывание с галектинами человека

Другие амфифильные гликопептидные Янус-дендримеры для биомимикрии гликанов продемонстрировали сильное и специфическое распознавание с маннозо-специфическим лектином С-типа [126]. Rodriguez-Emmenegger и соавт. получили гликодендримеросомы, действующие как имитаторы клеточных мембран, с иерархической морфологией, напоминающей бикомпонентные рафты.

Пространственная организация углеводных фрагментов на поверхности данных наноструктур способствует селективному белковому распознаванию и одновременно снижает вероятность неспецифического взаимодействия между углеводами. Эти свойства обуславливают высокий потенциал гликодендримеросом для использования в качестве функциональных платформ в клеточной биологии, молекулярной диагностике и наномедицине [92].

В работе [93] Янус-гликодендримеры были получены в результате реакции изотиоцианатсодержащими Янус-дендримерами И линейными между ИЛИ разветвленными углеводами, содержащими олигосахаридные и гидрофобные аминопентильные фрагменты (Рисунок 1.18). Эти структуры, содержащие тиомочевинные группы, которые усиливают гидрофильный характер Nпентильного линкера, саморганизуются В нановезикулы С ламеллярной поверхностью, которые имитируют сборки клеточной поверхности гликанов и

вирусных гликопротеинов и имеют перспективу изучения способности вирусов к маскировке.



Рисунок 1.18 – Получение Янус-гликодендримеров посредством изотиоцианатаминной «клик» - реакции

Аналогичные результаты, касающиеся важного влияния фрагмента тиомочевины, расположенной среди гидрофобных и гидрофильных дендронов Янус-гликодендримеров, на их самосборку, были получены Murphy и соавт. Они также показали стабилизацию обогащенных гликолипидами рафтов и ассоциацию обогащенных сульфатидами областей со специфическими гликопротеинами [122].

Различные патогенные штаммы бактерий действуют, инфицируя клетки хозяина через многообразные связи хозяин-гость [127]. С целью разработки эффективных углевод-содержащих дендримерных наноструктур, обладающих способностью к специфическому захвату бактериальных клеток [66], Krishnan и соавт. синтезировали углеводородные Янус-дендримеры, способные к спонтанной самосборке в двумерные слоистые структуры [128]. Полученные амфифильные

молекулы, состоящие из гидрофильного дендрона с остатками галактозы и гидрофобного фрагмента на основе тетрафенилэтилена, использовались в качестве мультивалентных лигандов. Эти структуры продемонстрировали способность к высокоэффективному связыванию с бактериальными клетками, их агглютинации, а также ингибированию роста микроорганизмов (Рисунок 1.19).



Рисунок 1.19 – Самосборка Янус-дендримеров в двумерные листы и агглютинация на них бактерий Е. Coli

Для изучения биологической активности углеводов, Kostina и соавт. использовали гликодендримерсомы, образованные в результате самосборки маннозных Янус-дендримеров, мембрана которых имитирует поверхность клетки [104].
1.4.3. Янус-дендримеры в качестве наноносителей

Ограничения в использовании лекарственных препаратов, такие как плохая водорастворимость, токсичность, связанная с неселективным биораспределением, и лекарственная резистентность, могут быть преодолены при использовании везикулярных агрегатов в качестве систем доставки лекарств. В отличие от мицелл, везикулы обладают способностью инкапсулировать как гидрофобные, так и гидрофильные молекулы [94].

Дендримеросомы проявляют способность к инкапсуляции различных молекул, включая флуоресцентные красители и лекарственные препараты. Для гидрофобных соединений применяли методы тонкопленочной включения гидратации или эмульгирования по принципу «масло в воде», при которых гидрофобные молекулы внедрялись липофильный бислой мембраны В В дендримеросом. случае гидрофильных веществ ИХ инкапсуляция осуществлялась посредством растворения в водной или буферной фазе с последующим формированием везикул, в результате чего молекулы оказывались заключёнными в гидрофильные внутренние полости. Неинкапсулированные вещества удалялись стандартными методами очистки, такими как диализ или эксклюзионная хроматография. [70].

Таким образом, в работе [130] флуоресцеин и «нильский красный» были Янус-дендримеров, инкапсулированы в дендримеросомы, полученные ИЗ содержащих гидрофобный фотодеградируемый полиэфирный дендрон третьей о-нитробензильными фрагментами И гидрофильный 3.4.5генерации С дизамещенный дендрон первой генерации с триэтиленгликолевыми лучами (Рисунок 1.20).



Рисунок 1.20 – Синтез фотодеградируемых Янус-дендримеров

До 2018 года большинство исследований, посвященных использованию Янус-дендримеров в качестве лекарственных наноносителей, касались инкапсуляции противораковых препаратов. Например, включение доксорубицина в дендримеросомы, полученные из Янус-дендримеров с гидрофильными дендронами на основе диметилолпропионовой кислоты и 3,5-дизамещенными гидрофобными дендронами [63], или полученные из Янус-дендримеров с гидрофильным поли(амидоаминовым) дендроном и двумя гидрофобными С₁₈ алкильными цепями [132] (Рисунок 1.21).



Рисунок 1.21 – Получение дендримеросом с инкапсулированием доксорубицина (а) на основе гибридного Янус-дендримера (b)

Также сообщалось о включении плитидепсина в дендримеросомы, собранные из Янус-дендримеров, включающих гидрофильный блок со свободными терминальными ОН-группами и гидрофобный, функционализированный алифатическими цепями, полученный из стеариновой кислоты [133] (Рисунок 1.22).



Рисунок 1.22 – Библиотека Янус-дендримеров с гидрофобными блоками на основе стеариновой кислоты

Соединения лекарств с дендримеросомами показали хорошую стабильность и непроницаемость [63,133], pH-зависимое, контролируемое, высвобождение лекарственных средств [63,131], хорошую инкапсулирующую способность, зависящую от соотношения гидрофобных и гидрофильных дендронов [133].

До недавнего времени дендримеросомы рассматривались преимущественно в качестве транспортных систем для доставки различных малых молекул и биополимеров, что обусловливало их перспективность как платформ для разработки новых терапевтических средств, направленных на лечение широкого спектра заболеваний. Ві и соавт. разработали и синтезировали серию амфифильных Янус-гликопептидных дендримеров с вариативной молекулярной архитектурой. В этих конструкциях в качестве центрального звена использован βциклодекстрин, к которому были присоединены гидрофильные углеводные фрагменты и гидрофобные пептидные цепи (Рисунок 1.23).



Рисунок 1.23 – Получение амфифильных Янус-гликопептидных дендримеров

Полученные объекты самоорганизовывались в различные управляемые наноструктуры, такие как гликосферы, червеобразные мицеллы и волокна. В эти наноматериалы были успешно инкапсулированы краситель «нильский красный» и противовоспалительный препарат флуорофенидон [126].

Редокс-чувствительные дендримеросомы, содержащие дисульфидносвязанные холестеринсодержащие ПЭГ-функциональные дендримеры (Рисунок 1.24), также были способны инкапсулировать как липофильный краситель «нильский красный», так и гидрофильный краситель родамин. Редокс-триггерное высвобождение инкапсулированного липофильного красителя из дендримеросом на основе холестерина проводилось с использованием глутатиона в качестве восстановителя [105].



Рисунок 1.24 – Схема синтеза Янус-дендримера, модифицированного холестерином

В работе [95] Родамин В был инкапсулирован в мицеллы ферроценовых Янус-дендримеров и высвобождался посредством окислительновосстановительной реакции ферроценильного-мостика (Рисунок 1.25).



Рисунок 1.25 – Использование ферроценовых Янус-дендримеров в качестве наноносителей, стабилизаторов наночастиц и супрамолекулярных нанореакторов

Поскольку высвобождение загруженных молекул ИЗ клеточных наноносителей может быть осуществлено путем оптической модуляции свойств мембраны, Li и соавт. разработали самоорганизующуюся светочувствительную платформу дендримерсомных везикул на основе Янус-дендримеров, содержащих орто-нитробензильное фотолабильное ядро между липофильными И Супрамолекулярные гидрофильными дендронами. структуры, такие как униламеллярные, мультиламеллярные и луковицеобразные везикулы, проявляют светочувствительное поведение: под воздействием освещения они в течение миллисекунд или секунд претерпевают деструкцию, сопровождающуюся разборкой структуры, с последующей способностью к восстановлению и повторной самосборке (Рисунок 1.26).



Рисунок 1.26 – Фотолиз Янус-дендримеров и разрушение дендримеросом на их основе

Загруженные малыми молекулами (например, флуоресцентным красителем Bodipy препаратом противоопухолевым доксорубицином) или И макромолекулами (красный флуоресцентный белок c His-меткой, дигидрофолатредуктаза E. coli с N-концевым доменом, соединенным с глутатион-S-трансферазой и зелёным флуоресцентным белком), такие везикулярные структуры демонстрируют фоточувствительную деградацию, В результате которой возможно контролируемое высвобождение до 90% инкапсулированного вещества [134].

Группа Najafi разработала Янус-дендримеры, которые использовались для повышения растворимости в воде антибиотика тетрациклина и противовоспалительного средства дексаметазона (Рисунок 1.27).



Рисунок 1.27 – Схема получения Янус-дендримеров

Гидрофобный дендрон в структуре Янус-дендримера выполнял функцию инкапсуляции гидрофобных лекарственных средств, тогда как гидрофильный дендрон обеспечивал водорастворимость полученного амфифильного конъюгата. Повышение растворимости таких систем зависело от концентрации и генерации используемого дендримера [103].

В последние годы особое внимание уделяется применению Янусдендримеров в качестве нанотранспортных систем для доставки противовирусных препаратов. Несмотря на эффективность существующих противовирусных средств в отношении ряда вирусных инфекций, их клиническое применение ограничивается побочными эффектами и развитием лекарственной резистентности.

Некоторые ингибиторы вирусной протеазы NS3 вируса гепатита С, такие как камптотецин, йопаноиновая кислота и тиратрикол, обладают ограниченной стабильностью при физиологических значениях pH, а также недостаточной

способностью проникать в клетки, что снижает их эффективность в подавлении вирусной репликации [106,129,135]. Эти ограничения могут быть преодолены за счёт использования систем доставки на основе Янус-дендримеров, способствующих улучшению фармакокинетических характеристик, увеличению биодоступности, обеспечению таргетной доставки и повышению эффективности клеточной интернализации [106,129,136,137].

В работе [106] были синтезированы амфифильные Янус-дендримеры на основе диметилолпропионовой кислоты (ДМПК) и 2,2бис(глицилокси)пропионовой кислоты (бис-ГМПК), модифицированные липофильными фрагментами стеариновой кислоты. Эти системы были успешно использованы для инкапсуляции противовирусных соединений — йопаноиновой кислоты и тиратрикола (Рисунок 1.28).



Рисунок 1.28 – Лекарственные препараты, йопаноевая кислота и тиратрикол, инкапсулированные в дендримеросомы (а), библиотека Янус-дендримеров (b)

Другой препарат, камптотецин, был инкапсулирован в Янус-дендример на основе дендронов аналогичного строения [129]. В работе [138] камптотецин был инкапсулирован в дендримеры бис-ГМПК, имеющие внутренние амидные группы. Наноносители камптотецина оказались менее токсичными, а растворимость камптотецина была увеличена [129,138].

Также, Янус-дендримеры имеют большой потенциал в качестве пролекарств для доставки противовоспалительных агентов. В работе [139] был синтезирован амфифильный Янус-дендример, в структуре которого один дендрон содержал фрагменты напроксена, а другой – молекулы ибупрофена. Полученный ибупрофен–напроксен–Янус–конъюгат был исследован на антипролиферативную активность в отношении клеток лейкемии и колоректального рака.

Результаты исследований показали, что данный конъюгат обладает сопоставимой с цисплатином противоопухолевой активностью, при этом проявляя низкую цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам. Указанные свойства подчеркивают перспективность использования подобных Янус-дендримеров в области биомедицины, включая таргетную доставку противовоспалительных и противоопухолевых препаратов.

1.4.4. Янус-дендримеры – усилители белкового связывания

Среди перспективных подходов к доставке терапевтических пептидов, нацеленных на внутриклеточные белки, активно исследуются синтетические полимеры [140-143] и наноразмерные супрамолекулярные ансамбли, в том числе дендримеры [144-146]. Однако, несмотря на значительное количество исследований, эффективная доставка пептидов остаётся актуальной задачей. Это обусловлено тем, что физико-химические свойства и биологическая активность пептидов подвержены влиянию множества факторов, включая размер, заряд и гидрофильность/гидрофобность молекулы. Кроме того, некоторые из описанных носителей имеют недостаточную надёжность при транспортировке пептидов с различными параметрами.

Таким образом, создание простых, стабильных и универсальных систем доставки, способных преодолевать как внеклеточные, так и внутриклеточные барьеры, остаётся одной из ключевых задач в области разработки эффективных пептидных терапевтических платформ [147].

Модификация поверхности дендримеросом белками представляет собой актуальную задачу, направленную на повышение эффективности взаимодействия с живыми клетками [70]. Choi и соавт. разработали ряд пептидных Янусдендримеров, способных к самосборке в трёхмерные структуры, морфология которых определяется исключительно генерацией дендримеров и напоминает структуру глобулярных белков. Совместная самосборка двух различных пептидных Янус-дендримеров приводит к формированию сложных архитектур, демонстрируя потенциал этих систем в качестве материалов с высокой авидностью к специфическим типам клеток и, возможно, к заданным клеточным рецепторам. [148].

Falanga и соавт. разработали полиамидный Янус-дендримерный скаффолд, пригодный для постсинтетического конъюгирования с пептидами, полученными от сливающихся гликопротеинов оболочки вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1). Предложенная структура проявляет способность имитировать свойства белков, обеспечивая одновременно биосовместимость и биоразлагаемость, что eë перспективной платформой лелает для создания противовирусных нанотерапевтических агентов. Благодаря модульной природе конструкции, данные Янус-дендримеры могут быть при необходимости функционализированы различными пептидами, что расширяет их применение для профилактики и терапии широкого спектра вирусных инфекций [149].

Wang и соавт. синтезировали новые цвиттерионные Янус-дендримеры, обладающие уникальными свойствами, обеспечивающими селективное связывание или, напротив, предотвращение неспецифического взаимодействия с целевыми белками [102] (Рисунок 1.29).



Рисунок 1.29 – Получение цвиттерионных наноконтейнеров

способности к инкапсуляции белков Помимо за счёт комбинации электростатических и гидрофобных взаимодействий, цвиттерионные Янусдендримерные наносистемы демонстрируют выраженную устойчивость к неспецифическому связыванию сывороточных белков В биологических жидкостях, что обусловлено наличием цвиттерионных фрагментов в ИХ структуре. Янус-дендримеры, содержащие остатки глицерилфосфорилхолина, превосходят эффективности функционализированные аналоги, ПО карбоксибетаином И полиэтиленгликолем, проявляя повышенное внутриклеточное поглощение белковых противоопухолевых препаратов. Их преимущества – высокая биосовместимость, способность к эффективному выходу из лизосом, контролируемое высвобождение инсулина in vivo, а также улучшенный гликемический контроль у модельных животных, делают этот класс соединений перспективными кандидатами для применения белковой В терапевтической доставке.

Поверхность дендримеросом может быть модифицирована нитрилотриуксусной кислотой, ковалентно связанной с Янус-дендримером, что обеспечивает образование супрамолекулярных структур, обладающих высокой аффинностью к His-меченым белкам. Кроме того, функционализированные нитрилотриуксусной кислотой Янус-дендримеры применяются для совместной сборки с фосфолипидами и холестерином, а также с блок-сополимерами, приводя к образованию гибридных липосом, дендримеросом и полимеросом (Рисунок 1.30). Высокая способность таких агрегатов к связыванию белков открывает возможности для их применения в качестве функциональных платформ в синтетической клеточной биологии и наномедицине [150].



Рисунок 1.30 – Получение гибридных агрегатов на основе Янус-дендримеров 1.4.5. Использование Янус-дендримеров в качестве векторов для доставки генов

Генная терапия представляет собой перспективный подход к лечению широкого спектра заболеваний, включая наследственные патологии, вирусные инфекции и онкологические заболевания. Эффективность данной стратегии в значительной степени зависит от наличия адаптируемых и высокоэффективных систем таргетной доставки генетического материала. В частности, невирусные векторы, основанные на биосовместимых материалах, обладают пониженной иммуногенностью сравнению С вирусными аналогами И способны ПО обеспечивать защиту генетической информации от деградации в клеточном окружении [151]. Среди невирусных систем доставки, таких как липосомы и синтетические полимеры, формирующие липоплексы И полиплексы соответственно, особый интерес представляют дендримеры. Благодаря строго определённой архитектуре, высокой степени ветвления, многовалентности и

значительной способности к комплексообразованию с нуклеиновыми кислотами, дендримеры способны формировать стабильные дендриплексы, способствующие эффективной интернализации в клетки-мишени [152].

Одним из ключевых методов генной терапии является технология рекомбинантной ДНК, предполагающая вставку терапевтически значимого гена в обеспечивающий специализированный вектор, селективную доставку генетического материала в целевые клетки при минимальном воздействии на В данной стратегии важнейшее здоровые ткани. значение придаётся совершенствованию и оптимизации систем доставки [153].

В работе [105] были получены дендримеросомы на основе дисульфидносвязанных холестеринсодержащих ПЭГ-функциональных Янус-дендримеров третьей генерации. Эти наносистемы продемонстрировали способность к мгновенному связыванию ДНК с сохранением стабильности комплекса в течение 24 часов. Использование таких структур способствовало повышенному внутриклеточному захвату ДНК и увеличению эффективности трансфекции в клетках рака предстательной железы.

В работе [154] сообщается о пролекарстве камптотецин, содержащемся в ПЭГ-функциональном поли(пропилениминовом) Янус-дендримере, на основе которого были получены чувствительные к окислительно-восстановительным стабильные в течение 7 дней процессам, катионные дендримеросомы, особенной способностью обладающие связываться посредством электростатических взаимодействий с отрицательно заряженными фосфодиэфирными группами ДНК, что приводит к улучшению экспрессии генов в клеточной линии рака простаты (Рисунок 1.31).



Рисунок 1.31 – Получение ПЭГ-функционального поли (пропилениминового) Янус-дендримера, конъюгированной с камптотецином

образом, дендримеросомы представляют собой перспективные Таким платформы генной доставки, обладающие большим для потенциалом к Благодаря применению онкотерапии. способности В одновременно инкапсулировать доставлять нуклеиновые И как кислоты, так И химиотерапевтические препараты, данные наносистемы обеспечивают синергетическое терапевтическое воздействие, может способствовать что повышению эффективности лечения злокачественных новообразований.

Матричная РНК (мРНК) представляет собой инновационный класс агентов, находящий всё терапевтических более широкое применение в профилактике и лечении различных заболеваний. Успешная реализация двух высокоэффективных мРНК-вакцин против COVID-19 продемонстрировала значительный потенциал данной технологии в области медицины [155]. Однако, остаются актуальными вопросы, связанные со стабильностью мРНК, её иммуногенностью, эффективным распределением *in vivo*, а также способностью преодолевать биологические барьеры и достигать специфических органовмишеней [155,156]. Разработка стратегии селективной доставки, такой как использование липидных наночастиц для транспортировки мРНК, оказалась эффективной и может быть адаптирована для направленной доставки других нуклеиновых кислот, открывая новые возможности в таргетной терапии [156]. Zhang и соавт. [68,157] разработали синтетическую систему доставки мРНК на основе однокомпонентного многофункционального ионизируемого амфифильного Янус-дендримера. В данной работе было синтезировано 54 ионизируемых амфифильных Янус-дендримера (Рисунок 1.32).



Рисунок 1.32 – Библиотеки монодендронов, на основе которых были получены Янус-дендримеры

Синтезированные амфифильные Янус-дендримеры были использованы для получения наночастиц, содержащих мРНК (мРНК-НЧ). Посредством стандартной методики инъекционной инкапсуляции в ацетатном буфере было достигнуто введение до 98 % мРНК во внутренние полости наночастиц. Полученные системы

проявляли стабильность при хранении при температуре 5 °C на протяжении более 135 суток, в том числе в условиях, моделирующих физиологическую среду (сыворотка крови). Проведённые in vitro исследования показали, что мРНК-НЧ обеспечивают высокую эффективность трансфекции при низкой концентрации ионизируемых аминов [68]. Модификация архитектуры гидрофильного дендрона, включающая практически полное удаление его гидрофильной части c сохранением ионизируемой аминогруппы, а также замена амидных связей в эфирные, привела гидрофобном фрагменте на К формированию новых супрамолекулярных структур. Протонированные ионизируемые амины в составе дендримеров играли роль лиандов, обеспечивающих эффективное связывание мРНК. Указанные структурные изменения позволили варьировать органотропность наносистем, перенаправляя доставку мРНК из лёгких в селезёнку или печень. Таким образом, ионизируемые амфифильные Янусдендримеры, обладающие адаптивной молекулярной архитектурой, физико-химическими высокой оптимальными характеристиками И эффективностью внутриклеточной доставки, представляют собой перспективную платформу для транспортировки мРНК в рамках биомедицинских применений [156].

(миРНК), интерферирующие РНК способные Малые регулировать экспрессию генов, рассматриваются потенциально эффективные как терапевтические агенты при лечении широкого спектра заболеваний, в частности онкологических. Перспективность миРНК В наномедицине определяется необходимостью создания надёжных систем доставки, способных обеспечить стабильность, воспроизводимость и низкую токсичность в условиях in vivo [158].

На сегодняшний день разработаны и масштабированы липидные наносистемы для доставки миРНК [159], однако их клиническое применение существенно ограничивается нестабильностью и выраженной цитотоксичностью [160]. В то же время катионные полимеры, обладающие удовлетворительной биосовместимостью и стабильностью, характеризуются низкой синтетической воспроизводимостью [161]. В данном случае применение Янус-дендримеров представляет собой рациональный подход, сочетающий высокую синтетическую воспроизводимость, минимальную цитотоксичность, хорошую биосовместимость и способность к быстрому внутриклеточному высвобождению миРНК. Указанные характеристики обеспечивают высокую эффективность и безопасность данных систем доставки генетического материала, что делает их перспективными кандидатами для клинического применения в области генной терапии [101].

Катионные Янус-дендримеры объединяют в себе мультифункциональность дендримеров с самосборкой липидных векторов, образуя надежные и универсальные наноагрегаты для доставки миРНК [97,98,101,162-164].

Du и соавт. разработали оригинальный амфифильный Янус-дендример, состоящий из катионного гидрофильного дендрона с тремя аминогруппами и гидрофобного дендрона с двумя алифатическими цепями, имеющими дисульфидные связи. Полученные вещества показали способность к самосборке с образованием редокс-чувствительных дендримерсом, способных к эффективному РНК интерферирующих (миРНК) связыванию малых посредством электростатических взаимодействий. Полученные наносистемы обеспечивали целенаправленную доставку миРНК в раковые клетки и их последующее высвобождение в результате восстановления дисульфидных связей в редоксактивной внутриклеточной среде опухолевой ткани. [101].

Интересные результаты были получены Dong и соавт., которые сообщили о первом примере таргетной стратегии. Небольшая амфифильная система доставки на основе Янус-дендримера была оснащена двойным таргетным пептидом RGDK, который успешно направил эту специфическую доставку в клетки рака простаты внутри опухоли, усилил сайленсинг генов и избавил другие клетки от токсичности (Рисунок 1.33) [98].

56





1.4.6. Янус-дендримеры в качестве МРТ-отслеживаемых зондов

Наноносители, такие как липосомы и полимерсомы, хорошо известны благодаря своему применению в магнитно-резонансной томографии (МРТ) [165]. Дендримерсомы, содержащие как МРТ-контрастные вещества, так и химиотерапевтические препараты, также могут быть использованы в качестве тераностических средств лечения рака [70].

¹⁹F магнитно-резонансная томография (¹⁹F MPT) рассматривается в качестве перспективного высокоспецифичного неинвазивного метода визуализации, позволяющего исследовать сложные физиологические и патологические процессы. В частности, данный подход применяется для детектирования опухолевых биомаркеров, мониторинга состояния клеток и биомолекул, а также для визуализации различных форм патологии [166].

Среди макромолекул дендритного строения именно Янус-дендримеры были пионерами в области ¹⁹F MPT [34]. Таким образом, авторами работы [167] были получены небольшие бисферические Янус-дендримеры, имеющие один сигнал в ¹⁹F ЯМР спектре.

В последующих исследованиях были созданы усовершенствованные структуры Янус-дендримеров, содержащие большое количество практически полностью химически эквивалентных атомов фтора и характеризующиеся узкой полидисперсностью. Эти соединения проявляли способность к самосборке с образованием упорядоченных дендримеросом [168] (Рисунок 1.34).



Рисунок 1.34 – Получение Янус-дендримеров с перфторалкильными заместителями

В недавнем исследовании Rosati и соавт. были синтезированы новые фторсодержащие Янус-дендримеры с использованием метода клик-химии (Рисунок 1.35). Авторами была установлена взаимосвязь между морфологией образующихся супрамолекулярных структур и первичной структурой дендритных фрагментов, а также подчёркнута ключевая роль сорастворителя в процессе самосборки. Янус-дендримеры первой и второй генерации формировали сферические наночастицы в водной среде и давали один сигнал в спектре ¹⁹F

ЯМР, характеризующийся хорошим соотношением сигнал/шум. Интересно отметить, что Янус-дендримеры, содержащие перфторалкильные фрагменты, проявляли различные магнитные свойства в зависимости от структуры нанообъекта в водной фазе [69].



Рисунок 1.35 – Получение Янус-дендримеров с перфторалкильными заместителями и дендримеросом на их основе

Таким образом, Янус-дендримеры с перфторалкильными заместителями, имеющие высокое содержание фтора, соответствующую гидрофильность и высокую специфичность для биологических маркеров, имеют огромную перспективу для медицинских исследований и клинической практики.

Выводы из литературного обзора

Таким образом, Янус-дендримеры представляют собой уникальные макромолекулярные объекты, сочетающие в себе свойства, обусловленные дендримерной архитектурой и амфифильной природой молекул. Такая особенностей комбинация структурных определяет ИХ способность К управляемой самосборке в разнообразные надмолекулярные образования с заданной формой и конфигурацией. Способность к самоорганизации в функциональные супрамолекулярные структуры открывает широкие перспективы для применения Янус-дендримеров в различных областях, прежде всего в биохимии и медицине. Эти системы постепенно переходят из сферы фундаментальных исследований в область прикладной науки. Важными соединений преимуществами таких доступность являются высокая И относительная простота синтеза, что, несомненно, способствует расширению масштабов перспективных биомедицинских использования ИХ В И технологических направлениях.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Использованные материалы и оборудование

Для работы использовались следующие коммерческие исходные 97% ABCR, соединения: метилдихлорсилан, трихлорсилан фирмы дефлегматором, свежеперегнанный С аллилхлорид 98% фирмы Acros свежеперегнанный, магний стружка 99% фирмы Fluka, платина(0)-1,3дивинил, 1, 1, 3, 3- тетраметилдисилоксановый комплекс – 2%-ный раствор в ксилоле (катализатор Карстеда), пропаргиловый спирт, Птолуолсульфонилхлорид, иодид меди (I) фирмы ABCR, 2,2-диметокси-2фенилацетофенон (DMPA), пропаргилбромид (80% раствор в ксилоле), натрий в керосине, алюмогидрид лития 95%, гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле), гексахлорплатиновая (IV) кислота гексагидрат фирмы Sigma-Aldrich, монометиловый эфир триэтиленгликоля, бутиллитий 2,5 М раствор в гексане фирмы Acros, тиомочевина, азид натрия, D-лимонен фирмы ООО «Русхим.ру», м-хлорпербензойная кислота, триэтиламин и пропиоловая кислота 98% фирмы Acros.

Сухие растворители, а именно толуол, 1,4-диоксан, гексан, ТГФ и МТБЭ готовили следующим образом: кипячение с обратным холодильником в течение 5 ч над гидридом кальция с последующей перегонкой в атмосфере аргона и хранением в течение 3 суток над молекулярными ситами 3 Å. Осушенный ДМФА получали путем его кипячения с обратным холодильником над окисью кальция с последующей перегонкой в атмосфере аргона и хранением над молекулярными ситами 3 Å. Остальные растворители, такие как дихлорметан, этанол очищали путем дистилляции на роторном испарителе.

Анализ ГПХ проводили на хроматографической системе: насос высокого давления "СТАЙЕР с. 2" ("Аквилон", Россия), "рефрактометр Smartline RI 2300" и термостат "JETSTREAM 2 PLUS" ("KNAUER", Германия). Температура термостата составляла 40 °C (± 0.1 °C). Элюенты – ТГФ и толуол +2% ТГФ, скорость потока составляла 1.0 мл/мин. Колонки 300 х 7.8 мм, сорбент Phenogel

("Phenomenex", США), 5 мкм, поры от 10^3 до 10^5 Å.

Анализ ГЖХ проводили на хроматографе "Хроматэк Аналитик 5000" (Россия), детектор – катарометр, газ-носитель – гелий, колонки 2 м х 3 мм, неподвижная фаза SE30 (5%), нанесенная на Chromaton-H-AW; программа "Хроматэк Аналитик" (Россия).

Macc-спектры MALDI-ToF регистрировались на тандемном массспектрометре с ионизацией MALDI Shimadzu Biotech Axima Confidence с осевой ортогональной геометрией облучения азотным лазером, С регистрируемой мощностью (337 нм). Для получения масс-спектра (вещества) 20 мкл раствора вещества концентрацией 5 мг/мл смешивали с 20 мкл раствора концентрацией 20 мг/мл 10 матрицы (дитранола) И МКЛ раствора катионизирующей добавки соли AgTFA концентрации 1 мг/мл в ТГФ (если есть добавка). На стальную подложку наносили 3 мкл полученной/полученных смеси/смесей и оставляли сохнуть на воздухе до испарения растворителя.

ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Bruker Avance AV-300 (300 МГц для ¹Н; 77,5 МГц для ¹³С; 59,6 МГц для ²⁹Si). Спектры обрабатывали на компьютере с использованием программы "MestReNova".

Флуоресцентная спектроскопия. Критическую концентрацию ассоциации (ККА) синтезированных на основе лимонена амфифильных Янус-дендримеров определяли методом флуоресцентной спектроскопии с пиреном в качестве Для флуоресцентного зонда [169]. каждого образца последовательным разбавлением из предварительно полученной водной дисперсии дендримеросом готовили серию растворов с концентрацией дендримера в диапазоне от 10⁻⁴ до 10⁻ ⁸ М, тогда как концентрация пирена оставалась постоянной и равной 10⁻⁶ М. Перед измерениями растворы выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 24 ч для установления равновесия между дендримеросомами и пиреном. Спектры возбуждения флуоресценции пирена в исследуемых водных записывали комнатной растворах при температуре С использованием флуориметра "Varian Cary Eclipse" (США) в диапазоне длин волн 280-360 нм (длина волны эмиссии – 392 нм, щели – 5 мм). Величину ККА для каждого

образца определяли с помощью построения зависимости отношения интенсивностей возбуждения пирена I_{335}/I_{333} от логарифма концентрации дендримера в растворе.

Динамическое рассеяние света (ДРС). Гидродинамический диаметр (D_h) и индекс полидисперсности (ИП) дендримеросом определяли методом ДРС с помощью анализатора "Zetasizer Nano ZSP" (Malvern, Великобритания). Анализатор оснащен He-Ne лазером с длиной волны 632.8 нм и фотодетектором, который расположен под углом 173°. Водные дисперсии дендримеросом различной концентрации помещали в полистирольную кювету с длиной оптического пути 10 мм, измерения проводили при 25°С. Распределения величин D_h частиц в дисперсиях, а также значения ИП рассчитывались автоматически из автокорреляционных функций интенсивности рассеянного света с применением программного обеспечения "Zetasizer software".

Электрофоретическое рассеяние света (ЭФРС). Электрокинетический потенциал (ζ-потенциал) дендримеросом в водных дисперсиях определяли методом ЭФРС с помощью анализатора "Zetasizer Nano ZSP" (Malvern, Великобритания). Водные дисперсии частиц с концентрацией ~0.5 мг/мл помещали в U-образную капиллярную кювету, измерения проводили при 25°С. Распределения величин ζ-потенциала частиц рассчитывались автоматически с помощью уравнения Генри в приближении Смолуховского с использованием программного обеспечения "Zetasizer software".

Статическое рассеяние света (СРС). СРС-исследования дендримеросом в водных дисперсиях проводили с использованием гониометрической системы "ALV/CGS-3" (Германия). Образцы различной концентрации, предварительно обеспыленные с помощью фильтрации (материал мембраны фильтра – ацетат целлюлозы, размер пор – 0,45 мкм), помещали в кварцевую кювету с контролируемой температурой (25°С), погруженную в иммерсионную жидкость (толуол). Источником излучения выступал Не-Ne лазер мощностью 22 мВт с длиной волны 632.8 нм. Измерения проводили в диапазоне углов рассеяния θ от 30° до 150° с шагом в 10°. Анализ экспериментальных данных осуществляли с помощью программного обеспечения "ALV/Fit & Plot Software". Средневесовую молекулярную массу, радиус инерции и второй вириальный коэффициент определяли с помощью графика Зимма, для построения которого использовали минимум три концентрации.

Концентрацию дендримеросом в водных дисперсиях до и после фильтрации контролировали с помощью УФ-спектрофотометрии. Водные дисперсии помещали в кварцевые кюветы с длиной оптического пути 2 мм. Спектры поглощения записывали при комнатной температуре на спектрофотометре "Shimadzu UV-Vis-3600" (Shimadzu, Япония) в диапазоне длин волн от 190 до 300 нм с шагом в 1 нм.

Приращение показателя преломления (dn/dc) водных дисперсий дендримеросом измеряли с помощью дифференциального рефрактометра BI-DnDc (Brookhaven Instruments, CША), оснащенным светодиодом с длиной волны 620 нм. Измерения проводили при 25°C (поддерживалась постоянной ±0.01°C с помощью встроенного термостата). Перед каждым измерением определяли константу ячейки калибровкой водных растворов хлорида калия с различными концентрациями (от 1 до 10 мг/мл). Для каждого определения dn/dc измеряли от 6 до 8 концентраций образца. Значения dn/dc определяли по наклону графика показателя преломления от концентрации дендримеросом.

Атомно-силовая микроскопия (ACM). Морфологию дендримеросом исследовали методом ACM на воздухе с помощью микроскопа "Multimode 8" с контроллером "Nanoscope V" (Bruker, США) в нерезонансном ($f = 2 \ \kappa \Gamma \mu$) режиме сканирования PeakForce Tapping QNM. Слюдяные пластины использовали в качестве подложек для образцов. На свежий скол слюды наносили 20 мкл водной дисперсии дендримеросом с концентрацией ~0.05 мг/мл, далее высушивали при комнатной температуре в течение суток для полного удаления воды. Обработку ACM-изображений осуществляли в программе "Gwyddion".

2.2. Синтез монодендронов на основе лимонена

Дихлорметилсилилимонен ($Lim-G_0Cl^2$)

К перемешиваемой смеси 20,0 г (0,15 моль) лимонена и 140 мкл катализатора Спайера (0,067 мг/мкл) добавили метилдихлорсилан (25,33 г, 0,22 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полноту процесса контролировали методом ¹Н ЯМР спектроскопии по исчезновению сигналов протонов у двойных связей в изопренильных группах. После окончания реакции, избыток метилдихлорсилана удаляли путем добавления в реакционную смесь 100 мл абсолютного толуола и отгонки в токе аргона низкокипящих компонентов. Ввиду высокой реакционной способности, полученный продукт использовался в виде раствора в толуоле, без выделения в индивидуальном состоянии. ¹Н ЯМР спектр полученного продукта приведен на Рисунке 1 (Приложение А).

Диаллилметилсилилимонен ($Lim-G_0All^2$)

К перемешиваемой смеси магниевой стружки (18,27 г, 0,75 моль) в абсолютном ТГФ (40 мл) добавили смесь, состоящую из аллилхлорида (35,95 г, 0,47 моль) и дихлорметилсилилимонена 37,65 г (0,15 моль) в абсолютном ТГФ (130 мл). Синтез проводили при температуре кипения растворителя. После завершения добавления компонентов, реакционную смесь перемешивали при температуре 4 кипения растворителя течение Ч. Избыток аллилмагнийхлорида В дезактивировали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Выпавший осадок MgCl₂ отфильтровали на фильтре Шотта и промыли н-гексаном. Фильтрат упарили для удаления растворителей, а остаток сушили под вакуумом (0,5 мбар) при 60 °С. После перегонки было получено 50 г конечного продукта в виде бесцветной прозрачной жидкости. Т_{кип} = 110-112 °C/0,5 мбар. Выход продукта реакции составил 82 %. Рассчитано для С₁₇Н₃₀Si: С 77.71%; Н 11.43%; Si 10.67%. Найдено: С 77.39%; Н 11.25%; Si 10.31%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 5-7 (Приложение А).

Трихлорсилилимонен ($Lim-G_0Cl^3$)

Это соединение было получено по аналогичной $Lim-G_0All^2$ методике, исходя из 10,0 г (0,073 моль) лимонена, 90 мкл катализатора Спайера (0,067 мг/мкл) и 12,93 г (0,095 моль) трихлорсилана. Ввиду высокой реакционной способности, полученный продукт использовался в виде раствора в толуоле, без выделения в индивидуальном состоянии. ¹Н ЯМР спектр полученного продукта приведен на Рисунке 2 (Приложение A).

Триаллилсилимонен ($Lim-G_0All^3$)

Это соединение было получено по аналогичной $Lim-G_0All^2$ методике, исходя из 19,83 г (0,073 моль) трихлорсилилимонена, 11,13 г (0,46 моль) магниевой стружки и 21,91 г (0,29 моль) аллилхлорида. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 85%. Рассчитано для $C_{19}H_{32}Si$: С 79,02%; Н 11,09%; Si 9,70%. Найдено: С 75,57%; Н 10,61%; Si 9,23%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 8-10 (Приложение А). Монодендрон первой генерации (*Lim-G*₁*Cl*⁴)

К раствору диаллилметилсилилимонена (2,0 г, 0,0076 моль) в абсолютном толуоле (46 мл) добавили 23 мкл катализатора Карстеда и метилдихлорсилан (2,63 г, 0,023 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полноту процесса контролировали методом ¹Н ЯМР спектроскопии по исчезновению сигналов протонов при двойных связях в аллильных группах. После окончания реакции, избыток метилдихлорсилана удаляли путем отгонки в токе аргона низкокипящих компонентов смеси. Ввиду высокой реакционной способности, полученный продукт использовался в виде раствора в толуоле, без выделения в индивидуальном состоянии. ¹Н ЯМР спектр полученного продукта приведен на Рисунке 3 (Приложение А).

Монодендрон первой генерации (Lim-G₁All⁴)

К перемешиваемой смеси магниевой стружки (1,54 г, 0,063 моль) в абсолютном ТГФ (10 мл) добавили смесь, состоящую из аллилхлорида 3,03 г (0,040 моль) и *Lim-G₁Cl⁴* (3,74 г, 0,0076 моль) в безводном ТГФ (20 мл). Синтез проводили при температуре кипения растворителя. После завершения добавления компонентов, реакционную смесь перемешивали при температуре кипения растворителя в течение 4 ч. Избыток аллилмагнийхлорида дезактивировали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Выпавший осадок MgCl₂ отфильтровывали на фильтре Шотта и промыли н-гексаном. Фильтрат упарили для удаления растворителей, а остаток растворили в н-гексане и пропустили через слой силикагеля. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 66%. Рассчитано для $C_{31}H_{58}Si_3$: С 72,23%; Н 11,26%; Si 16,31%. Найдено: С 72,17%; Н 11,16%; Si 16,24%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 11-13 (Приложение А).

Монодендрон второй генерации (*Lim-G₂Cl⁸*)

Это соединение было получено по аналогичной $Lim-G_1Cl^4$ методике, исходя из 2,0 г (0,0039 моль) $Lim-G_1All^4$, 2,68 г (0,023 моль) метилдихлорсилана, 23 мкл катализатора Карстеда и 46 мл абсолютного толуола. Ввиду высокой реакционной способности, полученный продукт использовался в виде раствора в толуоле, без выделения в индивидуальном состоянии. ¹Н ЯМР спектр полученного продукта приведен на Рисунке 4 (Приложение А).

Монодендрон второй генерации (*Lim-G₂All⁸*)

Это соединение было получено по аналогичной $Lim-G_1All^4$ методике, исходя из 5,12 г (0,0039 моль) $Lim-G_2Cl^8$, 1,57 г (0,065 моль) магниевой стружки и 3,09 г (0,040 моль) аллилхлорида. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 72%. Рассчитано для $C_{59}H_{114}Si_7$: С 69,40%; Н 11,18%; Si 19,21%. Найдено: С 67,23%; Н 10,69%; Si 17,64%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 14-16 (Приложение А).

1,1,1,3,5,5,5-гептаметилтрисилоксан (HMS)

Это соединение было синтезировано по методике, опубликованной в работе [171]. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 78%.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 4,65 (с, 1H, SiH), 0,12 (с, 21H, SiCH3).

Гептаметилсилимонен ($Lim-G_{0,5}TMS^2$)

К перемешиваемой смеси 1,96 г (0,0088 моль) *HMS* и 1,0 г (0,0073 моль) лимонена добавили 17 мл абсолютного толуола и 17 мкл катализатора Карстеда. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч. После перегонки было получено 2,34 г конечного продукта. $T_{\kappa un} = 115-118$ °C/0.5 мбар. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 89 %. Рассчитано для C₁₇H₃₈O₂Si₃: C 56,87%; H 10,59%; O 8,92%; Si 23,42%. Найдено: C 54,36%; H 10,01%; Si 21,00%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 17-19 (Приложение А).

Бис(гептаметилсилилпропил)метилсилимонен (*Lim-G*_{1,5}*TMS*⁴)

К перемешиваемой смеси 1,87 г (0,0084 моль) *HMS* и 1,0 г (0,0038 моль) *Lim*- G_0All^2 добавили 17 мл абсолютного толуола и 17 мкл катализатора Карстеда. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 10 ч. После окончания реакции, избыток *HMS* удаляли путем отгонки на вакууме (<1 мбар) при 70 °C. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 99%. Рассчитано для $C_{31}H_{74}O_4Si_7$: C 52,58%; H 10,46%; O 9,05%; Si 27,70%. Найдено: C 50,02%; H 9,84%; Si 26,56%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 20-22 (Приложение А).

Трис(гептаметилсилилпропил)силиллимонен (*Lim-G*_{1,5}*TMS*⁶)

Это соединение было получено по аналогичной $Lim-G_{1,5}TMS^4$ методике, исходя из 1,0 г (0,0035 моль) $Lim-G_0All^3$, 2,78 г (0,012 моль) HMS, 22 мкл катализатора Карстеда и 22 мл абсолютного толуола. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 99%. Рассчитано для $C_{40}H_{98}O_6Si_{10}$: С 50,21%; Н 10,25%; О 10,04%; Si 29,29%. Найдено: С 48,96%; Н 10,14%; Si 28,44%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 23-25 (Приложение А).

Монодендрон 2,5 генерации (*Lim-G*_{2,5}*TMS*⁸)

Это соединение было получено по аналогичной $Lim-G_{1,5}TMS^4$ методике, исходя из 1,0 г (0,0019 моль) $Lim-G_1All^4$, 2,07 г (0,0093 моль) *HMS*, 12 мкл катализатора

Карстеда и 12 мл абсолютного толуола. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 99%. Рассчитано для $C_{59}H_{146}O_8Si_{15}$: С 50,39%; Н 10,39%; О 9,11%; Si 29,89%. Найдено: С 48,91%; Н 9,95%; Si 28,27%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 26-28 (Приложение А).

Монодендрон 3,5 генерации ($Lim-G_{3,5}TMS^{18}$)

Это соединение было получено по аналогичной $Lim-G_{1,5}TMS^4$ методике, исходя из 1,0 г (0,00098 моль) $Lim-G_2All^8$, 2,09 г (0,0094 моль) *HMS*, 18 мкл катализатора Карстеда и 18 мл абсолютного толуола. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 99%. Рассчитано для $C_{115}H_{290}O_{16}Si_{31}$: С 49,28%; Н 10,36%; О 9,14%; Si 31,00%. Найдено: С 49,39%; Н 10,18%; Si 29,96%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 29-31 (Приложение А).

Дибутилметилсилилимонен ($Lim-G_0Bu^2$)

К перемешиваемой смеси 35 мл (2,5 М) n-BuLi в абсолютном гексане (50 мл) прикапали раствор 9,25 г (0,037 моль) *Lim-G₀Cl²* в абсолютном гексане (50 мл) при температуре -70 °C. После добавления смеси реагентов, в реакционную смесь добавили абсолютный THF (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при -70 °C, а затем при комнатной температуре в течение 24 ч. Избыточное количество n-BuLi было дезактивировано этанолом. Выпавший осадок LiCl отфильтровали и промыли н-гексаном. Фильтрат упарили для удаления растворителей, а остаток сушили под вакуумом (<1 мбар) при 60 °C. После перегонки было получено 8 г конечного продукта. Т_{кип} = 150-153 °C/0,5 мбар. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 83%. Рассчитано для C₁₉H₃₈Si: C 77,40%; H 12,90%; Si 9,50%. Найдено: C 77,26%; H 12,94%; Si 9,27%. ¹H ЯМР спектр полученного соединения приведен на Рисунке 32 (Приложение А).

Монодендрон первой генерации (*Lim-G₁Bu⁴*)

К перемешиваемой смеси 37 мл (2,5 М) n-BuLi в абсолютном гексане (50 мл) прикапали раствор 9,38 г (0,019 моль) $Lim-G_1Cl^4$ в абсолютном гексане (50 мл)

при температуре -70 °С. После добавления смеси реагентов, в реакционную смесь добавили абсолютный ТНF (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при -70 °С, а затем при комнатной температуре в течение 24 ч. Избыточное количество п-ВиLi было дезактивировано этанолом. Выпавший осадок LiCl отфильтровали и промыли н-гексаном. Фильтрат упарили для удаления растворителей, а остаток растворили в н-гексане и пропустили через слой силикагеля. Полученный раствор упаривали и сушили на вакууме (<1 мбар). Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 78%. Рассчитано для $C_{35}H_{74}Si_3$: С 72,51%; Н 12,78%; Si 14,50%. Найдено: С 72,52%; Н 12,64%; Si 14,30%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 33-35 (Приложение А).

2.3. Синтез функциональных производных монодендронов на основе лимонена

Гептаметилсилил-1,2-эпокси-лимонен ($LimOx-G_{0,5}TMS^2$)

К перемешиваемому раствору $Lim-G_{0.5}TMS^2$ (2,0 г, 0,0056 моль) в дихлорметане (100 мл) добавили гидрокарбонат натрия (0,94 г, 0,0112 моль) и мхлорпербензойную кислоту (1,44 г, 0,0084 моль). Смесь перемешивали при 0 °С, а затем при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем, в реакционную смесь добавили 200 мл 0,3 М водного раствора тиосульфата натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и ветри и водным раствором хлорида аммония, после чего сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 82 %. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 36-38 (Приложение А).

Бис(гептаметилсилилпропил)метилсилил-1,2-эпокси-лимонен (*LimOx-G*_{1.5}*TMS*⁴)

Это соединение было получено по аналогичной $LimOx-G_{0,5}TMS^2$ методике, исходя из 2,0 г (0,0028 моль) $Lim-G_{1,5}TMS^4$, 0,73 г (0,0042 моль) м-хлорпербензойной

кислоты, 0,47 г (0,0057 моль) гидрокарбоната натрия и 85 мл дихлорметана. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 85%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 39-41 (Приложение А).

Трис(гептаметилсилилпропил)силил-1,2-эпокси-лимонен (*LimOx-G_{1.5}TMS⁶*)

Это соединение было получено по аналогичной $LimOx-G_{0,5}TMS^2$ методике, исходя из 2,0 г (0,0021 моль) $Lim-G_{1,5}TMS^6$, 0,54 г (0,0031 моль) м-хлорпербензойной кислоты, 0,35 г (0,0042 моль) гидрокарбоната натрия и 80 мл дихлорметана. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 83%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 42-44 (Приложение А).

Эпокси-функциональный карбосилан-силоксановый монодендрон 2,5 генерации (*LimOx-G*_{2.5}*TMS*⁸)

Это соединение было получено по аналогичной $LimOx-G_{0,5}TMS^2$ методике, исходя из 2,0 г (0,0014 моль) $Lim-G_{2,5}TMS^8$, 0,37 г (0,0021 моль) м-хлорпербензойной кислоты, 0,24 г (0,0028 моль) гидрокарбоната натрия и 76 мл дихлорметана. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 80%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 45-47 (Приложение А).

Дибутилметилсилил-1,2-эпокси-лимонен (*LimOx-G₀Bu²*)

Это соединение было получено по аналогичной $LimOx-G_{0,5}TMS^2$ методике, исходя из 2,0 г (0,0068 моль) $Lim-G_0Bu^2$, 1,75 г (0,010 моль) м-хлорпербензойной кислоты, 1,14 г (0,014 моль) гидрокарбоната натрия и 100 мл дихлорметана. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 87%. ¹Н ЯМР спектр полученного соединения приведен на Рисунке 48 (Приложение А).

Эпокси-функциональный карбосилановый монодендрон первой генерации (LimOx-G₁Bu⁴)

Это соединение было получено по аналогичной $LimOx-G_{0,5}TMS^2$ методике, исходя из 2,0 г (0,0035 моль) $Lim-G_1Bu^4$, 0,89 г (0,0052 моль) м-хлорпербензойной кислоты, 0,58 г (0,0069 моль) гидрокарбоната натрия и 90 мл дихлорметана. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 82%. ¹H, ¹³C, APT, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 49-52 (Приложение А).

Гидрокси-функциональный карбосилановый монодендрон первой генерации (*LimOH-G*₁*Bu*⁴)

0,038 г (0,0010 моль) алюмогидрида лития добавили к 5%-ному раствору $LimOx-G_1Bu^4$ (0,5 г, 0,84 ммоль) в абсолютном ТНF, после чего реакционную смесь кипятили в течение 5 ч в атмосфере аргона. После завершения реакции, избыточное количество алюмогидрида лития было дезактивировано уксусной кислотой. Продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром и трижды промывали дистиллированной водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 86%. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 53-55 (Приложение А).

Пропаргилат-функциональный карбосилановый монодендрон нулевой генерации (*LimC≡C-G₀Bu²*)

Смесь, состоящую из 1,5 г (0,0048 моль) $LimOx-G_0Bu^2$ и 0,5 г (0,0072 моль) пропиоловой кислоты перемешивали при 70 °С в течение 6 ч. После завершения реакции продукт экстрагировали диэтиловым эфиром и трижды промывали дистиллированной водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 90 %. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 56-58 (Приложение А).
Масс-спектрометрия (MALDI-ToF) m/z рассчитано для $C_{22}H_{41}O_3Si^+$: 381.28, найдено: $[(M+H)]^+$ 381.21.

Пропаргилат-функциональный карбосилановый монодендрон первой генерации (*LimC≡C-G₁Bu⁴*)

Это соединение было получено по аналогичной $LimC \equiv C - G_0 Bu^2$ методике, исходя из 1,5 г (0,0025 моль) $LimOx - G_1 Bu^4$ и 0,27 г (0,0038 моль) пропиоловой кислоты. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 94 %. ¹H, ¹³C ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 59-60 (Приложение А).

Масс-спектрометрия (MALDI-ToF) m/z рассчитано для C₃₈H₇₆NaO₃Si₃⁺: 687.50, C₃₈H₇₆KO₃Si₃⁺ 703.47, найдено: [(M+Na)]⁺ 687.52, [(M+K)]⁺ 703.45.

2.4. Синтез аллил-функциональных карбосилановых монодендронов

Аллил-функциональный монодендрон нулевой генерации (*Cl-Pr-G₀All²*)

Это соединение было синтезировано по методике, опубликованной в работе [172]. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 82 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 5.88 – 5.64 (м, 2H), 4.95 – 4.77 (м, 4H), 3.49 (тр, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.87 – 1.67 (м, 2H), 1.62 – 1.50 (м, 4H), 0.73 – 0.58 (м, 2H), 0.01 (с, 3H).

Аллил-функциональный монодендрон первой генерации (*Cl-Pr-G₁All⁴*)

Это соединение было синтезировано по методике, опубликованной в работе [172]. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 95 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 5.90 – 5.65 (м, 4H), 4.98 – 4.77 (м, 8H), 3.49 (тр, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.82 – 1.65 (м, 2H), 1.65 – 1.46 (м, 8H), 1.43 – 1.21 (м, 4H), 0.71 – 0.47 (м, 8H), -0.02 (с, 6H), -0.06 (с, 3H).

2.5. Синтез гидрофильных монодендронов

2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этан-1-тиол (mTEG-SH)

Это соединение было синтезировано по методике, опубликованной в работе [174]. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 76%.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 3.70 – 3.47 (м, 10H), 3.37 (с, 3H), 2.79 – 2.59 (м, 2H), 1.57 (тр, *J* = 8.2 Гц, 1H).

Гидрофильный монодендрон нулевой генерации (*Cl-Pr-G₀mTEG²*)

К перемешиваемой смеси 1,0 г (0,0049 моль) Cl-Pr- G_0All^2 и 2,13 г (0,012 моль) *mTEG-SH* добавили 15 мл абсолютного МТБЭ и небольшое количество DMPA. Реакционную смесь барботировали в течение нескольких минут аргоном, а затем перемешивали под УФ-лампой (365 нм) в течение 8 ч. После окончания реакции, избыток *mTEG-SH* удаляли путем отгонки на вакууме (<1 мбар) при температуре 80 °C. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 99 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 3.70 – 3.57 (м, 16H), 3.57 – 3.51 (м, 4H), 3.48 (тр, *J* = 6.9 Гц, 2H), 3.36 (с, 6H), 2.69 (тр, *J* = 7.0 Гц, 4H), 2.53 (тр, *J* = 7.3 Гц, 4H), 1.83 – 1.63 (м, 2H), 1.63 – 1.43 (м, 4H), 0.70 – 0.49 (м, 6H), -0.04 (с, 3H).

Азид-функциональный гидрофильный монодендрон нулевой генерации (*N*₃-*Pr*-*G*₀*mTEG*²)

К перемешиваемому раствору Cl-Pr- G_0mTEG^2 (2,78 г, 0,0049 моль) в абсолютном ДМФА (16 мл) добавили азид натрия (0,48 г, 0,0074 моль) и небольшое количество ТБАИ. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 10 ч. После завершения реакции продукт экстрагировали толуолом и трижды промывали дистиллированной водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 92 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 3.50 – 3.39 (м, 16Н), 3.39 – 3.29 (м, 4Н), 3.18 (s, 6Н), 3.05 (тр, *J* = 6.9 Гц, 2Н), 2.50 (тр, *J* = 7.0 Гц, 4Н), 2.36 (тр, *J* = 7.3 Гц, 4Н), 1.55 – 1.26 (м, 6Н), 0.56 – 0.29 (м, 6Н), -0.19 (с, 3Н). ¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-d) δ: 71.78, 70.92, 70.45, 70.37, 70.13, 58.82, 54.28, 36.05, 31.17, 24.22, 23.47, 13.03, 10.69, -5.46. ²⁹Si ЯМР (59.6 МГц, хлороформ-d) δ: 4.39.

Масс-спектрометрия (MALDI-ToF) m/z рассчитано для C₂₄H₅₄NO₆S₂Si⁺: 544.32, найдено: [(M+H)]⁺ 544.22.

Гидрофильный монодендрон первой генерации (*Cl-Pr-G₁mTEG⁴*)

Это соединение было получено по аналогичной Cl-Pr- G_0mTEG^2 методике, исходя из 1,0 г (0,0022 моль) Cl-Pr- G_IAll^4 , 1,9 г (0,011 моль) mTEG-SH и 13 мл абсолютного МТБЭ. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 99 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 3.70 – 3.57 (м, 32H), 3.57 – 3.51 (м, 8H), 3.48 (тр, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.37 (с, 12H), 2.69 (тр, *J* = 7.1 Гц, 8H), 2.53 (тр, *J* = 7.4 Гц, 8H), 1.81 – 1.63 (м, 2H), 1.63 – 1.40 (м, 8H), 1.37 – 1.14 (м, 4H), 0.71 – 0.42 (м, 18H), -0.01 (с, 3H), -0.07 (с, 6H).

Азид-функциональный гидрофильный монодендрон первой генерации (*N*₃-*Pr*-*G*₁*mTEG*⁴)

Это соединение было получено по аналогичной N_3 -Pr- G_0mTEG^2 методике, исходя из 2,58 г (0,0022 моль) Cl-Pr- G_1All^4 , 0,21 г (0,0033 моль) азида натрия и 14 мл абсолютного ДМФА. Продукт был получен в виде бесцветной прозрачной жидкости, с выходом 93 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ: 3.72 – 3.48 (м, 40H), 3.37 (с, 12H), 3.22 (тр, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.69 (тр, *J* = 7.1 Гц, 8H), 2.53 (тр, *J* = 7.3 Гц, 8H), 1.65 – 1.43 (м, 10H), 1.38 – 1.17 (м, 4H), 0.69 – 0.45 (м, 18H), -0.01 (с, 3H), -0.06 (с, 6H). ¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-d) δ: 71.87, 71.03, 70.51, 70.41, 70.22, 58.74, 54.40, 36.25, 31.44, 24.43, 23.63, 18.57, 18.49, 18.25, 13.43, 11.13, -3.66, -5.17, -5.23. ²⁹Si ЯМР (59.6 МГц, хлороформ-d) δ: 2.43, 1.98.

Масс-спектрометрия (MALDI-ToF) m/z рассчитано для C₅₂H₁₁₄NO₁₂S₄Si₃⁺: 1156.65, найдено: [(M+H)]⁺ 1156.63.

2.6. Синтез Янус-дендримеров

Янус-дендример 1 (*JD1*)

К перемешиваемой смеси 0,5 г (0,0013 моль) $LimC \equiv C - G_0 Bu^2$ и 0,75 г (0,0013 моль) $N_3 - Pr - G_0 mTEG^2$ добавили 6 мл 1,4-диоксана. В полученный раствор внесли каталитическое количество иодида меди(I) и триэтиламина. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 15 ч. После завершения реакции, раствор фильтровали через шприц-фильтр (0,22 мкм), фильтрат упаривали и сушили на вакууме (<1 мбар). Продукт был получен в виде желто-красной прозрачной жидкости, с выходом 99 %. ¹H, {¹H - ¹H} TOCSY, ¹³C, {¹H - ¹³C} HSQC, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 61-67 (Приложение А).

Масс-спектрометрия (MALDI-ToF) m/z рассчитано для C₄₆H₉₁N₃NaO₉S₂Si₂⁺: 972.56, C₄₆H₉₁N₃KO₉S₂Si₂⁺ 988.54, найдено: [(M+Na)]⁺ 972.73, [(M+K)]⁺ 988.71.

Янус-дендример 2 (JD2)

Это соединение было получено по аналогичной *JD1* методике, исходя из 0,58 г (0,00088 моль) $LimC \equiv C - G_1 Bu^4$, 0,5 г (0,00088 моль) $N_3 - Pr - G_0 mTEG^2$ и 6 мл 1,4диоксана. Продукт был получен в виде желто-красной прозрачной жидкости, с выходом 99 %. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 68-70 (Приложение A).

Масс-спектрометрия (MALDI-ToF) m/z рассчитано для $C_{62}H_{127}N_3NaO_9S_2Si_4$ 1256.80, $C_{62}H_{127}N_3KO_9S_2Si_4$ 1272.77, $C_{62}H_{127}N_3CuO_9S_2Si_4$ 1296.74, найдено: $[(M+Na)]^+$ 1256.78, $[(M+K)]^+$ 1273.77, $[(M+Cu)]^+$ 1296.71.

Янус-дендример 3 (JD3)

Это соединение было получено по аналогичной *JD1* методике, исходя из 0,26 г (0,00068 моль) $LimC \equiv C - G_0 B u^2$, 0,8 г (0,00068 моль) $N_3 - Pr - G_1 mTEG^4$ и 6 мл 1,4диоксана. Продукт был получен в виде желто-красной прозрачной жидкости, с выходом 99 %. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 71-73 (Приложение А). Масс-спектрометрия (MALDI-ToF) m/z рассчитано для C₇₄H₁₅₁N₃NaO₁₅S₄Si₄⁺ 1585.90, C₇₄H₁₅₁N₃KO₁₅S₄Si₄⁺ 1600.87, C₇₄H₁₅₁N₃CuO₁₅S₄Si₄⁺ 1625.84, найдено: [(M+Na)]⁺ 1586.25, [(M+K)]⁺ 1603.25, [(M+Cu)]⁺ 1627.21.

Янус-дендример 4 (*JD4*)

Это соединение было получено по аналогичной *JD1* методике, исходя из 0,39 г (0,00059 моль) $LimC \equiv C - G_1 Bu^4$, 0,7 г (0,00059 моль) $N_3 - Pr - G_1 mTEG^4$ и 6 мл 1,4диоксана. Продукт был получен в виде желто-красной прозрачной жидкости, с выходом 99 %. ¹H, ¹³C, ²⁹Si ЯМР спектры полученного соединения приведены на Рисунках 74-76 (Приложение А).

Масс-спектрометрия (MALDI-ToF) m/z рассчитано для C₉₀H₁₈₇KN₃O₁₅S₄Si₆⁺ 1886.11, найдено: [(M+K)]⁺ 1886.70.

2.7. Получение дендримеросом

Дендримеросомы на основе синтезированных амфифильных Янусдендримеров на основе лимонена готовили по стандартной методике [170]. Для этого навеску образца массой 5 мг растворяли в 1 мл органического растворителя тетрагидрофурана (ТГФ) в течение 2 ч при комнатной температуре и постоянном перемешивании. Далее полученный раствор быстро добавляли к 9 мл дважды дистиллированной воды. Водно-органическую смесь перемешивали (400 об./мин) в течение 15 мин, затем переносили в диализный мешок ("M-Cel", Viscase, диаметр пор 3,5 кДа) и диализовали относительно 1 л воды в течение 48 ч для полного удаления органического растворителя. В результате получали водные опалесцирующие дисперсии дендримеросом с концентрацией ~0,5 мг/мл.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как следует из литературного обзора, существует несколько синтетических приемов для получения Янус-дендримеров. Для реализации поставленной цели диссертационного исследования, в качестве базового вещества для синтеза карбосилановых монодендронов был выбран лимонен, который является природным, биоинертным и коммерчески доступным соединением. В молекуле лимонена присутствуют двойные связи двух типов: циклогексеновая и изопренильная, которые с точки зрения классической органической химии Однако, являются идентичными. использование данного вещества В кремнийорганической химии позволяет селективно проводить реакции ПО изопренильной двойной связи, не затрагивая при этом циклогексеновую двойную В примера такой СВЯЗЬ. качестве реакции можно привести реакцию гидросилилирования. В работе [175] показана возможность селективной модификации лимонена гидридфункциональными силоксанами различного строения. Именно данная реакция, проходящая количественно и селективно по изопренильной двойной связи в молекуле лимонена стала первым шагом для получения карбосилановых монодендронов.

3.1. Получение аллил-функциональных монодендронов на основе лимонена

С целью подбора наиболее оптимальных условий реакции гидросилилирования лимонена метилдихлорсиланом, на первом этапе была проведена серия экспериментов (Рисунок 3.1).



Рисунок 3.1 – Реакция гидросилилирования лимонена метилдихлорсиланом

Вначале была проведена реакция между лимоненом и метилдихлорсиланом в присутствии катализатора Карстеда при комнатной температуре.

Исходя из результатов ГЖХ (Рисунок 3.2), можно сделать вывод о неполном протекании реакции гидросилилирования в данных условиях. Конверсия лимонена достигла 26 % при проведении реакции в течение 48 часов.



Рисунок 3.2 – ГЖХ-хроматограмма продукта реакции гидросилилирования лимонена метилдихлорсиланом (пик на 4.227 мин. соответствует исходному Dлимонену, пик на 7.459 мин. соответствует продукту реакции гидросилилирования)

Следующим шагом была попытка провести реакцию гидросилилирования лимонена метилдихлорсиланом в присутствии катализатора Спайера. По данным ГЖХ хроматографии (Рисунок 3.3) конверсия лимонена в данных условиях, уже при комнатной температуре, составила 94 %. Таким образом, были подобраны оптимальные условия проведения реакции гидросилилирования.



Рисунок 3.3 – ГЖХ-хроматограмма продукта реакции гидросилилирования лимонена метилдихлорсиланом

На следующем этапе, с целью получения аллил-функциональных монодендронов, была осуществлена реакция Гриньяра, путем взаимодействия полученного продукта с аллилмагнийхлоридом (Рисунок 3.4).



Рисунок 3.4 – Получение диаллилметилсилиллимонена

Полноту протекания реакции Гриньяра оценивали при помощи pH индикаторов, по наличию щелочной среды. После выделения продукта реакции, была осуществлена вакуумная перегонка. Таким образом, был выделен в индивидуальном состоянии диаллилметилсилиллимонен, ГЖХ-хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр которого приведены на рисунке 3.5 и рисунке 3.6 соответственно.



Рисунок 3.5 – ГЖХ-хроматограмма диаллилметилсилиллимонена



Рисунок 3.6 – ¹Н ЯМР спектр диаллилметилсилиллимонена

Далее, на основе диаллилметилсилиллимонена, был синтезирован карбосилановый дендрон 1-ой генерации (Рисунок 3.7). Для этого, на первом

этапе, был получено хлорсилильное производное путем взаимодействия диаллилметилсилиллимонена с метилдихлорсиланом.



Рисунок 3.7 – Получение аллил-функционального карбосиланового дендрона 1-ой генерации

Реакцию проводили при комнатной температуре, присутствии В катализатора Карстеда. В качестве растворителя использовали осушенный толуол. Полноту протекания реакции гидросилилирования оценивали при помощи ¹Н ЯМР спектроскопии. Ввиду высокой реакционной способности продукта реакции, пробу для ЯМР-спектроскопии готовили без удаления растворителя и избытка метилдихлорсилана. Сигналы протонов растворителя и метильной группы в хлорсилане не мешали анализу спектров, т.к. нас интересовала область от 4.8 до 5.85 м.д., характерная для сигналов протонов аллильной группы. На Рисунке 3.8 изображен ¹Н ЯМР спектр продукта реакции гидросилилирования, указывающий на полное отсутствие сигналов от аллильных протонов.



Рисунок 3.8 – ¹Н ЯМР спектр хлорсилильного дендрона 1-ой генерации

На втором этапе, после отгонки избыточного метилдихлорсилана, продукт реакции был введен в реакцию Гриньяра с аллилмагнийхлоридом. После выделения, продукт реакции растворяли в гексане и пропускали через хроматографическую колонку с силикагелем для удаления полярных примесей и платинового катализатора.

На Рисунках 3.9 и 3.10 приведены ГПХ-хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр полученного соединения, указывающие на высокую чистоту получаемого продукта.



Рисунок 3.9 – ГПХ-хроматограмма аллил-функционального карбосиланового дендрона 1-ой генерации



Рисунок 3.10 – ¹Н ЯМР спектр аллил-функционального карбосиланового дендрона 1-ой генерации

На следующем этапе, по аналогичной методике, на основе аллилфункционального карбосиланового дендрона 1-ой генерации, был синтезирован карбосилановый дендрон 2-ой генерации (Рисунок 3.11).



Рисунок 3.11 – Получение аллил-функционального карбосиланового дендрона 2-ой генерации

На рисунках 3.12 и 3.13 приведены ГПХ-хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр полученного соединения, указывающие на высокую чистоту получаемого продукта.



Рисунок 3.12 – ГПХ-хроматограмма аллил-функционального карбосиланового дендрона 2-ой генерации



Рисунок 3.13 – ¹Н ЯМР спектр аллил-функционального карбосиланового дендрона 2-ой генерации

На следующем этапе работы, с целью получения дендронов с более плотной периферией, был синтезирован простейший представитель триаллилфункциональных производных лимонена, триаллилсилиллимонен (Рисунок 3.14).



Рисунок 3.14 – Получение триаллилсилиллимонена

Для этого, на первом этапе, путем взаимодействия лимонена с трихлорсиланом, был получен трихлорсилиллимонен, который затем вводили в реакцию Гриньяра с аллилмагнийхлоридом. В ходе реакции был получен триаллилсилиллимонен, который выделяли в индивидуальном состоянии после вакуумной перегонки. На рисунках 3.15 и 3.16 приведены ГЖХ-хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр полученного вещества.









Рисунок 3.16 – ¹Н ЯМР спектр триаллилсилиллимонена

Полученные на первом этапе работы аллил-функциональные монодендроны являются универсальной платформой для синтеза различных производных. Например, используя последовательно реакции гидросилилирования и Гриньяра возможно дальнейшее наращивание генерации монодендронов, как с плотной так и с разреженной периферией. Кроме того, полученные аллильные группы могут быть использованы для введения в структуру монодендронов модификаторов различного типа.

3.2. Получение гидрофобных монодендронов на основе лимонена

3.2.1. Модификация аллилфункциональных монодендронов гептаметилтрисилоксаном

С целью формирования гидрофобной части Янус-дендримеров, была осуществлена модификация всех полученных соединений гептаметилтрисилоксаном (ГМТС). Реакции проводили без нагревания, в отсутствие растворителя. В качестве катализатора использовали катализатор Карстеда (Рисунки 3.17 - 3.21). После проведения реакции гидросилилирования, избыточный ГМТС удаляли при пониженном давлении. Полученные соединения были охарактеризованы при помощи ГПХ-хроматографии и ЯМР спектроскопии (Рисунки 3.22 - 3.30).



Рисунок 3.17 – Гидросилилирование лимонена ГМТС



Рисунок 3.22 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции гидросилилирования лимонена ГМТС



Рисунок 3.18 – Гидросилилирование диаллилметилсилиллимонена ГМТС



Рисунок 3.23 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции гидросилилирования диаллилметилсилиллимонена ГМТС



Рисунок 3.24 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции гидросилилирования диаллилметилсилиллимонена ГМТС



Рисунок 3.19 – Гидросилилирование аллил-функционального дендрона 1-ой генерации ГМТС



Рисунок 3.25 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции гидросилилирования дендрона 1-ой генерации ГМТС



Рисунок 3.26 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции гидросилилирования дендрона 1-ой генерации ГМТС



Рисунок 3.20 – Гидросилилирование аллил-функционального дендрона 2-ой генерации ГМТС



Рисунок 3.27 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции гидросилилирования дендрона 2-ой генерации ГМТС



Рисунок 3.28 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции гидросилилирования дендрона 2-ой генерации ГМТС



Рисунок 3.21 – Гидросилилирование триаллилсилиллимонена ГМТС



Рисунок 3.29 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции гидросилилирования триаллилсилиллимонена ГМТС



Рисунок 3.30 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции гидросилилирования триаллилсилилимонена ГМТС

3.2.2. Синтез карбосилановых монодендронов с бутильной периферией

В качестве альтернативы карбосилан-силоксановым монодендронам, для получения гидрофобных частей Янус-дендримеров, могут быть использованы карбосилановые монодендроны с бутильной периферией [173]. Для синтеза простейшего представителя монодендронов данного типа, дибутилметилсилиллимонена, по описанной ранее методике, был получен метилдихлорсилиллимонен, который в дальнейшем вводили в реакцию с нбутиллитием (Рисунок 3.31). Синтез проводили при охлаждении до -70 °C, в ΤΓΦ. растворителя использовали осушенные гексан И После качестве нейтрализации избыточного бутиллития и выделения продукта реакции, была осуществлена вакуумная перегонка полученного вещества. Таким образом, был индивидуальном состоянии дибутилметилсилиллимонен, ГЖХвыделен В

хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр которого представлены на Рисунках 3.32 и 3.33 соответственно.



Рисунок 3.31 – Получение дибутилметилсилиллимонена



Рисунок 3.32 – ГЖХ-хроматограмма дибутилметилсилиллимонена



Рисунок 3.33 – ¹Н ЯМР спектр дибутилметилсилиллимонена

По описанной ранее методике был получен карбосилановый монодендрон первой генерации (Рисунок 3.34). Полученное соединение было охарактеризовано при помощи ЯМР спектроскопии и ГПХ-хроматографии (Рисунки 3.35 и 3.36 соответственно).



Рисунок 3.34 – Получение карбосиланового дендрона 1-ой генерации



Рисунок 3.35 – ¹Н ЯМР спектр бутильного дендрона 1-ой генерации



Рисунок 3.36 – ГПХ-хроматограмма бутильного дендрона 1-ой генерации

3.3. Получение функциональных производных монодендронов на основе лимонена

Для синтеза Янус-дендримеров дивергентным способом можно использовать реакцию азид-алкинового циклоприсоединения. Для этого, необходимо ввести в фокальную точку одного дендрона азидную группу, а в фокальную точку другого дендрона пропаргиловую группу, после чего появится возможность соединить дендроны друг с другом.

3.3.1. Синтез эпокси-производных монодендронов различных генераций

Для получения пропаргил-функциональных монодендронов, на первом этапе было необходимо получить эпокси-производные дендронов различных генераций.

Эпоксидирование лимонена достаточно хорошо описано в литературе [176,177,178]. Для проведения реакции применяют различные реагенты: перекись водорода, оксон, м-хлорпербензойную кислоту и др. В данной работе была использована м-хлорпербензойная кислота ввиду ее высокой активности в реакции эпоксидирования. Данную реакцию проводили в растворе дихлорметана, с добавлением гидрокарбоната натрия, при охлаждении, с последующим нагреванием до комнатной температуры (Рисунки 3.37 – 3.42). Полученные эпоксидные дендроны представляют собой смесь экзо- и эндо- изомеров в соотношении 1:1, что было доказано методами ЯМР спектроскопии (Рисунки 3.44, 3.45). Особый интерес представляла реакция эпоксидирования силоксановых производных лимонена, т.к. силоксановая связь неустойчива к действию сильных кислот и оснований, а также окислителей. После выделения продуктов реакции, методами ЯМР и ГПХ было доказано, что при проведении эпоксидирования, в данных условиях не происходит разрушения силоксановой связи.

¹Н ЯМР спектры и ГПХ-хроматограммы полученных соединений представлены на Рисунках 3.43 - 3.54.



Рисунок 3.37 – Получение эпокси-производного гептаметилсилиллимонена



Рисунок 3.43 – ¹Н ЯМР спектр эпокси-производного гептаметилсилиллимонена

100



Рисунок 3.44 – ¹³С ЯМР спектр эпокси-производного гептаметилсилиллимонена



Рисунок 3.38 – Получение эпокси-производного трисилоксанового дендрона 1,5 генерации



Рисунок 3.45 – ¹Н ЯМР спектр эпокси-производного трисилоксанового дендрона 1,5 генерации



Рисунок 3.46 – ГПХ-хроматограмма эпокси-производного трисилоксанового дендрона 1,5 генерации



Рисунок 3.39 – Получение эпокси-производного трисилоксанового дендрона 1,5 генерации



Рисунок 3.47 – ¹Н ЯМР спектр эпокси-производного трисилоксанового дендрона 1,5 генерации

103



Рисунок 3.48 – ГПХ-хроматограмма эпокси-производного трисилоксанового дендрона 1,5 генерации



Рисунок 3.40 – Получение эпокси-производного трисилоксанового дендрона 2,5 генерации



Рисунок 3.49 – ¹Н ЯМР спектр эпокси-производного трисилоксанового дендрона 2,5 генерации



Рисунок 3.50 – ГПХ-хроматограмма эпокси-производного трисилоксанового дендрона 2,5 генерации







Рисунок 3.51 – ¹Н ЯМР спектр эпокси-производного бутильного дендрона нулевой генерации



Рисунок 3.52 – ГПХ-хроматограмма эпокси-производного бутильного дендрона нулевой генерации



Рисунок 3.42 – Получение эпокси-производного бутильного дендрона 1-ой генерации



Рисунок 3.53 – ¹Н ЯМР спектр эпокси-производного бутильного дендрона 1-ой генерации



Рисунок 3.54 – ГПХ-хроматограмма эпокси-производного бутильного дендрона 1-ой генерации

3.3.2. Раскрытие эпоксидного кольца различными реагентами

С точки зрения прикладной химии, получение монодендронов с эпоксидной группой в фокальной точке интересно возможностью раскрытия оксиранового цикла действием различного типа нуклеофильных и электрофильных реагентов. Простота раскрытия оксиранового цикла, наряду с возможностью дальнейшего

ar202.002
введения широкого ряда функциональных групп, открывает бескрайние возможности дальнейших химических превращений полученных монодендронов [179].

Для введения пропаргиловой группы в структуру дендронов были применены несколько синтетических подходов, в основном основанных на раскрытии эпоксидной группы дендронов различными реагентами.

Была предпринята попытка введения пропаргиловой группы в два этапа: на первом этапе эпокси-производное гептаметилсилиллимонена вводили в реакцию с металлическим натрием, после чего, образовавшийся алкоголят вводили в реакцию с пропаргилбромидом (Рисунок 3.55).



Рисунок 3.55 – Получение пропаргилокси-производного гептаметилсилиллимонена

На приведенном ¹Н ЯМР спектре видно, что конверсия реагента составила лишь 9 %, при этом отсутствуют сигналы от пропаргиловой группы (Рисунок 3.56).



Рисунок 3.56 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции эпокси-функционального гептаметилсилиллимонена с пропаргилбромидом

Были предприняты попытки получения дендронов, содержащих в фокальной точке гидроксильную группу, которые в дальнейшем возможно было бы ввести в реакцию этерификации с пропаргиловой кислотой с образованием пропаргилокси-функционализированных дендронов. Для этого, было проведено раскрытие эпоксидной группы на монодендроне алюмогидридом лития (Рисунок 3.57).



Рисунок 3.57 – Реакция эпокси-функционализированного дендрона с алюмогидридом лития

На приведенных ЯМР спектрах видно, что в данной реакции раскрывается только один из изомеров эпокси-функционального гептаметилсилиллимонена, что является недостаточным для дальнейшего использования продукта (Рисунок 3.58).



Рисунок 3.58 – ¹Н ЯМР спектры реагента (синий) и продукта реакции эпоксифункционализированного дендрона с алюмогидридом лития (красный)

Однако, в случае проведения данной реакции с эпоксидированным карбосилановым дендроном первой генерации (Рисунок 3.59), был получен желаемый продукт, о чем свидетельствуют приведенные данные ЯМР спектроскопии и ГПХ-хроматографии (Рисунки 3.60, 3.61).



Рисунок 3.59 – Реакция эпоксидированного карбосиланового дендрона 1-ой генерации с алюмогидридом лития

ar296_epox-LAG.1.1.1r 1H_



Рисунок 3.60 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона 1-ой генерации с алюмогидридом лития



Рисунок 3.61 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона 1-ой генерации с алюмогидридом лития

В качестве альтернативного подхода для получения пропаргилоксипроизводных монодендронов была проведена реакция раскрытия эпоксидного кольца пропаргиловым спиртом и пропаргиловой кислотой.

Таким образом, была осуществлена реакция 1,2-эпоксилимонена с пропаргиловым спиртом в присутствии гидрида натрия (Рисунок 3.62).



Рисунок 3.62 – Реакция 1,2-эпоксилимонена с пропаргиловым спиртом в присутствии гидрида натрия

На приведенном ¹Н ЯМР спектре видно, что конверсия 1,2-эпоксилимонена составила 29 процентов, при этом полностью отсутствуют сигналы от пропаргиловой группы (Рисунок 3.63).



Рисунок 3.63 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции 1,2-эпоксилимонена с пропаргиловым спиртом в присутствии гидрида натрия

Однако, в случае проведения реакции раскрытия оксиранового кольца пропаргиловой кислотой (Рисунок 3.64), был получен целевой продукт с полной конверсией исходного монодендрона. Интересно отметить, что продуктом данной реакции является смесь регио-изомеров в соотношении 1:1, что было доказано комплексом методов ЯМР-спектроскопии (Рисунки 3.65, 3.66). Также, структура соединения была подтверждена методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (Рисунок 3.68). Чистота полученного продукта подтверждена методом ГПХ-хроматографии (Рисунок 3.67).



Рисунок 3.64 – Реакция эпоксидированного карбосиланового дендрона нулевой генерации с пропаргиловой кислотой



Рисунок 3.65 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона нулевой генерации с пропаргиловой кислотой



Рисунок 3.66 – ¹³С ЯМР спектр продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона нулевой генерации с пропаргиловой кислотой



Рисунок 3.67 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона нулевой генерации с пропаргиловой кислотой



Рисунок 3.68 – MALDI-TOF масс-спектр продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона нулевой генерации с пропаргиловой кислотой

Реакция введения пропаргилатной группы была также проведена на карбосилановом монодендроне первой генерации (Рисунок 3.69). ¹Н ЯМР спектр и ГПХ-хроматограмма полученного соединения представлены на рисунках 3.70, 3.71. Также, структура соединения была подтверждена методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (Рисунок 3.72).



Рисунок 3.69 – Реакция эпоксидированного карбосиланового дендрона 1-ой генерации с пропаргиловой кислотой



Рисунок 3.70 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона 1-ой генерации с пропаргиловой кислотой



Рисунок 3.71 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона 1-ой генерации с пропаргиловой кислотой



Рисунок 3.72 – MALDI-TOF масс-спектр продукта реакции эпоксидированного карбосиланового дендрона 1-ой генерации с пропаргиловой кислотой

3.4. Получение гидрофильных карбосилановых монодендронов

3.4.1. Синтез аллил-функциональных карбосилановых монодендронов

Для получения гидрофильных монодендронов, на первом этапе, было необходимо синтезировать аллил-функциональные карбосилановые монодендроны, пригодные для дальнейшей функционализации гидрофильными модификаторами.

Для реализации данного подхода, на первом этапе, посредством реакции гидросилилирования аллилхлорида и метилдихлорсилана, было получено хлорсилильное производное (Рисунок 3.73), ГЖХ-хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр которого приведены на Рисунках 3.74 и 3.75 соответственно.



Рисунок 3.73 – Получение 3-хлорпропилметилдихлорсилана



Рисунок 3.74 – ГЖХ-хроматограмма 3-хлорпропилметилдихлорсилана



Рисунок 3.75 – ¹Н ЯМР спектр 3-хлорпропилметилдихлорсилана

На следующем этапе была осуществлена реакция Гриньяра, путем взаимодействия полученного продукта с аллилмагнийхлоридом (Рисунок 3.76).



Рисунок 3.76 – Получение 3-хлорпропилдиаллилметилсилана

Полноту протекания реакции Гриньяра оценивали при помощи pH индикаторов, по наличию щелочной среды. После выделения продукта реакции, была осуществлена вакуумная перегонка. Таким образом, был выделен в индивидуальном состоянии 3-хлорпропилдиаллилметилсилан, ГПХ-хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр которого приведены на Рисунках 3.77 и 3.78 соответственно.



Рисунок 3.77 – ГПХ-хроматограмма 3-хлорпропилдиаллилметилсилана



Рисунок 3.78 – ¹Н ЯМР спектр 3-хлорпропилдиаллилметилсилана

Затем, по аналогичной методике был получен аллилфункциональный дендрон 1-ой генерации (Рисунок 3.79), ГПХ-хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр которого приведены на Рисунках 3.80 и 3.81 соответственно.



Рисунок 3.79 – Получение аллилфункционального дендрона 1-ой генерации



Рисунок 3.80 – ГПХ-хроматограмма аллилфункционального дендрона 1-ой генерации



Рисунок 3.81 – ¹Н ЯМР спектр аллилфункционального дендрона 1-ой генерации **3.4.2. Синтез гидрофильного модификатора на основе монометилового** эфира триэтиленгликоля

На следующем этапе было необходимо синтезировать модификатор на основе метилового эфира триэтиленгликоля, при помощи которого можно было бы модифицировать полученные аллифункциональные дендроны с образованием гидрофильных дендронов.

Для этого, на первом этапе было получено тозилатное производное метилового эфира триэтиленгликоля (Рисунок 3.82), ¹Н ЯМР спектр которого приведен на рисунке 3.83.



Рисунок 3.82 – Получение тозилатного производного метилового эфира триэтиленгликоля



Рисунок 3.83 – ¹Н ЯМР спектр тозилатного производного метилового эфира триэтиленгликоля

На следующем этапе полученное соединение было введено в реакцию с тиомочевинной с образованием соответствующей тиурониевой соли (Рисунок 3.84). ¹Н ЯМР спектр полученного соединения приведен на Рисунке 3.85.



Рисунок 3.84 – Получение тиурониевой соли на основе метилового эфира триэтиленгликоля



Рисунок 3.85 – ¹Н ЯМР спектр тиурониевой соли на основе метилового эфира триэтиленгликоля

На следующем этапе полученная тиурониевая соль была переведена в свободный тиол (Рисунок 3.86), ГПХ-хроматограмма и ¹Н ЯМР спектр которого приведены на Рисунках 3.87 и 3.88 соответственно.



Рисунок 3.86 – Получение HS-функционального метилового эфира триэтиленгликоля



Рисунок 3.87 – ГЖХ-хроматограмма HS-функционального метилового эфира триэтиленгликоля



Рисунок 3.88 – ¹Н ЯМР спектр НЅ-функционального метилового эфира триэтиленгликоля

3.4.3. Синтез гидрофильных монодендронов посредством реакции гидротиолирования

На следующем этапе была проведена реакция гидротиолирования 3хлорпропилдиаллилметилсилана и HS-функционального метилового эфира триэтиленгликоля (Рисунок 3.89). Реакцию проводили в растворе абсолютного МТБЭ, с добавлением фотоинициатора, 2,2-Диметокси-2-фенилацетофенона (DMPA), под УФ-лампой (365 нм), в течение 8 часов. ГПХ-хроматограмма и ¹Н

ЯМР спектр полученного соединения приведены на Рисунках 3.90 и 3.91 соответственно.



Рисунок 3.89 – Получение продукта реакции гидротиолирования 3хлорпропилдиаллилметилсилана и HS-функционального метилового эфира триэтиленгликоля



Рисунок 3.90 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции гидротиолирования 3хлорпропилдиаллилметилсилана и HS-функционального метилового эфира триэтиленгликоля



Рисунок 3.91 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции гидротиолирования 3хлорпропилдиаллилметилсилана и HS-функционального метилового эфира триэтиленгликоля

Как видно из приведенного ¹Н ЯМР спектра реакция гидротиолирования прошла полностью, сигналы от аллильных групп отсутствуют (5.77 и 4.85 м.д.).

Ha следующем этапе, целью получения азид-функционального с гидрофильного монодендрона, была проведена реакция замещения хлорпропильной группы на азидопропильную. Реакцию проводили в растворе абсолютного ДМФА при 80 °C, в течение 8 часов (Рисунок 3.92). ГПХхроматограмма и ¹Н ЯМР спектр полученного соединения приведены на Рисунках 3.93 и 3.94 соответственно. Также, структура соединения была подтверждена методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (Рисунок 3.95).



Рисунок 3.92 – Получение азид-функционального гидрофильного монодендрона нулевой генерации



Рисунок 3.93 – ГПХ-хроматограмма азид-функционального гидрофильного монодендрона нулевой генерации



Рисунок 3.94 – ¹Н ЯМР спектр азид-функционального гидрофильного монодендрона нулевой генерации



Рисунок 3.95 – MALDI-TOF масс-спектр азид-функционального гидрофильного монодендрона нулевой генерации

По аналогичной методике был получен азид-функциональный гидрофильный монодендрон 1-ой генерации.

Для этого, на первом этапе, была проведена реакция гидротиолирования аллил-функционального монодендрона 1-ой генерации и HSфункционального метилового эфира триэтиленгликоля (Рисунок 3.96). ГПХхроматограмма и ¹Н ЯМР спектр полученного соединения приведены на Рисунках 3.97 и 3.98 соответственно.



Рисунок 3.96 – Получение продукта реакции гидротиолирования аллилфункционального монодендрона 1-ой генерации и HS-функционального метилового эфира триэтиленгликоля



Рисунок 3.97 – ГПХ-хроматограмма продукта реакции гидротиолирования аллилфункционального монодендрона 1-ой генерации и HS-функционального метилового эфира триэтиленгликоля



Рисунок 3.98 – ¹Н ЯМР спектр продукта реакции гидротиолирования аллилфункционального монодендрона 1-ой генерации и НЅ-функционального метилового эфира триэтиленгликоля

На следующем этапе была проведена реакция нуклеофильного замещения хлорпропильной группы на азидопропильную (Рисунок 3.99). ГПХхроматограмма и ¹Н ЯМР спектр полученного соединения приведены на Рисунках 3.100 и 3.101 соответственно. Также, структура соединения была подтверждена методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (Рисунок 3.102).



Рисунок 3.99 – Получение азид-функционального гидрофильного монодендрона 1-ой генерации

ar381.005



Рисунок 3.100 – ГПХ-хроматограмма азид-функционального гидрофильного монодендрона 1-ой генерации

ar385.005



Рисунок 3.101 – ¹Н ЯМР спектр азид-функционального гидрофильного монодендрона 1-ой генерации



Рисунок 3.102 – MALDI-TOF масс-спектр азид-функционального гидрофильного монодендрона 1-ой генерации

3.5. Получение Янус-дендримеров

Для соединения монодендронов с образованием Янус-дендримеров была использована реакция азид-алкинового циклоприсоединения, которая имеет ряд неоспоримых преимуществ, а именно: является атом-экономичной, «зеленой», и проходит практически всегда с полной конверсией реагентов. Данную реакцию проводили в каталитическом исполнении, в среде сухого 1,4-диоксана, с добавлением триэтиламина, при 80 °C.

Таким образом, путем гидрофильных гидрофобных сочетания И дендримеров различных генераций, в ходе работы был получен ряд Янус-3.103 3.106). дендримеров (Рисунки Полученные продукты были ЯМР спектроскопии, MALDI-TOF охарактеризованы методами массспектрометрии и ГПХ-хроматографии (Рисунки 3.107 – 3.118).



Рисунок 3.103 – Получение Янус-дендримера 1



Рисунок 3.107 – ГПХ-хроматограмма Янус-дендримера 1

ar397.005.1.fid 1H_



Рисунок 3.108 – ¹Н ЯМР спектр Янус-дендримера 1



Рисунок 3.109 – MALDI-TOF масс-спектр Янус-дендримера 1



Рисунок 3.104 – Получение Янус-дендримера 2



Рисунок 3.110 – ГПХ-хроматограмма Янус-дендримера 2



Рисунок 3.111 – ¹Н ЯМР спектр Янус-дендримера 2



Рисунок 3.112 – MALDI-TOF масс-спектр Янус-дендримера 2



Рисунок 3.105 – Получение Янус-дендримера 3



Рисунок 3.113 – ГПХ-хроматограмма Янус-дендримера 3



Рисунок 3.114 – ¹Н ЯМР спектр Янус-дендримера 3



Рисунок 3.115 – MALDI-TOF масс-спектр Янус-дендримера 3



Рисунок 3.106 – Получение Янус-дендримера 4



Рисунок 3.116 – ГПХ-хроматограмма Янус-дендримера 4



Рисунок 3.117 – ¹Н ЯМР спектр Янус-дендримера 4



Рисунок 3.118 – MALDI-TOF масс-спектр Янус-дендримера 4

3.6. Получение наночастиц на основе синтезированных Янус-

дендримеров

Благодаря строению Янус-дендримеры _ амфифильные своему макромолекулы, состоящие из сольвофильной и сольвоофобной частей, в (например, воде) способны селективном растворителе самопроизвольно образовывать различные надмолекулярные структуры, такие как сферические мицеллы, стержни, ламели, "onion-like" частицы, везикулы (или дендримеросомы) Физико-химические свойства подобных структур зависят как от И Πр. гидрофильно-гидрофобного баланса исходной макромолекулы Янус-дендримера, так и особенностей её архитектуры. Данный раздел посвящен исследованию самоорганизации в водных растворах серии синтезированных амфифильных Янус-дендримеров на основе лимонена, а именно установлению взаимосвязи между параметрами частиц на их основе и особенностями строения исходного Янус-дендримера – массового соотношения гидрофильного и гидрофобного блоков в его составе и архитектуры.

Влияние состава и строения амфифильных Янус-дендримеров на свойства частиц на их основе

Исследование влияния архитектуры и массового соотношения гидрофильного (А) и гидрофобного (Б) блоков в составе синтезированных Янусдендримеров № 1–4 на физико-химические свойства частиц на их основе проводили в ряду образцов № 1 (весовое соотношение блоков A : $\mathbf{5} \approx 2.3 : 1$) и № 2 (A : $\mathbf{5} \approx 0.8 : 1$), а также № 3 (A : $\mathbf{5} \approx 5.8 : 1$) и № 4 (A : $\mathbf{5} \approx 2.2 : 1$).

Критическая концентрация ассоциации (ККА) Янус-дендримеров

ККА – это минимальная концентрация вещества в растворе, необходимая для образования надмолекулярных структур (при концентрации ниже ККА вещество находится в молекулярно-дисперсном состоянии). Величину ККА синтезированных амфифильных Янус-дендримеров определяли методом флуоресцентной спектроскопии с пиреном в качестве флуоресцентного зонда. Графики зависимостей отношения интенсивностей флуоресценции пирена (*I*₃₃₅/*I*₃₃₃) от логарифма концентрации Янус-дендримеров (*C*, мг/мл) приведены на Рисунке 3.119.



Рисунок 3.119 – Зависимости отношения интенсивностей флуоресценции пирена (*I*₃₃₅/*I*₃₃₃) от логарифма концентрации (*C*, мг/мл) Янус-дендримеров (а) № 1 и 2; (б) № 3 и 4

ККА для всех исследуемых Янус-дендримеров не зависят (в рамках экспериментальной погрешности) от архитектуры макромолекул и массового соотношения гидрофильного и гидрофобного блоков в их составе. Так, значения ККА для образцов № 1 и 2 равны $(7 \pm 2) \times 10^{-3}$ и $(5 \pm 1) \times 10^{-3}$ мг/мл соответственно, для образцов № 3 и 4 – (4 ± 1)×10⁻³ и (5 ± 1)×10⁻³ мг/мл соответственно. Несмотря гидрофильно-гидрофобного изменение баланса макромолекул Янусна дендримеров 1 - 23 - 4молекулярная гидрофобного В рядах И масса карбосиланового дендрона меняется незначительно (при постоянной молекулярной массе гидрофильного дендрона) и, тем самым, не приводит к смещению значений ККА в область меньших величин.

Гидродинамический диаметр, индекс полидисперсности и *ζ*-потенциал частиц на основе Янус-дендримеров

Все дальнейшие исследования водных дисперсий частиц на основе Янусдендримеров проводили в области концентраций, превышающих величины ККА. Распределения интенсивности рассеяния света (%) по гидродинамическим

диаметрам (*D*_h, нм) для частиц Янус-дендримеров № 1–4 в водной среде приведены на Рисунке 3.120.



Рисунок 3.120 – Распределения интенсивности рассеяния света (%) по гидродинамическим диаметрам (*D*_h, нм) для частиц на основе Янус-дендримеров (а) 1 и (в) 2; (б) 3 и (г) 4

Как видно из представленных на Рисунке 3.120 данных, все ДРСраспределения имеют мономодальный характер, причем $D_{\rm h}$, величины соответствующие положению пика на распределениях, практически не меняются дисперсии, при варьировании концентрации ЧТО свидетельствует 0 термодинамической стабильности сформированных частиц на основе Янус-Значения дендримеров. $(D_{\rm h})_{0}$ частиц, экстраполированные на нулевую концентрацию, и усредненные по трем независимым измерениям приведены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Характеристики частиц на основе Янус-дендримеров (все значения усреднены по трем независимым экспериментам; величины ИП и ζ-потенциала приведены для исходных дисперсий с концентрацией ~0.5 мг/мл)

07		TITI	۶ D
Образец	$(D_{\rm h})_0$, HM	ИШ	ζ-потенциал, мВ
_			-
Частицы на основе Янус-дендримеров № 1 и 2			
1	146 ± 12	0.10 ± 0.02	27 + 2
1	140 ± 12	0.10 ± 0.03	-27 ± 2
2	207 + 30	0.09 ± 0.05	26 ± 2
	207 ± 30	0.09 ± 0.03	-20 ± 2
Частицы на основе Янус-ленлримеров № 3 и 4			
idefinite ind benobe milye dendprimepob M2 5 h i			
3	198 ± 18	0.13 ± 0.02	-31 ± 7
5	170 - 10	0.15 - 0.02	51 - 1
4	203 ± 17	0.15 ± 0.02	-33 ± 3
	205 - 17	0.10 = 0.02	55 - 5

В ряду Янус-дендримеров № 1–2 наблюдается рост величины $(D_h)_0$ от 146 ± 12 до 207 ± 30 нм (Таблица 3.1). Это может быть обусловлено как, с одной стороны, увеличением агрегационного числа (N_{arp}) частицы вследствие увеличения гидрофобности Янус-дендримера № 2, так и, с другой стороны, изменением архитектуры посредством ветвления гидрофобного домена в составе Янус-дендримера № 2. Как видно из Таблицы 3.1, в ряду образцов № 3–4 изменения значений $(D_h)_0$ частиц при варьировании строения или гидрофильно-гидрофобного баланса исходных макромолекул не наблюдается (в рамках экспериментальной погрешности). По-видимому, в данном случае размер формируемых частиц определяется строением объемного гидрофильного домена и не зависит от доли и строения гидрофобного дендрона.

Влияния архитектуры или гидрофильно-гидрофобного баланса исходных Янус-дендримеров на величину ИП частиц в водной дисперсии не обнаружено: все частицы характеризуются малым ИП, не превышающем 0.2 (Таблица 3.1), что делает их перспективными объектами для применения в качестве носителей различных биологически-активных веществ. Значения ζ -потенциала частиц на основе Янус-дендримеров также практически не зависят от строения и молекулярного состава исходных макромолекул. Все полученные частицы характеризуются высоким (по модулю) ζ -потенциалом (Таблица 3.1), что обуславливает их хорошую агрегационную устойчивость и стабильность в водной среде: величины D_h и ИП исследуемых частиц оставались постоянными (в рамках экспериментальной погрешности) в течение 6 месяцев (данные не приведены).

Средневесовая молекулярная масса, агрегационное число, радиус инерции и форм-фактор частиц на основе Янус-дендримеров

Для определения средневесовой молекулярной массы (M_w), $N_{arp.}$, радиуса инерции (R_g) и форм-фактора (R_g/R_h) частиц на основе Янус-дендримеров в водных дисперсиях (предварительно обеспыленных фильтрацией) использовали метод СРС. Значение прироста показателя преломления (dn/dc) для исследуемых частиц определяли экспериментально с помощью дифференциального рефрактометра, величина dn/dc для образцов Янус-дендримеров № 1 и 2 составила 0.23 ± 0.05 и 0.53 ± 0.03 мл/г соответственно, для образцов Янус-дендримеров № 3 и 4 – 0.29 ± 0.09 и 0.56 ± 0.02 мл/г.

Экспериментальные данные СРС для всех исследуемых образцов представляли в виде диаграммы Зимма, где концентрация водной дисперсии частиц и угол рассеяния экстраполированы к нулевым значениям (Рисунок 3.121).


Рисунок 3.121 – Репрезентативная диаграмма Зимма (получена для образца № 1, *C* = 0.008, 0.014, 0.05 и 0.127 мг/мл, θ = 30°–150° с шагом 10°)

Рассчитанные из диаграмм Зимма значения M_w , $N_{arp.}$ и R_g для частиц на основе исследуемых амфифильных Янус-дендримеров приведены в Таблице 3.2. В Таблице 3.2 также представлены величины R_h , полученные с помощью гониометрической системы ($\theta = 90^\circ$).

Образец	$M_{_{ m W}},$ г/моль	N _{arp.}	<i>R</i> _g , нм	<i>R</i> _h , нм	$R_{\rm g}/R_{\rm h}$
Частицы на основе Янус-дендримеров № 1 и 2					
1	$(4.8 \pm 0.4) \times 10^{8}$	5×10 ⁵	85 ± 5	71 ± 5	1.2
2	$(1.4 \pm 0.2) \times 10^7$	1.3×10 ⁴	96 ± 9	97 ± 10	1.0
Частицы на основе Янус-дендримеров № 3 и 4					
3	$(3.2 \pm 0.9) \times 10^{8}$	2×10 ⁵	113 ± 18	75 ± 16	1.5
4	$(17.7 \pm 6.6) \times 10^{7}$	6.4×10 ⁴	82 ± 22	80 ± 16	1.0

Таблица 3.2 – Характеристики частиц на основе амфифильных Янусдендримеров, полученные методом СРС

Как видно из Таблицы 3.2, увеличение доли гидрофобного домена в ряду амфифильных Янус-дендримеров N_{2} 1–2 и N_{2} 3–4 не приводит к росту величины M_{w} и, соответственно, $N_{arp.}$ исследуемых частиц, то есть M_{w} и $N_{arp.}$ частиц определяются не составом, а архитектурой исходных макромолекул. Значение $R_{\rm g}$ частиц практически не зависит (в рамках экспериментальной погрешности) от строения и состава Янус-дендримеров (Таблица 3.2). Увеличение разветвленности гидрофобной части Янус-дендримера в случае образцов № 2 и 4, по-видимому, обуславливает стерические затруднения при формировании частиц и приводит к тому, что в их состав входит меньшее количество макромолекул (величина $N_{\rm arp.}$ снижается).

Отношение R_g/R_h – это параметр, величина которого определяется структурой исследуемого объекта и зависит от формы частицы. Так, значение $R_g/R_h \sim 1$ характерно для надмолекулярных агрегатов с везикулярной структурой [180,181,182,183]. Согласно данным СРС величина R_g/R_h для исследуемых частиц находится в диапазоне 1.0–1.5. Известно, что значение R_g/R_h может быть завышено из-за полидисперсности частиц по размерам [184,185], причем чем выше полидисперсность, тем больше R_g/R_h будет отличным от единицы [186].

Морфология частиц на основе Янус-дендримеров

Морфологию частиц на основе Янус-дендримеров исследовали методом ACM. Репрезентативные микрофотографии образцов № 1 и 2 представлены на Рисунке 3.122а и 3.122б, в соответственно. В случае образца № 1 на подложке наблюдаются сплошные сферические частицы, тогда как для образца № 2 помимо сферических структур (Рисунок 3.122б) визуализируются единичные везикулы (Рисунок 3.122в). Частицы на основе Янус-дендримера № 1, визуализированные с помощью ACM, характеризуются достаточно широким распределением по размерам: так, их диаметр *D* варьируется от ~140 до 1050 нм, тогда как средняя высота $H_{cp.}$ составляет 5 ± 1 нм. Используя формулу для объема шарового сегмента $V = \frac{1}{6} \cdot \pi \cdot H \cdot (3\left(\frac{D}{2}\right)^2 + H^2)$, оценили объем и радиус эквивалентной сферы $R_{сферы}$, который варьируется от ~40 до 190 нм со средним значением ($R_{сферы})_{cp.} = 97 \pm 46$ нм. Полученная величина ($R_{сферы})_{cp.}$ несколько превышает значения R_h (Таблица 3.2) для частиц образца № 1, что, по-видимому,

обусловлено наличием на подложке крупных частиц, которые учитывались при анализе АСМ-изображений. Для сферических частиц образца № 2 величина $D_{cp.}$ составила 644 ± 103 нм, $H_{cp.} - 57 \pm 10$ нм, тогда как ($R_{cферы}$)_{ср.} – 280 ± 46 нм, что существенно превышает значение R_h (Таблица 3.2). Единичные везикулы характеризуются $D_{cp.} = 180 \pm 40$ нм ($H_{cp.} = 31 \pm 3$ нм), что коррелирует с данными рассеяния света. Возможно, укрупнение частиц на основе Янус-дендримеров № 1 и 2 связано с их агрегацией и последующим слиянием в результате особенностей подготовки образцов перед анализом.



a

С,5 µт

Г







Рисунок 3.122 – Репрезентативные АСМ-изображения частиц на основе Янусдендримеров № 1 (а), 2 (б, в), 3 (г) и 4 (д, е) (С_{лисп} = 0.05 мг/мл)

Для образца № 3 на слюдяной подложке обнаружили лишь единичные сплошные сферические частицы малого размера: $D_{cp.}$ составил 126 ± 4 нм, $H_{cp.}$ – 3 ± 1 нм, тогда как (R_{cdepb})_{ср.} – 37 ± 3 нм (Рисунок 3.122г). К сожалению, выборка для анализа оказалась слишком мала (менее 10 частиц), поэтому сравнивать полученные результаты с результатами ДРС и СРС не представляется возможным. В случае образца № 4 помимо сферических частиц ($D_{cp.} = 410 \pm 135$ нм, $H_{\rm cp.} = 0.5 \pm 0.1$ нм, $(R_{\rm copepul})_{\rm cp.} = 43 \pm 10$ нм) (Рисунок 3.122д) на подложке наблюдали образование и крупных единичных везикулярных структур с величиной *D* ~840 нм (Рисунок 3.122е). Отметим, что, сушка образцов (удаление растворителя) непосредственно перед АСМ-исследованиями может приводить как нежелательной агрегации частиц вследствие увеличения их локальной К концентрации на подложке, так и нарушению их структуры, поэтому сложно сравнивать данные, полученные методом АСМ для образцов в конденсированном состоянии, и данные ДРС/СРС, полученные для частиц непосредственно в растворе. Таким образом, для подтверждения предположения о везикулярном строении исследуемых частиц (согласно данным СРС $R_{g}/R_{h} \sim 1-1.5$) в дальнейшем требуется привлечение дополнительных методов исследования, например, криопросвечивающей электронной микроскопии и/или малоуглового рентгеновского рассеяния.

Таким образом, все синтезированные в работе амфифильные Янусдендримеры на основе природного соединения лимонена оказались способны к самоорганизации в водной среде в частицы с везикулярной структурой ($R_g/R_h \sim 1-$ 1.5) – дендримеросомы. Проведенные комплексные исследования физикохимических свойств дендримеросом с привлечением таких методов, как флуоресцентная спектроскопия, ДРС и СРС, а также АСМ, указывают на то, что основным фактором, влияющим на самосборку молекул Янус-дендримеров в селективном растворителе, является их архитектура, а не состав (весовое соотношение гидрофильной и гидрофобной части). Так, все полученные частицы обладают малым ИП (не превышает 0.2) и высоким (по модулю) ζ-потенциалом, обеспечивающим превосходную стабильность частиц в течение длительного времени (до 6 месяцев).

выводы

1. Разработан общий синтетический подход для получения карбосилановых гидрофильных и гидрофобных монодендронов дивергентным способом и их соединения друг с другом посредством Cu(I)-катализируемой реакции азидалкинового циклоприсоединения с образованием Янус-дендримеров.

2. На основе природного вещества, лимонена, впервые получены карбосилановые монодендроны с аллильной оболочкой 0, 1 и 2 генерации. Строение и чистота синтезированных соединений была подтверждена данными ГЖХ, ГПХ, элементного анализа, а также комплексом методов ЯМР спектроскопии.

3. Показана широкая возможность функционализации полученных монодендронов на основе лимонена, как в фокальной точке, с образованием эпоксидной, гидроксильной и пропаргилатных групп, так и в периферии, с образованием карбосилановых и карбосилан-силоксановых гидрофобных монодендронов.

4. На основе аллилхлорида получены аллил-функциональные монодендроны. Полученные монодендроны были модифицированы меркапто-производным монометилового эфира триэтиленгликоля, с образованием гидрофильных монодендронов 0 и 1 генерации с триэтиленгликолевыми лучами и азидопропильной функциональной группой в фокальной точке.

5. Посредством реакции азид-алкинового циклоприсоединения получен ряд амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров. Строение и чистота синтезированных соединений была подтверждена данными ГПХ, MALDI-TOF масс-спектрометрии, а также комплексом методов ЯМР спектроскопии.

6. С привлечением комплекса взаимодополняющих экспериментальных методов показано, что синтезированные амфифильные Янус-дендримеры способны к самоорганизации в надмолекулярные структуры (частицы) в водной среде. Величина критической концентрации ассоциации полученных Янус-дендримеров

150

практически не зависит как от молекулярного состава, так и архитектуры исходных макромолекул и составляет ~5×10⁻³ мг/мл.

7. Физико-химические свойства частиц на основе синтезированных Янусдендримеров в основном определяются строением исходных макромолекул, а не массовым соотношением гидрофильного и гидрофобного дендронов в них. Установлено, что увеличение гидрофобности Янус-дендримера в ряду № 1–2 и 3– 4 не приводит к росту средневесовой молекулярной массы (M_w) частицы и, соответственно, ее агрегационного ($N_{arp.}$) числа. Рост степени разветвленности гидрофобного дендрона в составе Янус-дендримера в ряду № 1–2 и 3–4 приводит к снижению величин M_w и $N_{arp.}$ частиц на порядок, при этом величины радиуса инерции (R_g) и гидродинамического радиуса (R_h) меняются слабо.

8. Согласно данным статического рассеяния света все полученные частицы характеризуются величиной R_g/R_h ~1.0–1.5, что указывает на их везикулярное строение, которое для образцов № 2 и 4 удалось также визуализировать методом атомно-силовой микроскопии. По данным динамического И электрофоретического рассеяния света все дендримеросомы обладают малым индексом полидисперсности (≤ 0.2) и высоким (по модулю) электрокинетическим обуславливает перспективность потенциалом, что ИХ для возможных биомедицинских применений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ПЭМ просвечивающая электронная микроскопия
- АСМ атомно-силовая микроскопия
- МРТ магнитно-резонансная томография
- ЯМР ядерный магнитный резонанс
- MALDI матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация
- ГЖХ газо-жидкостная хроматография
- ГПХ гель-проникающая хроматография
- ДРС динамическое рассеяние света
- ЭФРС электрофоретическое рассеяние света
- СРС статическое рассеяние света
- ККА критическая концентрация ассоциации
- ИП индекс полидисперсности
- ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота
- РНК рибонуклеиновая кислота
- мРНК матричная РНК
- мРНК-НЧ наночастицы, содержащие мРНК
- ПЭГ полиэтиленгликоль
- ДМПК диметилолпропионовая кислота
- Бис-ГМПК 2,2-бис(глицилокси)пропионовая кислота
- ТГФ тетрагидрофуран
- МТБЭ метилтретбутиловый эфир
- DMPA 2,2-диметокси-2-фенилацетофенон
- ДМФА диметилформамид
- ТБАИ тетрабутиламмония иодид
- ГМТС гептаметилтрисилоксан
- УФ ультрафиолетовая

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю Дроздову Фёдору Валерьевичу за помощь в освоении экспериментальной работы, грамотную постановку цели и задач исследования, Музафарову Азизу Мансуровичу за ценные консультации и рекомендации в ходе выполнения работы.

Автор благодарит Черкаева Георгия Всеволодовича за помощь в получении данных ЯМР и интерпретации результатов, Демченко Нину Васильевну за предоставление данных по анализу полученных продуктов методом гельпроникающей хроматографии, Франк Ингу Владимировну за помощь в получении данных масс-спектрометрии, Кузнецову Екатерину Владимировну за помощь в получении и исследовании наночастиц, Стрельцова Дмитрия Ростиславовича за помощь в получении АСМ-изображений, Чвалуна Сергея Николаевича за помощь в организации исследований.

Автор выражает глубокую благодарность всему коллективу лаборатории за дружную и продуктивную атмосферу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomalia, D. A. Discovery of dendrimers and dendritic polymers: A brief historical perspective / D. A. Tomalia, J. M. J. Fréchet // Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry. – 2002. – Vol. 40. – № 16. – P. 2719-2728.

2. Miguel, A. F. Dendritic design as an archetype for growth patterns in nature: Fractal and constructal views / A. F. Miguel // Frontiers in Physics. – 2014. – Vol. 2. – P. 1-7.

Lanoue, V. Branching mechanisms shaping dendrite architecture / V.
 Lanoue, H. M. Cooper // Developmental Biology. – 2019. – Vol. 451. – № 1. –
 P. 16-24.

4. Flory, P. J. Molecular Size Distribution in Three Dimensional Polymers. I. Gelation / P. J. Flory // Journal of the American Chemical Society. – 1941. – Vol. 63. – № 11. – P. 3083-3090.

5. Flory, P. J. Molecular size distribution in three dimensional polymers. II. Trifunctional branching units / P. J. Flory // Journal of the American Chemical Society. $-1941. - Vol. 63. - N_{2} 11. - P. 3091-3096.$

6. Flory, P. J. Molecular size distribution in three dimensional polymers. III. Tetrafunctional branching units / P. J. Flory // Journal of the American Chemical Society. $-1941. - Vol. 63. - N_{2} 11. - P. 3096-3100.$

7. Buhleier, E. "Cascade"- And "nonskid-chain-like" syntheses of molecular cavity topologies / E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle // Synthesis (Germany). – 1978. – Vol. 1978. – № 2. – P. 155-158.

8. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules / D.
A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald [et al.] // Polymer Journal. – 1985. – Vol. 17. – № 1. – P. 117-132.

9. Seiler, M. Hyperbranched polymers: Phase behavior and new applications in the field of chemical engineering / M. Seiler // Fluid Phase Equilibria. $-2006. - Vol. 241. - N_{\rm P} 1-2. - P. 155-174.$

10. Aulenta, F. Dendrimers: a new class of nanoscopic containers and delivery devices / F. Aulenta, W. Hayes, S. Rannard // European Polymer Journal.

- 2003. - Vol. 39. - № 9. - P. 1741-1771.

Hu, J. Tailoring the dendrimer core for efficient gene delivery / J.
Hu, K. Hu, Y. Cheng // Acta Biomaterialia. – 2016. – Vol. 35. – P. 1-11.

12. Patel, P. Synthetic strategy of dendrimers: A review / P. Patel, V. Patel, P. M. Patel // Journal of the Indian Chemical Society. -2022. - Vol. 99. - No 7. - P. 100514.

13. Dendrimers: synthesis, applications, and properties / E. Abbasi, S.
F. Aval, A. Akbarzadeh [et al.] // Nanoscale Research Letters. – 2014. – Vol. 9. – № 1. – P. 247.

14. Dendrimer as a versatile platform for biomedical application: A review / V. Patel, P. Patel, J. V. Patel, P. M. Patel // Journal of the Indian Chemical Society. -2022. -Vol. 99. $-N_{\rm P} 7$. -P. 100516.

15. Applications and Limitations of Dendrimers in Biomedicine / A. A.
Chis, C. Dobrea, C. Morgovan [et al.] // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – № 17. –
P. 3982.

16. Dendrimers and hyperbranched structures for biomedical applications / E. Pedziwiatr-Werbicka, K. Milowska, V. Dzmitruk [et al.] // European Polymer Journal. – 2019. – Vol. 119. – P. 61-73.

17. Abd-El-Aziz, A. S. Emerging Opportunities in the Biomedical Applications of Dendrimers / A. S. Abd-El-Aziz, C. Agatemor // Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. -2018. -Vol. 28. -N 2. -P. 369-382.

18. Exploring dendrimer-based drug delivery systems and their potential applications in cancer immunotherapy / S. Mukherjee, S. Mukherjee, M. A. S. Abourehab [et al.] // European Polymer Journal. – 2022. – Vol. 177. – P. 111471.

19. Dendrimer-based delivery of macromolecules for the treatment of brain tumor / H. Choudhury, M. Pandey, R. Mohgan [et al.] // Biomaterials Advances. – 2022. – Vol. 141. – P. 213118.

20. Dendrimers as prospective nanocarrier for targeted delivery against

lung cancer / V. Arora, M. A. S. Abourehab, G. Modi, P. Kesharwani // European Polymer Journal. – 2022. – Vol. 180. – P. 111635.

21. Sathe, R. Y. Drug-dendrimer complexes and conjugates: Detailed furtherance through theory and experiments / R. Y. Sathe, P. V. Bharatam // Advances in Colloid and Interface Science. – 2022. – Vol. 303. – P. 102639.

Chauhan, A. S. Dendrimers for Drug Delivery / A. S. Chauhan //
Molecules. - 2018. - Vol. 23. - № 4. - P. 938.

23. Shaikh, A. Dendrimer as a momentous tool in tissue engineering and regenerative medicine / A. Shaikh, P. Kesharwani, V. Gajbhiye // Journal of Controlled Release. – 2022. – Vol. 346. – P. 328-354.

24. The use of nanoscaffolds and dendrimers in tissue engineering / B. Gorain, M. Tekade, P. Kesharwani [et al.] // Drug Discovery Today. -2017. - Vol. 22. $- N_{\odot} 4. - P. 652-664.$

25. Catalytic Neutralization of Water Pollutants Mediated by Dendritic Polymers / M. Arkas, I. Anastopoulos, D. A. Giannakoudakis [et al.] // Nanomaterials. -2022. -Vol. 12. $-N_{2}$ 3. -P. 445.

26. Devadas, B. A review on poly(amidoamine) dendrimer encapsulated nanoparticles synthesis and usage in energy conversion and storage applications / B. Devadas, A. P. Periasamy, K. Bouzek // Coordination Chemistry Reviews. – 2021. – Vol. 444. – P. 214062.

27. Caminade, A.-M. Homogeneous catalysis with phosphorus dendrimer complexes / A.-M. Caminade, R. Laurent // Coordination Chemistry Reviews. – 2019. – Vol. 389. – P. 59-72.

28. Catalysis by Mesoporous Dendrimers / M. P. Kapoor, H. Kuroda,
M. Yanagi [et al.] // Topics in Catalysis. – 2009. – Vol. 52. – № 6-7. – P. 634-642.

29. Fernandes, T. Metal-dendrimer hybrid nanomaterials for sensing applications / T. Fernandes, A. L. Daniel-da-Silva, T. Trindade // Coordination Chemistry Reviews. – 2022. – Vol. 460. – P. 214483.

30. Application of dendrimer-based nanosensors in immunodiagnosis /S. Thakare, A. Shaikh, D. Bodas, V. Gajbhiye // Colloids and Surfaces B:

Biointerfaces. - 2022. - Vol. 209. - P. 112174.

31. High-Sensitivity Poly(dendrimer)-Based Sensors for the Detection of Explosives and Taggant Vapors / A. S. Loch, D. M. Stoltzfus, P. L. Burn, P. E. Shaw // Macromolecules. – 2020. – Vol. 53. – № 5. – P. 1652-1664.

32. Dendrimers as soft nanomaterials for electrochemical immunosensors / A. Sánchez, A. Villalonga, G. Martínez-García [et al.] // Nanomaterials. – 2019. – Vol. 9. – № 12. – P. 1745.

33. Fluorescent dendrimer-based probes for cell membrane imaging:
Zebrafish epidermal labeling-based toxicity evaluation / K. F. Xu, H. R. Jia, X.
Liu [et al.] // Biosensors and Bioelectronics. – 2022. – Vol. 213. – P. 114403.

34. McMahon, M. T. Two decades of dendrimers as versatile MRI agents: a tale with and without metals / M. T. McMahon, J. W. M. Bulte // Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. -2018. - Vol. $10. - N_{\odot} 3. - P. 1496$.

35. Qiao, Z. Dendrimer-based molecular imaging contrast agents / Z.
Qiao, X. Shi // Progress in Polymer Science. - 2015. - Vol. 44. - P. 1-27.

36. Zwitterionic dendrimer – Polymer hybrid copolymers for selfassembling antifouling coatings / E. Roeven, L. Scheres, M. M. J. Smulders, H. Zuilhof // European Polymer Journal. – 2021. – Vol. 156. – P. 110578.

37. Silica Functionalized by Bifunctional Dendrimers: Hybrid Nanomaterials for Trapping CO2 / D. Riegert, L. Bareille, R. Laurent [et al.] // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2016. – Vol. 2016. – N 19. – P. 3103-3110.

38. Ali, B. M. Fifth Generation Polyurethane Dendrimers Decorated with Protected Amine, Free Amine and Blocked Isocyanate End Groups: Synthesis and Electrolytic Performance to Increase the Efficiency of Dye-Sensitized Solar Cell / B. M. Ali, K. A. Kumar, A. S. Sultan Nasar // ChemistrySelect. – 2019. – Vol. 4. – N_{2} 44. – P. 12983-12991.

39. Dendrimer-based Nanoparticle for Dye Sensitized Solar Cells with Improved Efficiency / W. Ghann, H. Kang, J. Uddin [et al.] // Journal of Nanomedicine & Nanotechnology. – 2018. – Vol. 09. – № 02. – P. 496.

40. Thiophene dendrimer-based low donor content solar cells / D. M. Stoltzfus, C. Q. Ma, R. C. R. Nagiri [et al.] // Applied Physics Letters. – 2016. – Vol. 109. – № 10. – P. 103302.

41. Photophysical properties and dye-sensitized solar cell studies on thiadiazole-triazole-chalcone dendrimers / P. Rajakumar, A. Thirunarayanan, S. Raja [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – № 9. – P. 1139-1143.

42. Caminade, A. M. Dendrimers, an Emerging Opportunity in Personalized Medicine? / A. M. Caminade // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12. – № 8. – P. 1334.

43. Solid-phase dendrimer synthesis: a promising approach to transform dendrimer construction / A. Ya-Ting Huang, C. L. Kao, A. Selvaraj, L. Peng // Materials Today Chemistry. – 2023. – Vol. 27. – P. 101285.

44. Santos, A. Dendrimers as pharmaceutical excipients: Synthesis, properties, toxicity and biomedical applications / A. Santos, F. Veiga, A. Figueiras // Materials. $-2020. - Vol. 13. - N \ge 1. - P. 65.$

45. Cytotoxicity of dendrimers / A. Janaszewska, J. Lazniewska, P. Trzepiński [et al.] // Biomolecules. – 2019. – Vol. 9. – № 8. – P. 330.

46. Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge / K. Jain, P. Kesharwani, U. Gupta, N. K. Jain // International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – Vol. 394. – № 1-2. – P. 122-142.

47. Bugno, J. Tweaking dendrimers and dendritic nanoparticles for controlled nano-bio interactions: Potential nanocarriers for improved cancer targeting / J. Bugno, H. J. Hsu, S. Hong // Journal of Drug Targeting. – 2015. – Vol. 23. – N_{2} 7-8. – P. 642-650.

48. Huang, D. Biodegradable dendrimers for drug delivery / D. Huang,
D. Wu // Materials Science and Engineering C. – 2018. – Vol. 90. – P. 713-727.

49. Alfei, S. Biodegradable and biocompatible spherical dendrimer nanoparticles with a gallic acid shell and a double-acting strong antioxidant activity as potential device to fight diseases from "oxidative stress" / S. Alfei, S.

Catena, F. Turrini // Drug Delivery and Translational Research. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 259-270.

50. Versatile fully biodegradable dendritic nanotherapeutics / V. Leiro,
A. P. Spencer, N. Magalhães, A. P. Pêgo // Biomaterials. – 2022. – Vol. 281. –
P. 121356.

51. Design and synthesis of biodegradable nonconjugated S S PAMAM dendrimers with unexpected Deep-red/NIR emission and cell membrane targeting ability for biological imaging / X. Guan, X. Yang, S. Lai [et al.] // Materials & Design. – 2022. – Vol. 221. – P. 110982.

52. Twibanire, J. Polyester Dendrimers: Smart Carriers for Drug Delivery / J. Twibanire, T. B. Grindley // Polymers. – 2014. – Vol. 6. – № 1. – P. 179-213.

53. Surface modification of PAMAM dendrimer improves its biocompatibility / M. Ciolkowski, J. F. Petersen, M. Ficker [et al.] // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 8. – $N_{\rm P}$ 6. – P. 815-817.

54. Influence of the doxorubicin conjugated PAMAM dendrimer surface charge on cytotoxic effects and intracellular trafficking routes in tumor cells / E. Nikolskaya, N. Yabbarov, O. Zhunina [et al.] // Materials Today: Proceedings. $-2017. - Vol. 4. - N_{2} 7. - P. 6849-6855.$

55. Enhanced biocompatibility of PAMAM dendrimers benefiting from tuning their surface charges / Y. Cui, B. Liang, L. Wang [et al.] // Materials Science and Engineering: C. – 2018. – Vol. 93. – P. 332-340.

56. Starburst pamam dendrimers: Synthetic approaches, surface modifications, and biomedical applications / R. Kharwade, S. More, A. Warokar [et al.] // Arabian Journal of Chemistry. $-2020. - Vol. 13. - N \circ 7. - P. 6009-6039.$

57. Effects of the surface charge of polyamidoamine dendrimers on cellular exocytosis and the exocytosis mechanism in multidrug-resistant breast cancer cells / J. Zhang, M. Li, M. Wang [et al.] // Journal of Nanobiotechnology. – $2021. - Vol. 19. - N_{2} 1. - P. 135.$

58. «Janus Beads»: Realization and Behaviour at Water/Oil Interfaces /
C. Casagrande, P. Fabre, E. Raphaël, M. Veyssié // Europhysics Letters (EPL). –
1989. – Vol. 9. – № 3. – P. 251-255.

59. Gennes, P. G. de. Soft matter / P. G. de Gennes // Reviews of Modern Physics. $-1992. - Vol. 64. - N_{2} 3. - P. 645-648.$

60. Wooley, K. L. Polymers with controlled molecular architecture: control of surface functionality in the synthesis of dendritic hyperbranched macromolecules using the convergent approach / K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1991. – № 5. – P. 1059-1076.

61. Self-Assembly of Semifluorinated Janus-Dendritic Benzamides into Bilayered Pyramidal Columns / V. Percec, M. R. Imam, T. K. Bera [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2005. – Vol. 44. – № 30. – P. 4739-4745.

62. A Liquid-Phase Approach to Functionalized Janus Dendrimers: Novel Soluble Supports for Organic Synthesis / Y. Feng, Y.-M. He, L.-W. Zhao [et al.] // Organic Letters. – 2007. – Vol. 9. – № 12. – P. 2261-2264.

63. Self-Assembly of Janus Dendrimers into Uniform Dendrimersomes and Other Complex Architectures / V. Percec, D. A. Wilson, P. Leowanawat [et al.] // Science. – 2010. – Vol. 328. – № 5981. – P. 1009-1014.

64. Predicting the Size and Properties of Dendrimersomes from the Lamellar Structure of Their Amphiphilic Janus Dendrimers / M. Peterca, V. Percec, P. Leowanawat, A. Bertin // Journal of the American Chemical Society. – $2011. - Vol. 133. - N_{2} 50. - P. 20507-20520.$

65. Modular Synthesis of Amphiphilic Janus Glycodendrimers and Their Self-Assembly into Glycodendrimersomes and Other Complex Architectures with Bioactivity to Biomedically Relevant Lectins / V. Percec, P. Leowanawat, H.-J. Sun [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2013. - Vol. 135. - N 24. - P. 9055-9077.

66. Mimicking Biological Membranes with Programmable Glycan Ligands Self-Assembled from Amphiphilic Janus Glycodendrimers / S. Zhang, R.

Moussodia, H. Sun [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2014. – Vol. 53. – № 41. – P. 10899-10903.

67. Exploring functional pairing between surface glycoconjugates and human galectins using programmable glycodendrimersomes / Q. Xiao, A.-K. Ludwig, C. Romanò [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. $-2018. - Vol. 115. - N \ge 11. - P. 2509-2518.$

68. One-Component Multifunctional Sequence-Defined Ionizable Amphiphilic Janus Dendrimer Delivery Systems for mRNA / D. Zhang, E. N. Atochina-Vasserman, D. S. Maurya [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2021. – Vol. 143. – № 31. – P. 12315-12327.

69. Janus-Type Dendrimers Based on Highly Branched Fluorinated Chains with Tunable Self-Assembly and 19 F Nuclear Magnetic Resonance Properties / M. Rosati, A. Acocella, A. Pizzi [et al.] // Macromolecules. – 2022. – Vol. 55. – \mathbb{N}_{2} 7. – P. 2486-2496.

70. Sherman, S. E. Mimicking Complex Biological Membranes and Their Programmable Glycan Ligands with Dendrimersomes and Glycodendrimersomes / S. E. Sherman, Q. Xiao, V. Percec // Chemical Reviews. -2017. - Vol. 117. - N = 9. - P. 6538-6631.

71. Alkane Cascade Polymers Possessing Micellar Topology: Micellanoic Acid Derivatives / G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker [et al.] // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1991. – Vol. 30. – N = 9. - P. 1176-1178.

72. Self-Assembly of Janus Dendrimers into Uniform Dendrimersomes and Other Complex Architectures / V. Percec, D. A. Wilson, P. Leowanawat [et al.] // Science. – 2010. – Vol. 328. – № 5981. – P. 1009-1014.

73. Prabakaran, P. Janus Dendrimer from Poly(Aryl Ether) Linked PAMAM for Supergelation and Guest Release / P. Prabakaran, E. Prasad // ChemistrySelect. -2016. -Vol. $1. - N_{2} 17. - P. 5561-5568$.

74. Israelachvili, J. N. Theory of self-assembly of hydrocarbon

amphiphiles into micelles and bilayers / J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham // Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2. – 1976. – Vol. 72. – P. 1525.

75. Liposome: classification, preparation, and applications / A. Akbarzadeh, R. Rezaei-Sadabady, S. Davaran [et al.] // Nanoscale Research Letters. $-2013. - Vol. 8. - N_{2} 1. - P. 102.$

76. Novel stable dendrimersome formulation for safe bioimaging applications / M. Filippi, D. Patrucco, J. Martinelli [et al.] // Nanoscale. -2015. - Vol. 7. - N 0 30. - P. 12943-12954.

77. Self-Sorting and Coassembly of Fluorinated, Hydrogenated, and Hybrid Janus Dendrimers into Dendrimersomes / Q. Xiao, J. D. Rubien, Z. Wang [et al.] // Journal of the American Chemical Society. -2016. - Vol. 138. - N $_{2}$ 38. - P. 12655-12663.

78. Rodriguez, N. Giant vesicles formed by gentle hydration and electroformation: A comparison by fluorescence microscopy / N. Rodriguez, F. Pincet, S. Cribier // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2005. – Vol. 42. – N 2. – P. 125-130.

79. Angelova, M. I. Liposome electroformation / M. I. Angelova, D. S.
Dimitrov // Faraday Discussions of the Chemical Society. – 1986. – Vol. 81. –
P. 303.

80. Castile, J. D. Factors affecting the size distribution of liposomes produced by freeze-thaw extrusion / J. D. Castile, K. M. G. Taylor // International Journal of Pharmaceutics. – 1999. – Vol. 188. – \mathbb{N} 1. – P. 87-95.

81. Oku, N. Differential effects of alkali metal chlorides on formation of giant liposomes by freezing and thawing and by dialysis / N. Oku, R. C. MacDonald // Biochemistry. – 1983. – Vol. 22. – N_{2} 4. – P. 855-863.

82. Lasic, D. D. The mechanism of vesicle formation / D. D. Lasic //
Biochemical Journal. – 1988. – Vol. 256. – № 1. – P. 1-11.

83. Lasic, D. D. Mechanisms of Liposome Formation / D. D. Lasic //
Journal of Liposome Research. – 1995. – Vol. 5. – № 3. – P. 431-441.

84. Ma, J. C. The Cation $-\pi$ Interaction / J. C. Ma, D. A. Dougherty // Chemical Reviews. - 1997. - Vol. 97. - No 5. - P. 1303-1324.

85. Lehn, J. Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture) / J. Lehn // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1988. – Vol. 27. – \mathbb{N} 1. – P. 89-112.

86. Hunter, C. A. The nature of .pi.-.pi. interactions / C. A. Hunter, J. K.
M. Sanders // Journal of the American Chemical Society. – 1990. – Vol. 112. – № 14. – P. 5525-5534.

87. Kim, E. Measurements of Molecular Electrostatic Field Effects in Edge-to-Face Aromatic Interactions and CH- π Interactions with Implications for Protein Folding and Molecular Recognition / E. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox // Journal of the American Chemical Society. – 1998. – Vol. 120. – Nº 43. – P. 11192-11193.

88. Malthête, J. Phasmids : a new class of liquid crystals / J. Malthête, A.
M. Levelut, Nguyen Huu Tinh // Journal de Physique Lettres. – 1985. – Vol. 46. – № 18. – P. 875-880.

89. Molecular Structure of Helical Supramolecular Dendrimers / M.
Peterca, V. Percec, M. R. Imam [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Vol. 130. – № 44. – P. 14840-14852.

90. Synthesis and Structural Analysis of Two Constitutional Isomeric Libraries of AB 2 -Based Monodendrons and Supramolecular Dendrimers / V. Percec, W.-D. Cho, G. Ungar, D. J. P. Yeardley // Journal of the American Chemical Society. – 2001. – Vol. 123. – \mathbb{N} 7. – P. 1302-1315.

91. «Single–Single» Amphiphilic Janus Dendrimers Self-Assemble into
Uniform Dendrimersomes with Predictable Size / S. Zhang, H.-J. Sun, A. D.
Hughes [et al.] // ACS Nano. – 2014. – Vol. 8. – № 2. – P. 1554-1565.

92. Encoding biological recognition in a bicomponent cell-membrane mimic / C. Rodriguez-Emmenegger, Q. Xiao, N. Y. Kostina [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2019. – Vol. 116. – № 12. – P. 5376-

5382.

93. Nanovesicles displaying functional linear and branched oligomannose self-assembled from sequence-defined Janus glycodendrimers / Q. Xiao, M. Delbianco, S. E. Sherman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117. – N_{22} . – P. 11931-11939.

94. Taabache, S. Vesicles from Amphiphilic Dumbbells and Janus Dendrimers: Bioinspired Self-Assembled Structures for Biomedical Applications
/ S. Taabache, A. Bertin // Polymers. – 2017. – Vol. 9. – № 7. – P. 280.

95. Multifunctional triazolylferrocenyl Janus dendron: Nanoparticle stabilizer, smart drug carrier and supramolecular nanoreactor / L. Zhao, Q. Ling, X. Liu [et al.] // Applied Organometallic Chemistry. – 2018. – Vol. 32. – № 2. – P. 4000.

96. Najafi, F. Janus-type dendrimers: synthesis, properties, and applications / F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani // Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Vol. 347. – P. 118396.

97. Mastering Dendrimer Self-Assembly for Efficient siRNA Delivery:
From Conceptual Design to In Vivo Efficient Gene Silencing / C. Chen, P.
Posocco, X. Liu [et al.] // Small. – 2016. – Vol. 12. – № 27. – P. 3667-3676.

98. A Dual Targeting Dendrimer-Mediated siRNA Delivery System for Effective Gene Silencing in Cancer Therapy / Y. Dong, T. Yu, L. Ding [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2018. – Vol. 140. – № 47. – P. 16264-16274.

99. Ferrocenyl Janus mixed-dendron stars and their stabilization of Au and Ag nanoparticles / Y. Liu, S. Mu, X. Liu [et al.] // Tetrahedron. – 2018. – Vol. 74. – N_{2} 37. – P. 4777-4789.

100. High-Generation Amphiphilic Janus-Dendrimers as Stabilizing Agents for Drug Suspensions / M. Selin, S. Nummelin, J. Deleu [et al.] // Biomacromolecules. – 2018. – Vol. 19. – N_{2} 10. – P. 3983-3993.

101. Du, X.-J. Redox-sensitive dendrimersomes assembled from amphiphilic Janus dendrimers for siRNA delivery / X.-J. Du, Z.-Y. Wang, Y.-C.

Wang // Biomaterials Science. – 2018. – Vol. 6. – № 8. – P. 2122-2129.

102. Zwitterionic Janus Dendrimer with distinct functional disparity for enhanced protein delivery / L. Wang, C. Shi, X. Wang [et al.] // Biomaterials. – 2019. – Vol. 215. – P. 119233.

103. Najafi, F. Synthesis of amphiphilic Janus dendrimer and its application in improvement of hydrophobic drugs solubility in aqueous media / F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani // European Polymer Journal. – 2020. – Vol. 134. – P. 109804.

104. Enhanced Concanavalin A Binding to Preorganized Mannose Nanoarrays in Glycodendrimersomes Revealed Multivalent Interactions / N. Yu. Kostina, D. Söder, T. Haraszti [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2021. – Vol. 60. – № 15. – P. 8352-8360.

105. Redox-sensitive, cholesterol-bearing PEGylated poly(propylene imine)-based dendrimersomes for drug and gene delivery to cancer cells / P. Laskar, S. Somani, N. Altwaijry [et al.] // Nanoscale. – 2018. – Vol. 10. – \mathbb{N} 48. – P. 22830-22847.

106. Janus Dendrimers to Assess the Anti-HCV Activity of Molecules in
Cell-Assays / M. San Anselmo, A. Lancelot, J. E. Egido [et al.] // Pharmaceutics.
2020. – Vol. 12. – № 11. – P. 1062.

107. Zhao, P. State of the art in gold nanoparticle synthesis / P. Zhao, N.
Li, D. Astruc // Coordination Chemistry Reviews. – 2013. – Vol. 257. – № 3-4. –
P. 638-665.

108. Chernousova, S. Silver as Antibacterial Agent: Ion, Nanoparticle, and Metal / S. Chernousova, M. Epple // Angewandte Chemie International Edition. $-2013. - Vol. 52. - N_{\odot} 6. - P. 1636-1653.$

109. Electrostatic Assembly of Functional and Macromolecular Ferricinium Chloride-Stabilized Gold Nanoparticles / R. Ciganda, H. Gu, R. Hernandez [et al.] // Inorganic Chemistry. – 2017. – Vol. 56. – № 5. – P. 2784-2791.

110. Mixed-Valent Click Intertwined Polymer Units Containing

Biferrocenium Chloride Side Chains Form Nanosnakes that Encapsulate Gold Nanoparticles / A. Rapakousiou, C. Deraedt, H. Gu [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – Vol. 136. – № 40. – P. 13995-13998.

111. Multifunctional Redox Polymers: Electrochrome, Polyelectrolyte, Sensor, Electrode Modifier, Nanoparticle Stabilizer, and Catalyst Template / C. Deraedt, A. Rapakousiou, Y. Wang [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2014. – Vol. 53. – \mathbb{N} 32. – P. 8445-8449.

112. Stabilization of AuNPs by Monofunctional Triazole Linked to Ferrocene, Ferricenium, or Coumarin and Applications to Synthesis, Sensing, and Catalysis / N. Li, P. Zhao, M. E. Igartua [et al.] // Inorganic Chemistry. -2014. - Vol. 53. $- N_{2} 21$. - P. 11802-11808.

113. Metallodendrimers in three oxidation states with electronically interacting metals and stabilization of size-selected gold nanoparticles / Y. Wang, L. Salmon, J. Ruiz, D. Astruc // Nature Communications. -2014. - Vol. 5. - N^o 1. - P. 3489.

114. Liquid–Liquid Interfacial Electron Transfer from Ferrocene to Gold(III): An Ultrasimple and Ultrafast Gold Nanoparticle Synthesis in Water under Ambient Conditions / R. Ciganda, J. Irigoyen, D. Gregurec [et al.] // Inorganic Chemistry. – 2016. – Vol. 55. – N 13. – P. 6361-6363.

115. Redox-Robust Pentamethylferrocene Polymers and Supramolecular Polymers, and Controlled Self-Assembly of Pentamethylferricenium Polymer-Embedded Ag, AgI, and Au Nanoparticles / H. Gu, R. Ciganda, P. Castel [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2015. – Vol. 21. – \mathbb{N} 50. – P. 18177-18186.

116. Synthesis and Redox Activity of "Clicked" Triazolylbiferrocenyl Polymers, Network Encapsulation of Gold and Silver Nanoparticles and Anion Sensing / A. Rapakousiou, C. Deraedt, J. Irigoyen [et al.] // Inorganic Chemistry. $-2015. - Vol. 54. - N_{2} 5. - P. 2284-2299.$

117. Redox-Mediated Synthesis and Encapsulation of Inorganic Nanoparticles in Shell-Cross-Linked Cylindrical Polyferrocenylsilane Block

Copolymer Micelles / H. Wang, X. Wang, M. A. Winnik, I. Manners // Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Vol. 130. – № 39. – P. 12921-12930.

118. Templated Fabrication of Fiber-Basket Polymersomes via Crystallization-Driven Block Copolymer Self-Assembly / L. Jia, L. Tong, Y. Liang [et al.] // Journal of the American Chemical Society. -2014. - Vol. 136. - N^o 47. - P. 16676-16682.

119. Poly(N-isopropylacrylamide)–poly(ferrocenylsilane) dualresponsive hydrogels: synthesis, characterization and antimicrobial applications / X. Sui, X. Feng, A. Di Luca [et al.] // Polym. Chem. – 2013. – Vol. 4. – \mathbb{N} 2. – P. 337-342.

120. Redox-responsive organometallic microgel particles prepared from poly(ferrocenylsilane)s generated using microfluidics / X. Sui, L. Shui, J. Cui [et al.] // Chem. Commun. – 2014. – Vol. 50. – N_{2} 23. – P. 3058-3060.

121. Bioactive cell-like hybrids from dendrimersomes with a human cell membrane and its components / S. S. Yadavalli, Q. Xiao, S. E. Sherman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2019. – Vol. 116. – N_{2} 3. – P. 744-752.

122. Probing sulfatide-tissue lectin recognition with functionalized glycodendrimersomes / P. V. Murphy, A. Romero, Q. Xiao [et al.] // iScience. – $2021. - Vol. 24. - N_{2} 1. - P. 101919.$

123. Screening Libraries of Amphiphilic Janus Dendrimers Based on Natural Phenolic Acids to Discover Monodisperse Unilamellar Dendrimersomes / I. Buzzacchera, Q. Xiao, H. Han [et al.] // Biomacromolecules. – 2019. – Vol. 20. – N_{2} 2. – P. 712-727.

124. Zwitterionic Dendrimersomes: A Closer Xenobiotic Mimic of Cell
Membranes / A. Joseph, A. M. Wagner, M. Garay-Sarmiento [et al.] // Advanced
Materials. – 2022. – Vol. 34. – № 49. – P. 2206288.

125. Membrane-Mimetic Dendrimersomes Engulf Living Bacteria via
Endocytosis / N. Y. Kostina, K. Rahimi, Q. Xiao [et al.] // Nano Letters. – 2019. –
Vol. 19. – № 8. – P. 5732-5738.

126. Dynamic Glycopeptide Dendrimers: Synthesis and Their Controllable Self-Assembly into Varied Glyco-Nanostructures for the Biomimicry of Glycans / F. Bi, J. Zhang, Z. Wei [et al.] // Biomacromolecules. -2022. - Vol. 23. $- N_{\odot} 1. - P. 128-139$.

127. Combatting antibiotic-resistant bacteria using nanomaterials / A. Gupta, S. Mumtaz, C.-H. Li [et al.] // Chemical Society Reviews. – 2019. – Vol. $48. - N_{2} 2. - P. 415-427.$

128. Galactose-Grafted 2D Nanosheets from the Self-Assembly of Amphiphilic Janus Dendrimers for the Capture and Agglutination of Escherichia coli / N. Krishnan, D. Perumal, S. Atchimnaidu [et al.] // Chemistry – A European Journal. – 2020. – Vol. 26. – N_{2} 5. – P. 1037-1041.

129. Nanostructures based on ammonium-terminated amphiphilic Janus dendrimers as camptothecin carriers with antiviral activity / A. Lancelot, R. Clavería-Gimeno, A. Velázquez-Campoy [et al.] // European Polymer Journal. – 2017. – Vol. 90. – P. 136-149.

130. Nazemi, A. Dendrimersomes with photodegradable membranes for triggered release of hydrophilic and hydrophobic cargo / A. Nazemi, E. R. Gillies // Chem. Commun. – 2014. – Vol. 50. – N_{2} 76. – P. 11122-11125.

131. Vesicular perylene dye nanocapsules as supramolecular fluorescent pH sensor systems / X. Zhang, S. Rehm, M. M. Safont-Sempere, F. Würthner // Nature Chemistry. $-2009. - Vol. 1. - N \ge 8. - P. 623-629.$

132. Anticancer drug nanomicelles formed by self-assembling amphiphilic dendrimer to combat cancer drug resistance / T. Wei, C. Chen, J. Liu [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Vol. 112. – N_{2} 10. – P. 2978-2983.

133. Self-assembling amphiphilic Janus dendrimers: mesomorphic properties and aggregation in water / E. Fedeli, A. Lancelot, J. L. Serrano [et al.] // New Journal of Chemistry. -2015. - Vol. 39. - No 3. - P. 1960-1967.

134. Direct Visualization of Vesicle Disassembly and Reassembly Using Photocleavable Dendrimers Elucidates Cargo Release Mechanisms / S. Li, B. Xia, B. Javed [et al.] // ACS Nano. – 2020. – Vol. 14. – № 6. – P. 7398-7411.

135. García-Serradilla, M. Drug repurposing for new, efficient, broad spectrum antivirals / M. García-Serradilla, C. Risco, B. Pacheco // Virus Research. – 2019. – Vol. 264. – P. 22-31.

136. Nanotechnology Derived Nanotools in Biomedical Perspectives: An Update / A. Patil, V. Mishra, S. Thakur [et al.] // Current Nanoscience. -2019. - Vol. 15. $- N_{2} 2. - P. 137-146.$

137. Absorption, distribution, metabolism and excretion of the biomaterials used in Nanocarrier drug delivery systems / C. Su, Y. Liu, R. Li [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2019. – Vol. 143. – P. 97-114.

138. Cationic poly(ester amide) dendrimers: alluring materials for biomedical applications / A. Lancelot, R. González-Pastor, R. Clavería-Gimeno [et al.] // Journal of Materials Chemistry B. – 2018. – Vol. 6. – № 23. – P. 3956-3968.

139. Antileukemia and Anticolorectal Cancer Activity of Janus Dendrimer Conjugates with Naproxen and Ibuprofen / I. O. Castillo-Rodríguez, P. A. Hernández-Alducin, L. D. Pedro-Hernández [et al.] // ChemistrySelect. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 20220422.

140. Polymers for cytosolic protein delivery / J. Lv, Q. Fan, H. Wang, Y. Cheng // Biomaterials. – 2019. – Vol. 218. – P. 119358.

141. Design of Polymeric Carriers for Intracellular Peptide Delivery in Oncology Applications / S. Lv, M. Sylvestre, A. N. Prossnitz [et al.] // Chemical Reviews. – 2021. – Vol. 121. – № 18. – P. 11653-11698.

142. Cheng, Y. Design of Polymers for Intracellular Protein and Peptide
Delivery / Y. Cheng // Chinese Journal of Chemistry. – 2021. – Vol. 39. – № 6. –
P. 1443-1449.

143. Catechol-Based Polymers with High Efficacy in Cytosolic Protein Delivery / Z. Zhang, X. Gao, Y. Li [et al.] // CCS Chemistry. – 2023. – Vol. 5. – N_{2} 6. – P. 1411-1421.

144. A Coordinative Dendrimer Achieves Excellent Efficiency in

Cytosolic Protein and Peptide Delivery / L. Ren, J. Lv, H. Wang, Y. Cheng // Angewandte Chemie International Edition. – 2020. – Vol. 59. – № 12. – P. 4711-4719.

145. Boronic acid-rich dendrimer for efficient intracellular peptide delivery / J. Lv, C. Liu, K. Lv [et al.] // Science China Materials. – 2020. – Vol. 63. – N_{2} 4. – P. 620-628.

146. Ren, L. A manganese (II)-based coordinative dendrimer with robust efficiency in intracellular peptide delivery / L. Ren, Y. Gao, Y. Cheng // Bioactive Materials. – 2022. – Vol. 9. – P. 44-53.

147. Benzaldehyde-tethered fluorous tags for cytosolic delivery of bioactive peptides / G. Rong, C. Wang, J. Hu [et al.] // Journal of Controlled Release. – 2022. – Vol. 351. – P. 703-712.

148. Choi, S. 3D 2 Self-Assembling Janus Peptide Dendrimers with Tailorable Supermultivalency / S. Choi, S. hyun Kwon, Y. Lim // Advanced Functional Materials. $-2019. - Vol. 29. - N_{\rm P} 9. - P. 1808020.$

149. Engineering of Janus-Like Dendrimers with Peptides Derived from Glycoproteins of Herpes Simplex Virus Type 1: Toward a Versatile and Novel Antiviral Platform / A. Falanga, V. Del Genio, E. A. Kaufman [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. $-2021. - Vol. 22. - N_{\odot} 12. - P. 6488.$

150. Co-assembly of liposomes, Dendrimersomes, and Polymersomes with amphiphilic Janus dendrimers conjugated to Mono- and Tris-Nitrilotriacetic Acid (NTA, TrisNTA) enhances protein recruitment / Q. Xiao, N. Rivera-Martinez, C. J. Raab [et al.] // Giant. – 2022. – Vol. 9. – P. 100089.

151. Sung, Y. Recent advances in the development of gene delivery systems / Y. Sung, S. Kim // Biomaterials Research. – 2019. – Vol. 23. – № 1. – P. 8.

152. Dendriplex-Impregnated Hydrogels With Programmed Release Rate / E. Apartsin, A. Venyaminova, J.-P. Majoral, A.-M. Caminade // Frontiers in Chemistry. – 2022. – Vol. 9. – P. 780608.

153. Gonçalves, G. A. R. Gene therapy: advances, challenges and

perspectives / G. A. R. Gonçalves, R. de M. A. Paiva // Einstein (São Paulo). – 2017. – Vol. 15. – № 3. – P. 369-375.

154. Camptothecin-based dendrimersomes for gene delivery and redoxresponsive drug delivery to cancer cells / P. Laskar, S. Somani, S. J. Campbell [et al.] // Nanoscale. – 2019. – Vol. 11. – N_{2} 42. – P. 20058-20071.

155. The landscape of mRNA nanomedicine / X. Huang, N. Kong, X.
 Zhang [et al.] // Nature Medicine. – 2022. – Vol. 28. – № 11. – P. 2273-2287.

156. Amphiphilic Dendrimer Vectors for RNA Delivery: State-of-the-Art and Future Perspective / J. Chen, D. Zhu, X. Liu, L. Peng // Accounts of Materials Research. -2022. - Vol. 3. - No 5. - P. 484-497.

157. Targeted Delivery of mRNA with One-Component Ionizable Amphiphilic Janus Dendrimers / D. Zhang, E. N. Atochina-Vasserman, D. S. Maurya [et al.] // Journal of the American Chemical Society. -2021. - Vol. 143. - N 43. - P. 17975-17982.

158. Small interfering RNAs (siRNAs) in cancer therapy: a nano-based approach / G. Mahmoodi Chalbatani, H. Dana, E. Gharagouzloo [et al.] // International Journal of Nanomedicine. – 2019. – Vol. Volume 14. – P. 3111-3128.

159. Yonezawa, S. Recent advances in siRNA delivery mediated by lipidbased nanoparticles / S. Yonezawa, H. Koide, T. Asai // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2020. – Vols. 154-155. – P. 64-78.

160. Lipid-coated polymeric nanoparticles for cancer drug delivery / S.
Krishnamurthy, R. Vaiyapuri, L. Zhang, J. M. Chan // Biomaterials Science. –
2015. – Vol. 3. – № 7. – P. 923-936.

161. Single-Step Assembly of Cationic Lipid–Polymer Hybrid Nanoparticles for Systemic Delivery of siRNA / X.-Z. Yang, S. Dou, Y.-C. Wang [et al.] // ACS Nano. -2012. - Vol. 6. - N $_{2}$ 6. - P. 4955-4965.

162. An Amphiphilic Dendrimer for Effective Delivery of Small Interfering RNA and Gene Silencing In Vitro and In Vivo / T. Yu, X. Liu, A. Bolcato-Bellemin [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – Vol. 51. – № 34. – P. 8478-8484.

163. Adaptive Amphiphilic Dendrimer-Based Nanoassemblies as Robust and Versatile siRNA Delivery Systems / X. Liu, J. Zhou, T. Yu [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2014. – Vol. 53. – № 44. – P. 11822-11827.

164. A Fluorinated Bola-Amphiphilic Dendrimer for On-Demand Delivery of siRNA, via Specific Response to Reactive Oxygen Species / X. Liu, Y. Wang, C. Chen [et al.] // Advanced Functional Materials. -2016. - Vol. 26. - N 47. - P. 8594-8603.

165. Biodegradable dendritic polymersomes as modular, high-relaxivity
MRI contrast agents / A. Nazemi, F. Martínez, T. J. Scholl, E. R. Gillies // RSC
Advances. – 2012. – Vol. 2. – № 21. – P. 7971.

166. Multicolor 19F magnetic resonance imaging: A promising medical technique for in vivo visualization of multiple biological targets / Y. Jiang, X. Luo,
L. Chen [et al.] // Fundamental Research. – 2023. – Vol. 3. – № 4. – P. 529-533.

167. Symmetry-Guided Design and Fluorous Synthesis of a Stable and Rapidly Excreted Imaging Tracer for 19 F MRI / Z. Jiang, X. Liu, E. Jeong, Y. B. Yu // Angewandte Chemie International Edition. -2009. - Vol. 48. - N 26. - P. 4755-4758.

168. Self-Sorting and Coassembly of Fluorinated, Hydrogenated, and Hybrid Janus Dendrimers into Dendrimersomes / Q. Xiao, J. D. Rubien, Z. Wang [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2016. – Vol. 138. – № 38. – P. 12655-12663.

169. Astafieva, I. Critical micellization phenomena in block polyelectrolyte solutions / I. Astafieva, X. F. Zhong, A. Eisenberg // Macromolecules. – 1993. – Vol. 26. – \mathbb{N} 26. – P. 7339-7352.

170. Sherman, S. E. Mimicking Complex Biological Membranes and Their Programmable Glycan Ligands with Dendrimersomes and Glycodendrimersomes / S. E. Sherman, Q. Xiao, V. Percec // Chemical Reviews. -2017. - Vol. 117. - N = 9. - P. 6538-6631. 171. Facile methods of siloxanes derivatives modification by azodyes based on eugenol / F. V. Drozdov, G. V. Cherkaev, M. I. Buzin, A. M. Muzafarov // Journal of Organometallic Chemistry. – 2018. – Vol. 871. – P. 135-139.

172. Influence of the Growing Flexible Shell on the Molecular Behavior of Hybrid Dendrimers / S. A. Milenin, G. V. Cherkaev, N. V. Demchenko [et al.] // Macromolecules. – 2020. – Vol. 53. – № 22. – P. 9706-9716.

173. Synthesis of Carbosilane and Carbosilane-Siloxane Dendrons Based on Limonene / A. Ryzhkov, F. Drozdov, G. Cherkaev, A. Muzafarov // Polymers. –
2022. – Vol. 14. – № 16. – P. 3279.

174. Biomimetic polypeptides with reversible pH-dependent thermal responsive property / F. Meng, X. Fu, Y. Ni [et al.] // Polymer. – 2017. – Vol. 118. – P. 173-179.

175. Drozdov, F. V. Synthesis of new functional siloxane derivatives of limonene. Part I: Combination of hydrosilylation and hydrothiolation reactions / F.
V. Drozdov, G. V. Cherkaev, A. M. Muzafarov // Journal of Organometallic Chemistry. – 2019. – Vol. 880. – P. 293-299.

176. Charbonneau, L. Ultrasonic and Catalyst-Free Epoxidation of Limonene and Other Terpenes Using Dimethyl Dioxirane in Semibatch Conditions / L. Charbonneau, X. Foster, S. Kaliaguine // ACS Sustainable Chemistry & Engineering. – 2018. – Vol. 6. – N_{2} 9. – P. 12224-12231.

177. Putting Waste to Work: The Demonstrative Example of Pyrite Quarry Effluents Turned into Green Oxidative Catalysts / C. Bihanic, A. Stanovych, F. Pelissier, C. Grison // ACS Sustainable Chemistry & Engineering. – 2019. – Vol. 7. – \mathbb{N} 6. – P. 6223-6233.

178. Trans-limonene dioxide, a promising bio-based epoxy monomer / L.
Schutz, F. Kazemi, E. Mackenzie [et al.] // Journal of Polymer Science. – 2021. –
Vol. 59. – № 4. – P. 321-328.

179. Approaches to the Functionalization of Organosilicon Dendrones Based on Limonene / A. I. Ryzhkov, F. V. Drozdov, G. V. Cherkaev, A. M. Muzafarov // Applied Sciences. -2023. - Vol. 13. - No 4. - P. 2121. 180. Structure of Polypeptide-Based Diblock Copolymers in Solution: Stimuli-Responsive Vesicles and Micelles / F. Chécot, A. Brûlet, J. Oberdisse [et al.] // Langmuir. – 2005. – Vol. 21. – № 10. – P. 4308-4315.

181. Gröhn, F. A Novel Type of Vesicles Based on Ionic and $\pi - \pi$ Interactions / F. Gröhn, K. Klein, K. Koynov // Macromolecular Rapid Communications. – 2010. – Vol. 31. – Nº 1. – P. 75-80.

182. Du, J. pH- Responsive Vesicles from a Schizophrenic Diblock
Copolymer / J. Du, R. K. O'Reilly // Macromolecular Chemistry and Physics. –
2010. – Vol. 211. – № 14. – P. 1530-1537.

183. An Asymmetrical Polymer Vesicle Strategy for Significantly Improving T 1 MRI Sensitivity and Cancer-Targeted Drug Delivery / Q. Liu, S. Chen, J. Chen, J. Du // Macromolecules. $-2015. - Vol. 48. - N \ge 3. - P. 739-749.$

184. Polymerized ABA Triblock Copolymer Vesicles / C. Nardin, T. Hirt,
J. Leukel, W. Meier // Langmuir. – 2000. – Vol. 16. – № 3. – P. 1035-1041.

185. Self- Assembly of Amphiphilic Calix[4]arenes in Aqueous Solution
/ M. Strobel, K. Kita- Tokarczyk, A. Taubert [et al.] // Advanced Functional
Materials. – 2006. – Vol. 16. – № 2. – P. 252-259.

186. Multilayer vesicles and vesicle clusters formed by the fullerenebased surfactant C60(CH3)5K / C. Burger, J. Hao, Q. Ying [et al.] // Journal of Colloid and Interface Science. -2004. - Vol. 275. - N 2. - P. 632-641.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

1. ЯМР спектры хлорсилильных производных дендронов на основе лимонена $(Lim-G_0Cl^2, Lim-G_0Cl^3, Lim-G_1Cl^4, Lim-G_2Cl^8)$

ar96.001 CH₃ H₃C CI ĊH₃ HSiCl₂CH₃ 1.00-1 1.57 3.27 6.66 3.50 7.5 2.0 5.5 2.5 1.5 1.0 0.0 5.0 4.0 3.5 f1 (мд) 3.0 0.5 7.0 5.0 4.5 6.5

Рисунок 1 – ¹Н ЯМР спектр соединения $Lim-G_0Cl^2$



Рисунок 2 – ¹Н ЯМР спектр соединения $Lim-G_0Cl^3$



Рисунок 3 – ¹Н ЯМР спектр соединения $Lim-G_1Cl^4$



Рисунок 4 – ¹Н ЯМР спектр соединения Lim- G_2Cl^8

2. ЯМР спектры аллил-функциональных дендронов на основе лимонена $(Lim-G_0All^2, Lim-G_0All^3, Lim-G_1All^4, Lim-G_2All^8)$



Рисунок 5 – ¹Н ЯМР спектр соединения Lim- G_0All^2



Рисунок 6 – ¹³С ЯМР спектр соединения Lim- G_0All^2
pda118 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3





Рисунок 8 – ¹Н ЯМР спектр соединения Lim- G_0All^3



Рисунок 9 – ¹³С ЯМР спектр соединения Lim- G_0All^3

pda127 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3





Рисунок 11 – ¹Н ЯМР спектр соединения Lim- G_1All^4



Рисунок $12 - {}^{13}$ С ЯМР спектр соединения *Lim-G*₁*All*⁴



ar88 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3





Рисунок 14 – ¹Н ЯМР спектр соединения Lim- G_2All^8



Рисунок 15 – ¹³С ЯМР спектр соединения $Lim-G_2All^8$



Рисунок 16 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения Lim- G_2All^8



fd800.001



Рисунок 17 – ¹Н ЯМР спектр соединения $Lim-G_{0,5}TMS^2$





Рисунок $18 - {}^{13}$ С ЯМР спектр соединения *Lim-G*_{0,5}*TMS*²





Рисунок 19 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения $Lim-G_{0,5}TMS^2$



Рисунок 20 – ¹Н ЯМР спектр соединения Lim- $G_{1,5}TMS^4$







Рисунок 22 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения Lim- $G_{1,5}TMS^4$



Рисунок 23 – ¹Н ЯМР спектр соединения Lim- $G_{I,5}TMS^6$



ar91 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3



11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1 -2 -3 -4 -5 -6 -7 -8 -9 -10 -11 -12 -13 -14 -15 -16 -17 -18 -19 -20 -21 -22 -23 -24 -25 f1 (мд)

Рисунок 25 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения Lim- $G_{1,5}TMS^6$



Рисунок 26 – ¹Н ЯМР спектр соединения $Lim-G_{2,5}TMS^8$



Рисунок 27 – ¹³С ЯМР спектр соединения Lim- $G_{2,5}TMS^8$







Рисунок 28 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения $Lim-G_{2,5}TMS^8$



Рисунок 29 – ¹Н ЯМР спектр соединения $Lim-G_{3,5}TMS^{18}$







Рисунок 31 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения $Lim-G_{3,5}TMS^{18}$

ar110 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3

4. ЯМР спектры дендронов на основе лимонена с бутильной периферией (*Lim-G*₀*Bu*², *Lim-G*₁*Bu*⁴)



Рисунок 32 – ¹Н ЯМР спектр соединения $Lim-G_0Bu^2$



ar195.1.1.1.1r



Рисунок 33 – ¹Н ЯМР спектр соединения Lim- G_IBu^4



Рисунок 34 – ¹³С ЯМР спектр соединения Lim- G_1Bu^4





Рисунок 35 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения Lim- G_1Bu^4

5. ЯМР спектры эпокси-функциональных дендронов на основе лимонена $(LimOx-G_{0,5}TMS^2, LimOx-G_{1,5}TMS^4, LimOx-G_{1,5}TMS^6, LimOx-G_{2,5}TMS^8, LimOx-G_0Bu^2, LimOx-G_1Bu^4)$



Рисунок 36 – ¹Н ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{0,5}TMS^2$



Рисунок 37 – АРТ ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{0,5}TMS^2$

fd1057 / APT 75 Hz / Solvent: CDCl3

fd1057 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3



Рисунок 38 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения $LimOx-G_{0,5}TMS^2$



Рисунок 39 – ¹Н ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{1,5}TMS^4$



Рисунок 40 – ¹³С ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{1,5}TMS^4$

ar102 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3



Рисунок 41 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{1,5}TMS^4$



Рисунок 42 – ¹Н ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{I,5}TMS^6$

ar109.002


Рисунок 43 – ¹³С ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{1,5}TMS^6$



ar109 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3

Minut & Max here we have the manual in

6

MARANA MALIANA

20 18 16 14 12 10 8

Рисунок 44 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{1,5}TMS^6$

4 2 0 -2 -4 -6 -8 -10 -12 -14 -16 -18 -20 -22 -24 -26 -28 -30 -32 -34 -36 f1 (мд)



Рисунок 45 – ¹Н ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{2,5}TMS^8$

ar97.5.1.1.1r



Рисунок 46 – ¹³С ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{2,5}TMS^8$



Рисунок 47 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения LimOx- $G_{2,5}TMS^8$



Рисунок 48 – ¹Н ЯМР спектр соединения $LimOx-G_0Bu^2$



Рисунок 49 – ¹Н ЯМР спектр соединения $LimOx-G_1Bu^4$

ar202.002



Рисунок 50 – ¹³С ЯМР спектр соединения LimOx- G_IBu^4



Рисунок 51 – АРТ ЯМР спектр соединения $LimOx-G_1Bu^4$

ar202 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3



21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1 -2 -3 -4 -5 -6 -7 -8 -9 -10 -11 -12 -13 -14 -15 -16 -17 -18 -19 -2C f1 (мд)

Рисунок 52 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения LimOx- G_IBu^4



6. ЯМР спектры гидрокси-функционального дендрона на основе лимонена

Рисунок 53 – ¹Н ЯМР спектр соединения LimOH- G_IBu^4



ar296 / 13C{1H} nmr 75 Hz / Solvent: CDCl3



ar296 / 29Si { 1H } NMR (59.6 MHz) / Solvent : CDCl3



Рисунок 55 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения $LimOH-G_1Bu^4$

7. ЯМР спектры пропаргилат-функциональных дендронов на основе лимонена





Рисунок 56 – ¹Н ЯМР спектр соединения $LimC \equiv C - G_0 Bu^2$



Рисунок 57 – ¹³С ЯМР спектр соединения $LimC \equiv C - G_0 B u^2$







Рисунок 59 – ¹Н ЯМР спектр соединения $LimC \equiv C - G_I B u^4$



Рисунок 60 – ¹³С ЯМР спектр соединения $LimC \equiv C - G_I B u^4$

8. ЯМР спектры Янус-дендримеров (JD1, JD2, JD3, JD4)



Рисунок $61 - {}^{1}$ Н ЯМР спектр соединения *JD1*



Рисунок 62 – ${^{1}H - {}^{1}H}$ TOCSY ЯМР спектр соединения *JD1*



Рисунок 63 – ${^{1}H - {}^{1}H}$ TOCSY ЯМР спектр соединения *JD1*



Рисунок 64 – $\{^{1}H - {}^{1}H\}$ TOCSY ЯМР спектр соединения *JD1*





Рисунок 65 – 13 С ЯМР спектр соединения *JD1*



Рисунок 66 – $\{^{1}H - {}^{13}C\}$ HSQC ЯМР спектр соединения *JD1*





Рисунок 67 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения JD1



Рисунок $68 - {}^{1}$ Н ЯМР спектр соединения *JD2*





Рисунок 70 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения JD2



Рисунок 71 – ¹Н ЯМР спектр соединения JD3



Рисунок 72 – 13 С ЯМР спектр соединения *JD3*





Рисунок 73 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения JD3



Рисунок 74 – ¹Н ЯМР спектр соединения JD4



Рисунок 75 – 13 С ЯМР спектр соединения *JD4*

ar400 / 13C{1H} nmr 75 Hz / Solvent: CDCl3



Рисунок 76 – ²⁹Si ЯМР спектр соединения JD4