

Рыжков Алексей Игоревич

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

1.4.7 Высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Работа выполнена в Лаборатории молекулярного конструирования полимерных наноматериалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института Синтетических Полимерных Материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук (ИСПМ РАН)

Научный руководитель:

Дроздов Федор Валерьевич

Кандидат химических наук, заведующий
Лабораторией молекулярного
конструирования полимерных
наноматериалов ФГБУН Института
Синтетических Полимерных Материалов
им. Н.С. Ениколопова Российской
академии наук (ИСПМ РАН), г. Москва

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович

Доктор химических наук, профессор РАН,
заведующий Лабораторией
супрамолекулярной химии ФГБУН
Института органической химии им. Н.Д.
Зелинского РАН, г. Москва

Загидуллин Алмаз Анварович

Кандидат химических наук, заведующий
Лабораторией элементоорганических
соединений и полимеров Института
органической и физической химии им.
А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФГБУН
ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Ордена Трудового
Красного Знамени Институт
нефтехимического синтеза имени
А.В. Топчиева Российской академии наук
(ИНХС РАН), г. Москва

Защита состоится «11» сентября 2025 года в 13:00 на заседании диссертационного совета 24.1.116.01 (Д 002.085.01) в Институте Синтетических Полимерных Материалов им. Н.С. Ениколопова РАН по адресу: 117393, Москва, ул. Профсоюзная, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН и на сайте института <https://ispm.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.116.01 (Д 002.085.01)

Д. Х. Н.

Борщев О.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. 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 дендримеросом - 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 молекулярной архитектуре, контролируемым размерам и высокой функциональности. В частности, значительный интерес вызывает класс Янус-дендримеров – дендритных макромолекул, обладающих 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 элементоорганических 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 Янус-дендримеров и изучения их физико-химических свойств, примеры систематического изучения кремнийорганических Янус-дендримеров в современной литературе практически отсутствуют. Карбосилановые соединения, обладающие высокой термической и химической стабильностью, выраженной гидрофобностью и биологической инертностью, представляют собой 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.

Целью работы 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 современными методами анализа.
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 физико-химические свойства полученных структур с использованием методов динамического светорассеяния, электронной микроскопии и других аналитических методов.

Научная новизна:

1. На основе доступного природного терпена, 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 карбосилан-силоксановых 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 новых амфифильных Янус-дендримеров, на основе которых были получены наночастицы.

Теоретическая и практическая значимость работы. В данной работе было показано, что синтезированные амфифильные Янус-дендримеры на основе природного соединения, лимонена, способны к самоорганизации 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 данным динамического и электрофоретического рассеяния света все дендримеросомы обладают малым индексом полидисперсности (≤ 0.2) и высоким (по модулю) электрокинетическим потенциалом, что обуславливает их перспективность для возможных биомедицинских применений.

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 , ^{13}C и ^{29}Si) 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.

Методология и методы исследования. Методология работы заключалась в получении ряда аллил-функциональных карбосилановых 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 с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (МАЛДИ-МС), флуоресцентная спектроскопия, динамическое рассеяние света (ДРС), электрофоретическое рассеяние света (ЭФРС), статическое рассеяние света (СРС), атомно-силовая микроскопия (АСМ).

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 карбосилан-силоксановых 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.

Степень достоверности результатов. 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.

Объем и структура диссертации. 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.

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.), Школа-конференция 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 для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (Екатеринбург, 9-12 июня 2024 года)».

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов и их обсуждений, выводов, списка литературы и приложения. Во **введении** обоснован выбор темы и объектов диссертационного исследования, сформулирована цель исследования, его актуальность, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. **Литературный обзор** содержит разделы, посвященные рассмотрению основных методов синтеза, особенностей самоорганизации, методов исследования и областей применения Янус-дендримеров. В разделе «**Экспериментальная часть**» подробно описан синтез карбосилановых и

карбосилан-силоксановых монодендронов на основе лимонена, синтез различных функциональных производных монодендронов на основе лимонена, синтез аллил-функциональных карбосилановых монодендронов, синтез гидрофильных монодендронов, синтез Янус-дендримеров и получение дендримеросом на их основе. В разделе **«Обсуждение результатов»** рассмотрены синтетические подходы к синтезу монодендронов различных генераций на основе лимонена, особенности получения эпокси-производных монодендронов на основе лимонена и их взаимодействия с различными реагентами, синтетические особенности получения гидрофильных монодендронов различных генераций и синтеза Янус-дендримеров на их основе. Также, в данном разделе описан подход к получению наночастиц на основе синтезированных Янус-дендримеров, приведены результаты исследований полученных дендримеросом. В **Заключении** сформулированы основные выводы из полученных результатов.

Получение аллил-функциональных монодендронов на основе лимонена

В данной работе было показано, что карбосилановые дендроны могут быть получены по стандартной двухстадийной схеме, исходя из природного терпена, лимонена. В молекуле лимонена присутствуют двойные связи двух типов: циклогексеновая и изопренильная, которые с точки зрения классической органической химии являются идентичными. Однако, использование данного вещества в кремнийорганической химии позволяет селективно проводить реакции по изопренильной двойной связи, не затрагивая при этом циклогексеновую двойную связь.

Для синтеза карбосилановых монодендронов использовали реакцию гидросилилирования с различными гидридсиланами: метилдихлорсиланом и трихлорсиланом. В условиях, применяемых для стандартного гидросилилирования (катализатор Карстеда, осушенный растворитель), реакция лимонена с метилдихлорсиланом протекала с низкой конверсией (26% за 48 ч). Оптимизация условий позволила достичь высокой конверсии (более 95%) при проведении реакции без растворителя в присутствии катализатора Спайера. Полученный продукт ($Lim-G_0Cl^2$) был выделен методом вакуумной фракционной перегонки. По отработанной методике был получен продукт реакции лимонена с трихлорсиланом с выходом 95%.

На следующем этапе проводили реакцию Гриньяра путем взаимодействия полученных хлорсилановых производных лимонена с аллилмагниихлоридом. Продукты $Lim-G_0AlI^2$ и $Lim-G_0AlI^3$ были получены с выходами 87% и 85% после вакуумной перегонки. Последующее наращивание генераций как на двухлучевом ($Lim-G_0AlI^2$), так и на трехлучевом ($Lim-G_0AlI^3$) монодендронах осуществлялось по классической схеме,

последовательностью реакций гидросилилирования и Гриньяра. В результате были получены монодендроны более высоких генераций, такие как *Lim-G₁All⁴* и *Lim-G₂All⁸* (Рисунок 1).

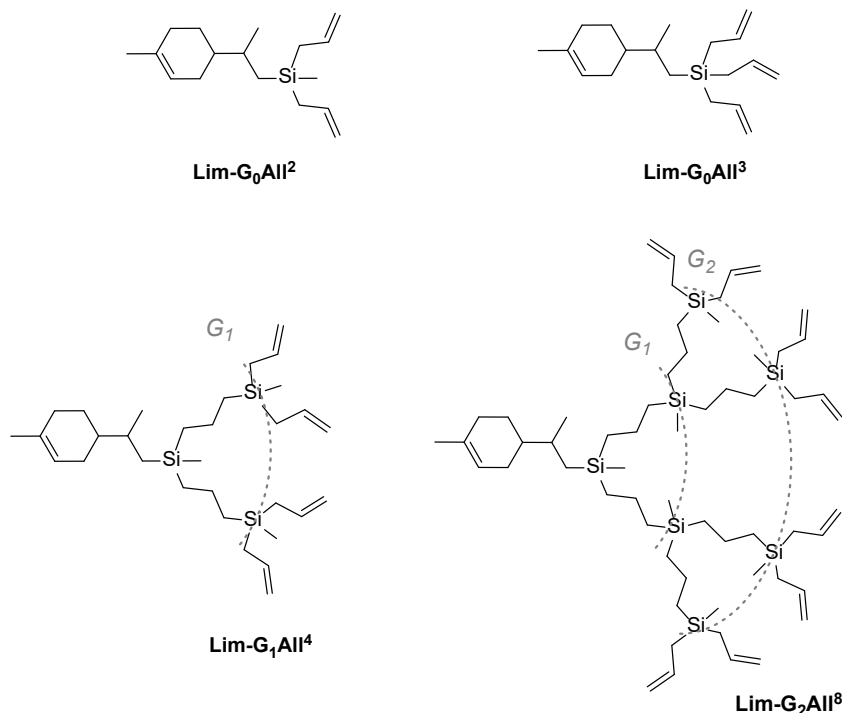


Рисунок 1 – Полученный ряд аллил-функциональных монодендронов на основе лимонена

Получение различных производных монодендронов на основе лимонена

В данной работе была показана возможность модификации периферии аллильных монодендронов посредством реакции гидросилилирования гептаметилтрисилоксаном (HMS) (Рисунок 2). Реакцию проводили в избытке HMS, в присутствии катализатора Карстеда. Ход реакции контролировали при помощи ¹H ЯМР спектроскопии. Избыток HMS удаляли под пониженным давлением. Полученные HMS - производные монодендронов были выделены с количественными выходами.

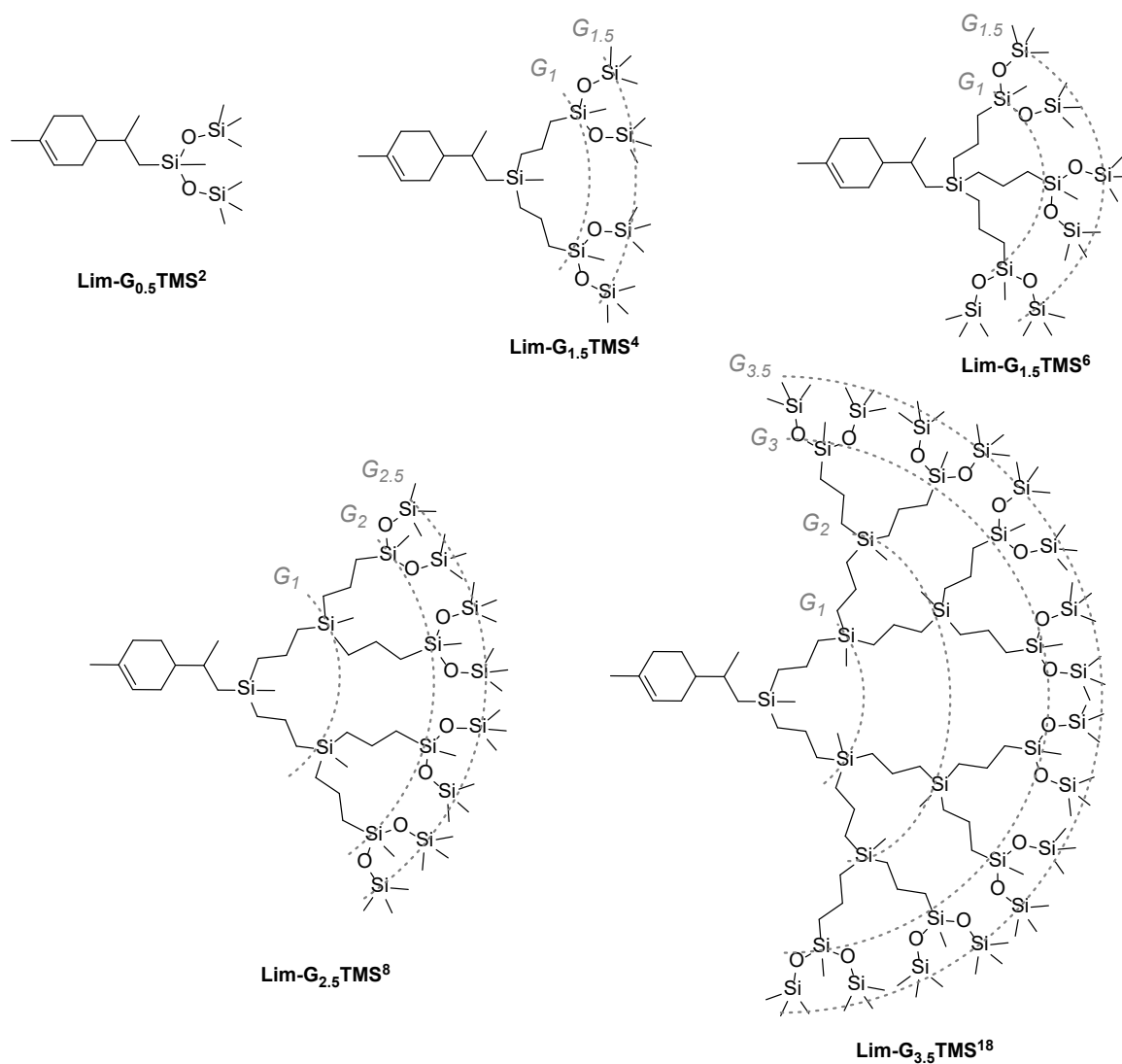


Рисунок 2 – Полученный ряд HMS-модифицированных монодендронов на основе лимонена

Для проведения реакции эпексидирования 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 эпексидирования. Данную реакцию проводили в растворе дихлорметана, с добавлением гидрокарбоната натрия, при охлаждении, с последующим нагреванием до комнатной температуры (Рисунок 3). Полученные эпексидные дендроны представляют собой смесь экзо- и эндо- изомеров в соотношении 1:1, что было доказано методами ЯМР спектроскопии.

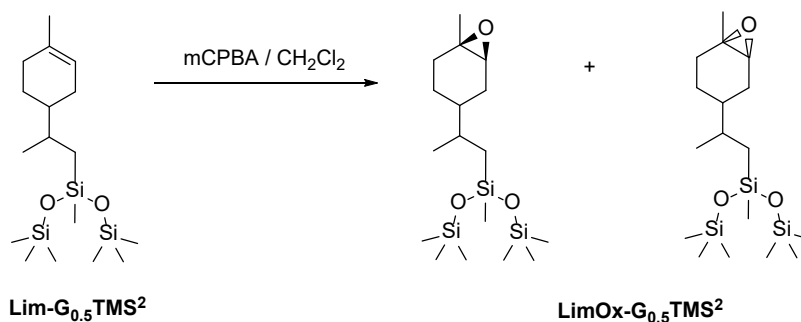


Рисунок 3 – Реакция эпексидирования HMS-производного лимонена под действием м-хлорпербензойной кислоты

Особый интерес представляла реакция эпексидирования 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 эпексидирования, в данных условиях не происходит разрушения силоксановой связи.

В аналогичных условиях была проведена реакция эпексидирования циклогексеновых двойных связей различных дендронов, синтезированных на основе лимонена. Согласно формальной дендримерной номенклатуре, модельное соединение $\text{LimOx-G}_{0.5}\text{TMS}^2$ может быть классифицировано как дендрон 0,5 генерации. На Рисунке 4 представлены полученные карбосилан-силоксановые дендроны различных генераций: двулучевые и трёхлучевые дендроны 1,5 генерации ($\text{LimOx-G}_{1.5}\text{TMS}^4$ и $\text{LimOx-G}_{1.5}\text{TMS}^6$), а также дендрон 2,5 генерации ($\text{LimOx-G}_{2.5}\text{TMS}^8$).

Для дальнейшего получения гидрофобных частей Янус-дендримеров, по отработанной методике, была проведена реакция эпексидирования на полностью карбосилановых дендронах ($\text{LimOx-G}_0\text{Bu}^2$, $\text{LimOx-G}_1\text{Bu}^4$) (Рисунок 4). Все соединения были получены с высокими выходами (82–86%). Их структура и чистота были подтверждены методами ЯМР-спектроскопии и гель-проникающей хроматографии (ГПХ).

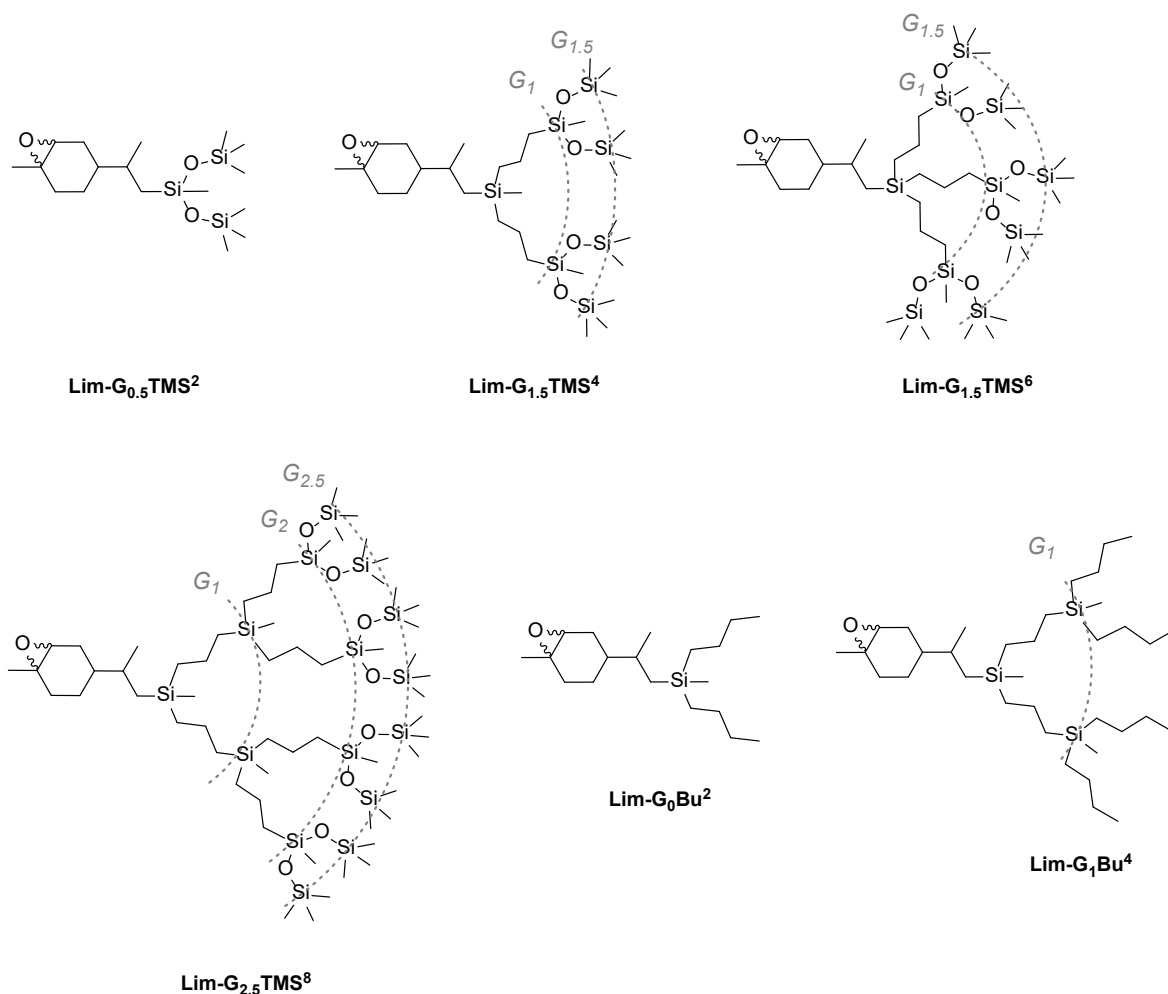


Рисунок 4 – Полученный ряд эпокси-функциональных монодендронов на основе лимонена

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 введения широкого ряда функциональных групп, открывает бескрайние возможности дальнейших химических превращений полученных монодендронов.

В рамках данной работы особый интерес представляет введение пропаргилатной группы, поскольку она может быть использована в реакции азид-алкинового циклоприсоединения для соединения частей Янус-дендримеров. В связи с этим, была проведена реакция раскрытия оксиранового цикла пропиоловой кислотой (Рисунок 5). Реакция проводилась в отсутствие растворителя при нагревании до 70 °С в течение 6 часов до достижения полной конверсии. После выделения продукта выход составил 90 %.

Также, была исследована возможность восстановления оксиранового цикла до соответствующего спирта. Известно, что подобные реакции приводят к образованию

вторичных спиртов под действием восстановителей, таких как металлический натрий или алюмогидрид лития. Было показано, что взаимодействие соответствующего эпоксида с алюмогидридом лития приводит к полному раскрытию оксиранового цикла (Рисунок 5). Выход продукта после выделения составил 86%.

Интересно отметить, что в ходе данных реакций раскрытия оксиранового кольца образовывалась смесь регио-изомеров в соотношении 1:1, что было доказано методами ЯМР-спектроскопии.

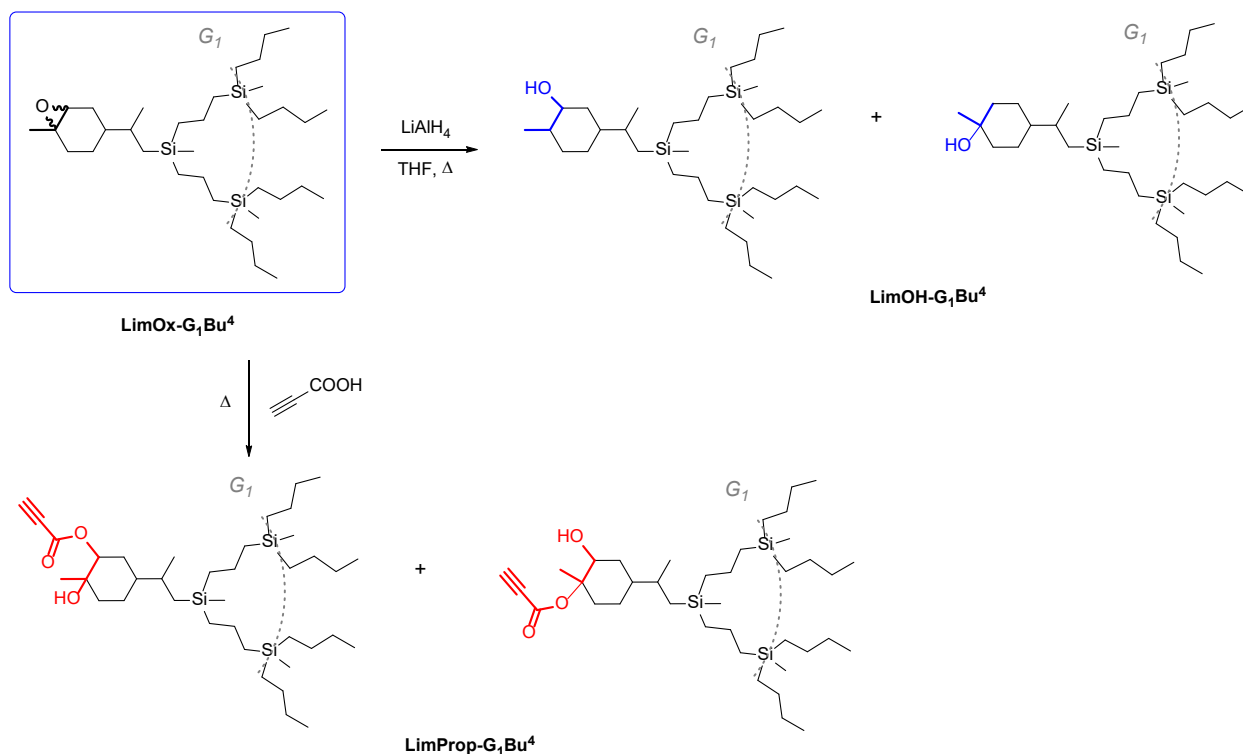


Рисунок 5 – Взаимодействие эпокси-функциональных монодендронов на основе лимонена с алюмогидридом лития и пропиоловой кислотой

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 °С (Рисунок 6).

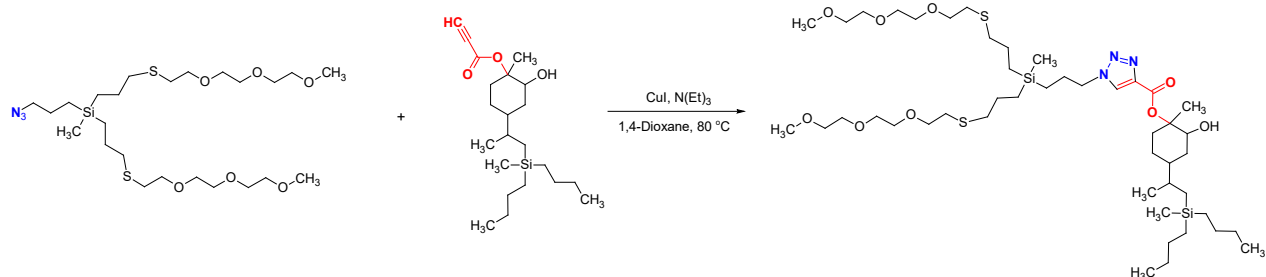


Рисунок 6 – Синтез Янус-дендримера (JD1)

Таким образом, путем сочетания гидрофильных и гидрофобных монодендронов различных генераций, в ходе работы был получен ряд Янус-дендримеров (Рисунок 7).

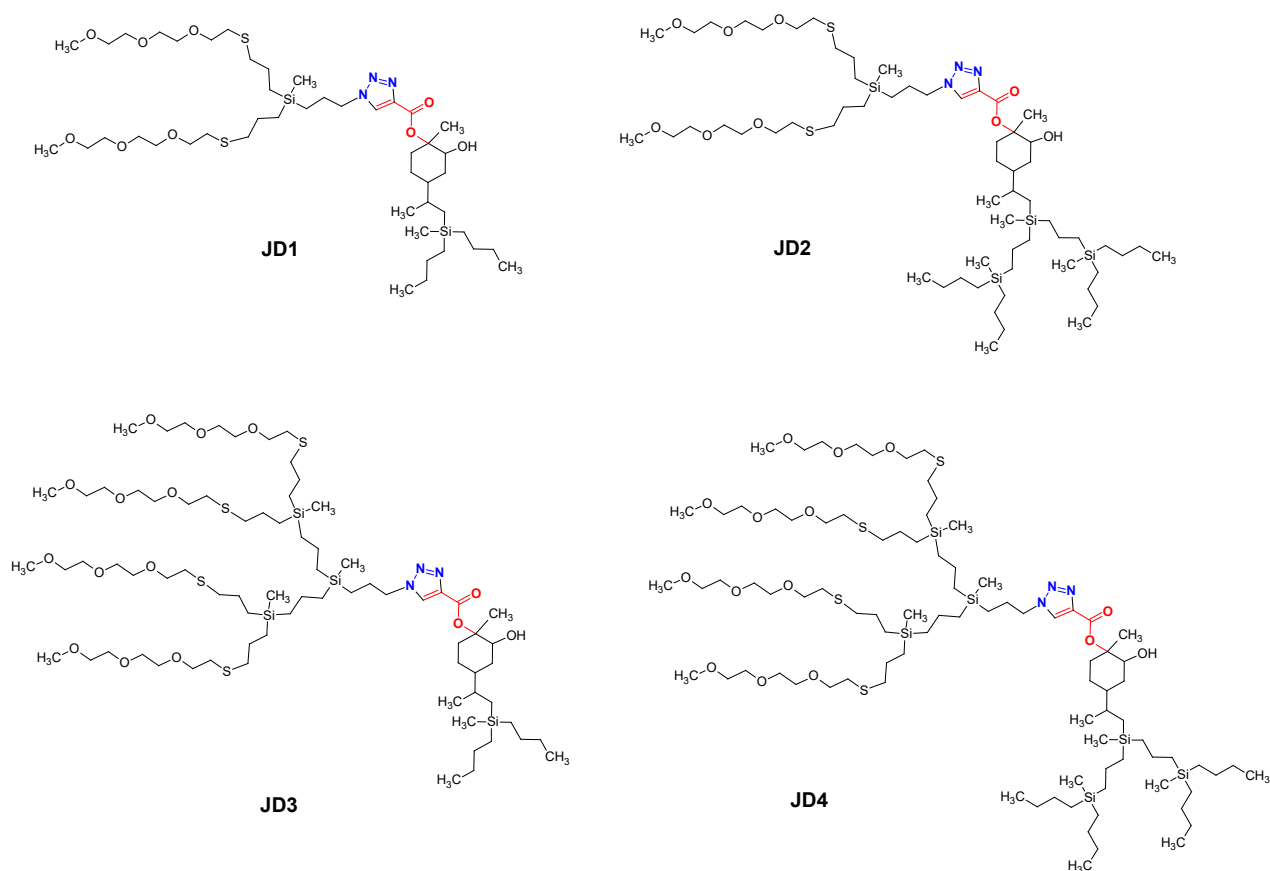


Рисунок 7 – Полученный ряд Янус-дендримеров

Получение наночастиц на основе синтезированных Янус-дендримеров*

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 Янус-дендримеров (JD1 – JD4) на физико-химические свойства частиц на их основе проводили в ряду образцов JD1 (весовое соотношение блоков А : Б $\approx 2.3 : 1$) и JD2 (А : Б $\approx 0.8 : 1$), а также JD3 (А : Б $\approx 5.8 : 1$) и JD4 (А : Б $\approx 2.2 : 1$).

Критическая концентрация ассоциации (ККА) Янус-дендримеров

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 8.

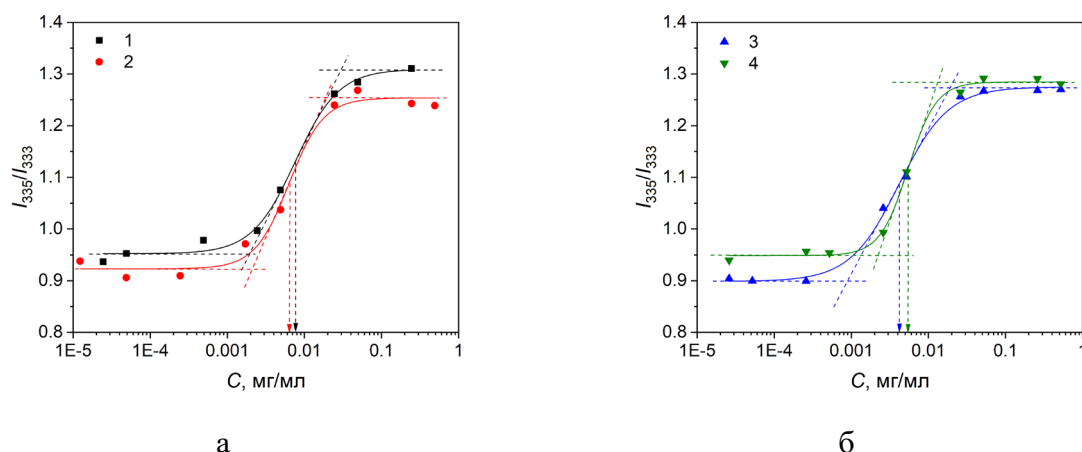


Рисунок 8 – Зависимости отношения интенсивностей флуоресценции пирена (I_{335}/I_{333}) от логарифма концентрации (C , мг/мл) Янус-дендримеров (а) JD1 и JD2; (б) JD3 и JD4

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 JD1 и JD2 равны $(7 \pm 2) \times 10^{-3}$ и $(5 \pm 1) \times 10^{-3}$ мг/мл соответственно, для образцов JD3 и JD4 – $(4 \pm 1) \times 10^{-3}$ и $(5 \pm 1) \times 10^{-3}$ мг/мл соответственно.

* Автор выражает благодарность за помощь в проведении физико-химических исследований Кузнецовой Е.В. (НИЦ "Курчатовский институт")

Несмотря на изменение гидрофильно-гидрофобного баланса макромолекул Янус-дендримеров в рядах JD1 – JD2 и JD3 – JD4 молекулярная масса гидрофобного 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 Янус-дендримеров проводили в области концентраций, превышающих величины ККА. Распределения интенсивности рассеяния света (%) по гидродинамическим диаметрам (D_h , нм) для частиц Янус-дендримеров JD1 – JD4 в водной среде приведены на Рисунке 9.

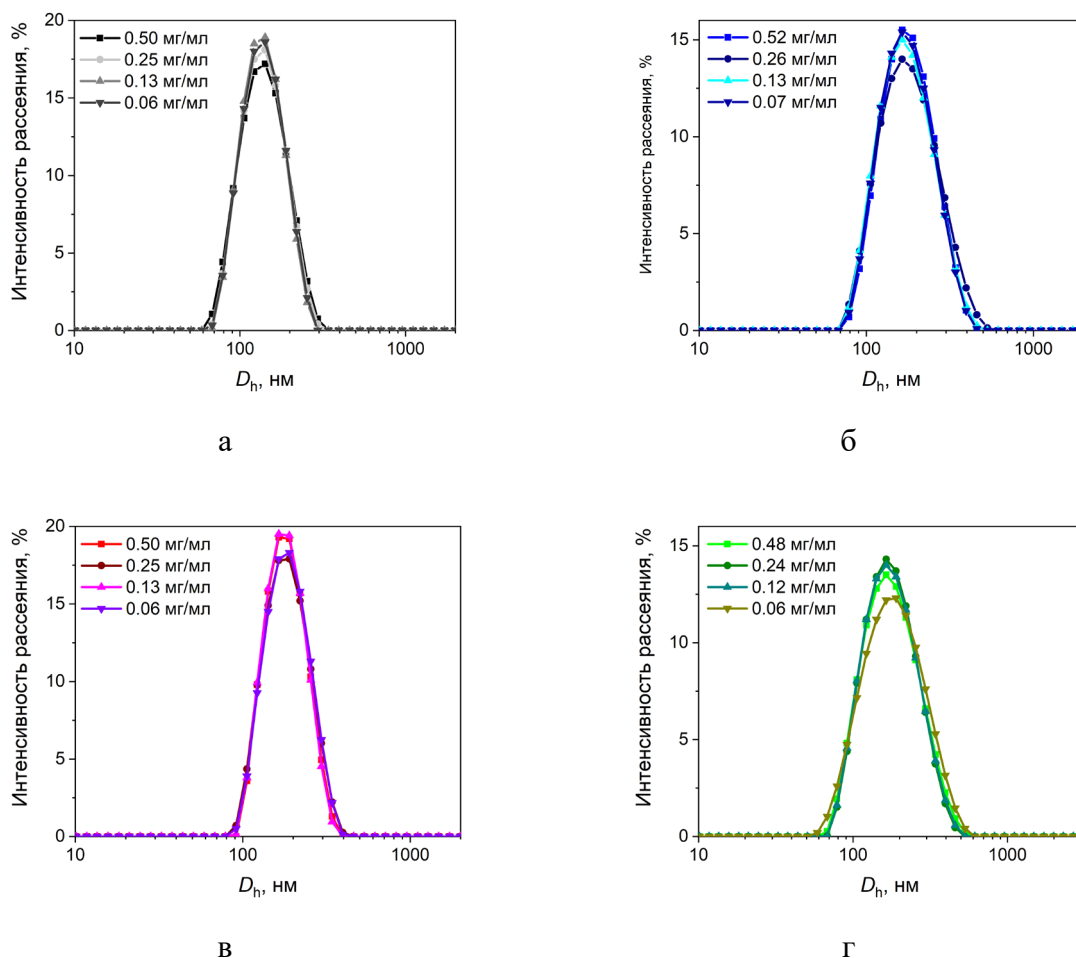


Рисунок 9 – Распределения интенсивности рассеяния света (%) по гидродинамическим диаметрам (D_h , нм) для частиц на основе Янус-дендримеров (а) JD1 и (в) JD2; (б) JD3 и (г) JD4

Как видно из представленных на Рисунке 9 данных, все ДРС-распределения имеют мономодальный характер, причем величины D_h , соответствующие положению пика на распределениях, практически не меняются при варьировании концентрации дисперсии, что свидетельствует о термодинамической стабильности сформированных частиц на основе Янус-дендримеров. Значения $(D_h)_0$ частиц, экстраполированные на нулевую концентрацию, и усредненные по трем независимым измерениям приведены в Таблице 1.

Таблица 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)

Образец	$(D_h)_0$, нм	ИП	ζ -потенциал, мВ
Частицы на основе Янус-дендримеров JD1 и JD2			
1	146 ± 12	0.10 ± 0.03	-27 ± 2
2	207 ± 30	0.09 ± 0.05	-26 ± 2
Частицы на основе Янус-дендримеров JD3 и JD4			
3	198 ± 18	0.13 ± 0.02	-31 ± 7
4	203 ± 17	0.15 ± 0.02	-33 ± 3

В ряду Янус-дендримеров JD1 – JD2 наблюдается рост величины $(D_h)_0$ от 146 ± 12 до 207 ± 30 нм (Таблица 1). Это может быть обусловлено как, с одной стороны, увеличением агрегационного числа ($N_{\text{агр.}}$) частицы вследствие увеличения гидрофобности Янус-дендримера JD2, так и, с другой стороны, изменением архитектуры посредством ветвления гидрофобного домена в составе Янус-дендримера JD2. Как видно из Таблицы 1, в ряду образцов JD3 – JD4 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 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 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), $N_{agr.}$, радиуса инерции (R_g) и форм-фактора (R_g/R_h) частиц на основе Янус-дендримеров в водных дисперсиях (предварительно отфильтрованных от частиц пыли) использовали метод СРС. Значение инкремента показателя преломления (dn/dc) для исследуемых частиц определяли экспериментально с помощью дифференциального рефрактометра, величина dn/dc для образцов Янус-дендримеров JD1 и JD2 составила 0.23 ± 0.05 и 0.53 ± 0.03 мл/г соответственно, для образцов Янус-дендримеров JD3 и JD4 – 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 10).

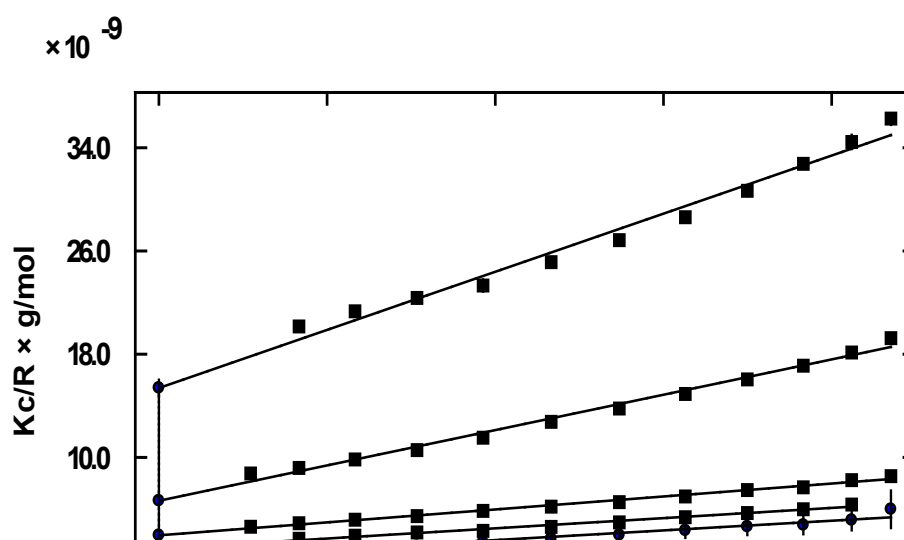


Рисунок 10 – Репрезентативная диаграмма Зимма (получена для образца JD1, $C = 0.008, 0.014, 0.05$ и 0.127 мг/мл, $\theta = 30^\circ$ – 150° с шагом 10°)

Рассчитанные из диаграмм Зимма значения M_w , $N_{agr.}$ и R_g для частиц на основе исследуемых амфифильных Янус-дендримеров приведены в Таблице 2. В Таблице 2 также представлены величины R_h , полученные с помощью гониометрической системы ($\theta = 90^\circ$).

Таблица 2 – Характеристики частиц на основе амфифильных Янус-дендримеров, полученные методом СРС

Образец	M_w , г/моль	$N_{\text{агр.}}$	R_g , нм	R_h , нм	R_g/R_h
Частицы на основе Янус-дендримеров JD1 и JD2					
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 JD3 и JD4					
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

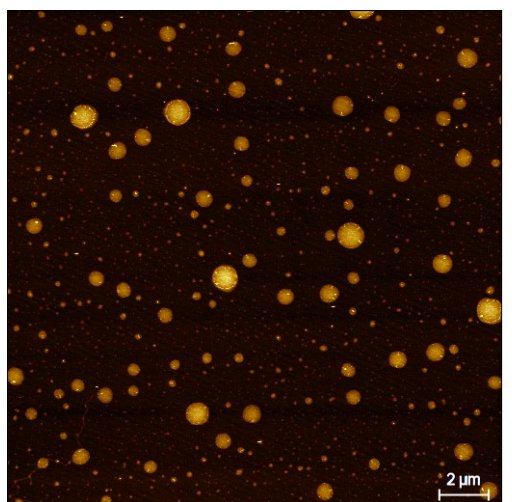
Как видно из Таблицы 2, увеличение доли гидрофобного домена в ряду амфифильных Янус-дендримеров JD1 – JD2 и JD3 – JD4 не приводит к росту величины M_w и, соответственно, $N_{\text{агр.}}$ исследуемых частиц, то есть M_w и $N_{\text{агр.}}$ частиц определяются не составом, а архитектурой исходных макромолекул. Значение R_g частиц практически не зависит (в рамках экспериментальной погрешности) от строения и состава Янус-дендримеров (Таблица 2). Увеличение разветвленности гидрофобной части Янус-дендримера в случае образцов JD2 и JD4, по-видимому, обуславливает стерические затруднения при формировании частиц и приводит к тому, что в их состав входит меньшее количество макромолекул (величина $N_{\text{агр.}}$ 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. 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, причем чем выше полидисперсность, тем больше R_g/R_h будет отличным от единицы.

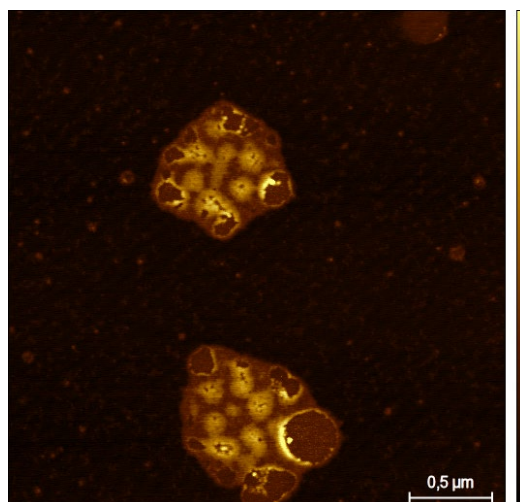
Морфология частиц на основе Янус-дендримеров

Морфологию частиц на основе Янус-дендримеров исследовали методом АСМ. Репрезентативные микрофотографии образцов JD1 и JD2 представлены на Рисунке 11а и 11б, в соответственно. В случае образца JD1 на подложке наблюдаются сплошные сферические частицы, тогда как для образца JD2 помимо сферических структур (Рисунок 11б) визуализируются единичные везикулы (Рисунок 11в). Частицы на основе Янус-дендримера JD1, визуализированные с помощью АСМ, характеризуются достаточно

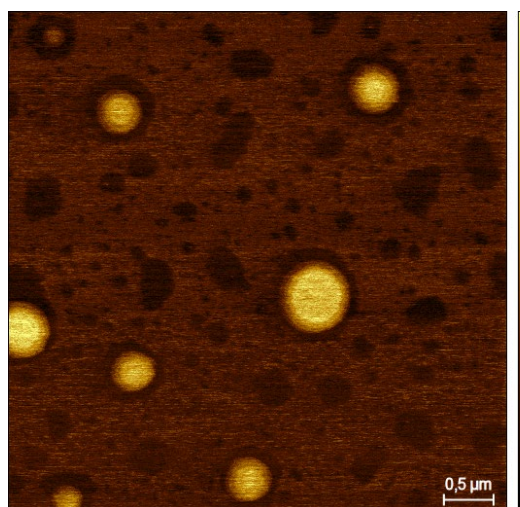
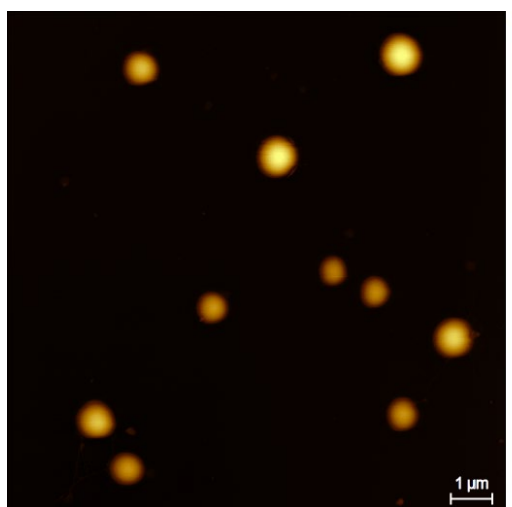
широким распределением по размерам: так, их диаметр D варьируется от ~ 140 до 1050 нм, тогда как средняя высота $H_{\text{ср.}}$ составляет 5 ± 1 нм. Используя формулу для объема шарового сегмента $V = \frac{1}{6} \cdot \pi \cdot H \cdot (3 \left(\frac{D}{2}\right)^2 + H^2)$, оценили объем и радиус эквивалентной сферы $R_{\text{сферы}}$, который варьируется от ~ 40 до 190 нм со средним значением $(R_{\text{сферы}})_{\text{ср.}} = 97 \pm 46$ нм. Полученная величина $(R_{\text{сферы}})_{\text{ср.}}$ несколько превышает значения R_h (Таблица 2) для частиц образца JD1, что, по-видимому, обусловлено наличием на подложке крупных частиц, которые учитывались при анализе АСМ-изображений. Для сферических частиц образца JD2 величина $D_{\text{ср.}}$ составила 644 ± 103 нм, $H_{\text{ср.}} = 57 \pm 10$ нм, тогда как $(R_{\text{сферы}})_{\text{ср.}} = 280 \pm 46$ нм, что существенно превышает значение R_h (Таблица 2). Единичные везикулы характеризуются $D_{\text{ср.}} = 180 \pm 40$ нм ($H_{\text{ср.}} = 31 \pm 3$ нм), что коррелирует с данными рассеяния света. Возможно, укрупнение частиц на основе Янус-дендримеров JD1 и JD2 связано с их агрегацией и последующим слиянием в результате особенностей подготовки образцов перед анализом.



а



г



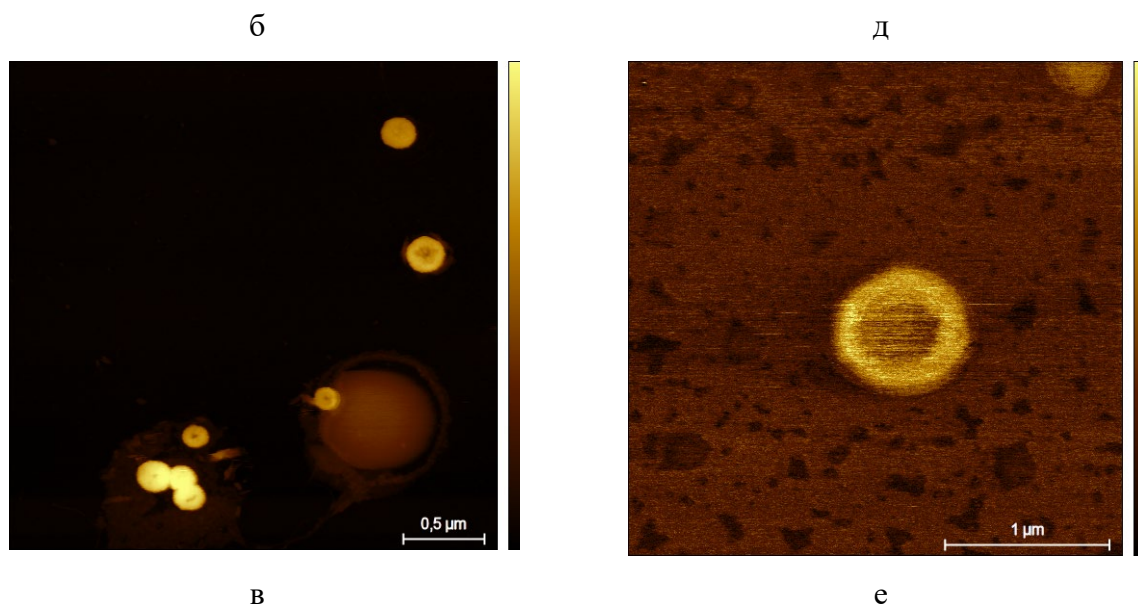


Рисунок 11 – Репрезентативные АСМ-изображения частиц на основе Янус-дендримеров JD1 (а), JD2 (б, в), JD3 (г) и JD4 (д, е) ($C_{\text{дисп.}} = 0.05$ мг/мл)

Для образца JD3 на слюдяной подложке обнаружили лишь единичные сплошные сферические частицы малого размера: $D_{\text{ср.}}$ составил 126 ± 4 нм, $H_{\text{ср.}}$ – 3 ± 1 нм, тогда как $(R_{\text{сферы}})_{\text{ср.}}$ – 37 ± 3 нм (Рисунок 11г). 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 JD4 помимо сферических частиц ($D_{\text{ср.}} = 410 \pm 135$ нм, $H_{\text{ср.}} = 0.5 \pm 0.1$ нм, $(R_{\text{сферы}})_{\text{ср.}} = 43 \pm 10$ нм) (Рисунок 11д) на подложке наблюдали образование и крупных единичных везикулярных структур с величиной $D \sim 840$ нм (Рисунок 11е). Отметим, что, сушка образцов (удаление растворителя) непосредственно перед АСМ-исследованиями может приводить как к нежелательной агрегации частиц вследствие увеличения их локальной 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, крио-просвечивающей электронной микроскопии и/или малоуглового рентгеновского рассеяния.

Таким образом, все синтезированные в работе амфифильные Янус-дендримеры 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 физико-химических 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 азид-алкинового 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, МАЛДИ 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 практически не зависит как от

молекулярного состава, так и архитектуры исходных макромолекул и составляет $\sim 5 \times 10^{-3}$ мг/мл.

7. Физико-химические свойства частиц на основе синтезированных Янус-дендримеров в основном определяются строением исходных макромолекул, а не массовым соотношением гидрофильного и гидрофобного дендронов в них. Установлено, что увеличение гидрофобности Янус-дендримера в ряду JD1 – JD2 и JD3 – JD4 не приводит к росту средневесовой молекулярной массы (M_w) частицы и, соответственно, ее агрегационного ($N_{agr.}$) числа. Рост степени разветвленности гидрофобного дендрона в составе Янус-дендримера в ряду JD1 – JD2 и JD3 – JD4 приводит к снижению величин M_w и $N_{agr.}$ 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 $R_g/R_h \sim 1.0-1.5$, что указывает на их везикулярное строение, которое для образцов JD2 и JD4 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 потенциалом, что обуславливает их перспективность для возможных биомедицинских применений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. 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. – № 4. – P. 2121.