

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А. Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

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

1.4.7. – Высокомолекулярные соединения

Автор:

Рыжков Алексей Игоревич

Научный руководитель:

д.х.н. Музафаров Азиз Мансурович

Москва - 2023

Янус-дендримеры представляют собой молекулы, получаемые посредством соединения двух дендронов различных размеров или обладающих различными химическими свойствами, в результате чего образующиеся дендримеры обладают амфифильностью и мультифункциональностью. Благодаря особенностям строения, амфифильные дендримеры способны к самосборке с образованием различных структур. В настоящее время существует 3 основных подхода к синтезу Янус-дендримеров (рис. 1).

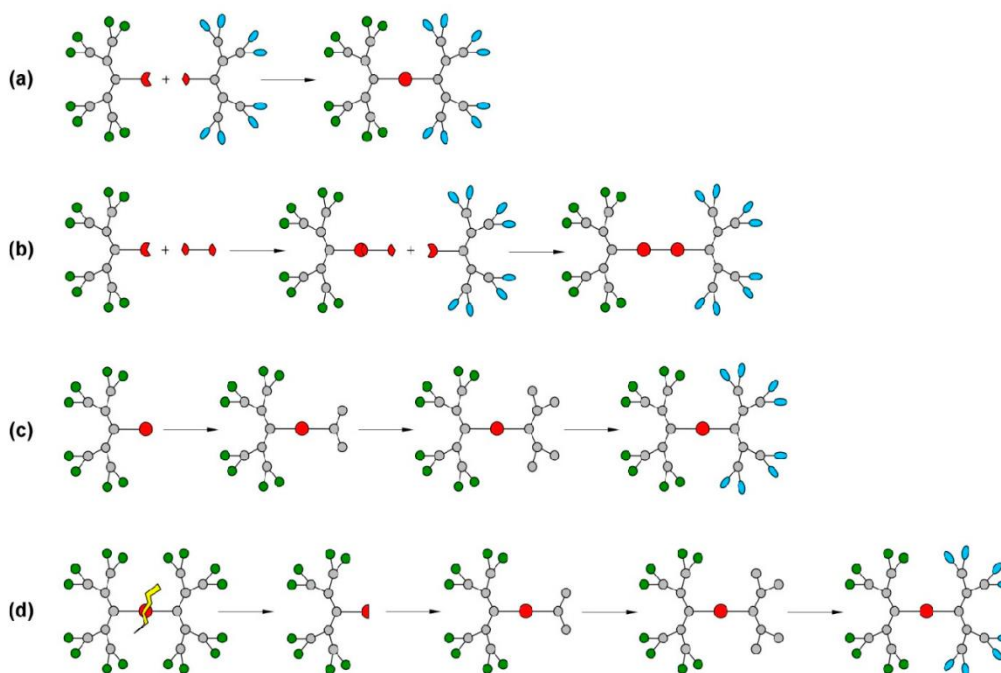


Рисунок 1. Методы синтеза Янус-дендримеров.

Метод «А» демонстрирует самый простой метод синтеза, когда в реакцию вступают два разных дендрона с одинаковой функциональностью ядра. Метод «Б» заключается в контролируемом присоединении как минимум дифункционального ядра сначала к одному дендрону, а затем к другому. Метод «С» предполагает формирование второй части янус дендримера от ядра первого денедрона, т.е. сочетания ковергентного и дивергентного подходов к синтезу. В 2020 году появился новый, оригинальный подход, который состоит из 2 этапов: на первом, осуществляется синтез классического симметричного дендримера, а затем происходит расщепление его структуры с получением монодендрона, в фокальной точке которого, затем, выращивается второй дендрон по схеме «С».

Уникальная архитектура амфифильных Янус-дендримеров представляет интерес для широкого спектра биомедицинских применений (рис. 2).

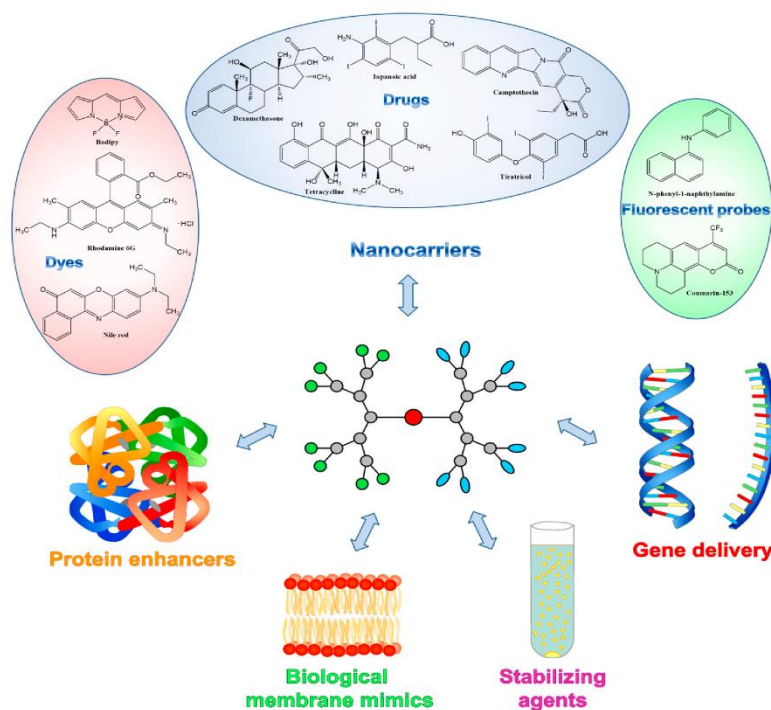


Рисунок 2. Области применения Янус-дендримеров.

Их особые свойства, такие как контролируемый размер, определенное количество периферийных групп, наличие внутренних полостей, стабильность образующихся дендримеросом и биосовместимость, открывают возможность применений этих удивительных молекул в фармацевтике, нанотехнологиях и биомедицине. Амфифильные Янус дендримеры оказались эффективными в качестве стабилизирующих агентов для суспензий лекарственных средств, наночастиц серебра и золота. Также они могут действовать, как имитаторы биологических мембран, позволяя прояснить некоторые клеточные процессы, происходящие в живых клетках. Тем не менее, их основное применение - это наноносители, причем возможна инкапсуляция как малых молекул, таких как красители, лекарственные препараты, так и макромолекул, таких как белки и нуклеиновые кислоты, которые являются перспективными в качестве терапии различных заболеваний. Таким образом, дендримерсомы работают, как многофункциональные оболочки для различных препаратов, способствуя солюбилизации, биодоступности лекарств и их таргетированию.

Стоит отметить, что несмотря на многообразие различных по структуре Янус-дендримеров, анализ литературы показывает практически полное отсутствие работ, посвященных кремнийорганическим Янус-дендримерам. Поэтому, работы, связанные с синтезом и исследованием свойств кремнийорганических Янус-дендримеров являются актуальными.

Исходя из изложенного выше, можно сформулировать цель работы - получение ряда амфифильных карбосилановых Янус-дендримеров и изучение их самоорганизации; и задачи исследования:

1. Разработка синтетического подхода к получению гидрофильных и гидрофобных монодендронов.
2. Синтез аллил-функциональных монодендронов различных генераций на основе аллилхлорида и лимонена.
3. Синтез гидрофильного модификатора на основе метилового эфира триэтиленгликоля.
4. Получение гидрофильных и гидрофобных монодендронов.
5. Соединение монодендронов с образованием амфифильных Янус-дендримеров.
6. Изучение закономерностей по типу «структура-свойство» полученных Янус-дендримеров и выявление факторов, влияющих на процессы самосборки макромолекул в растворе.

Для получения гидрофильной части Янус-дендримера, на первом этапе, было необходимо синтезировать аллилфункциональные карбосилановые монодендроны. Для этого, в качестве разветвляющего центра, был взят аллилхлорид. Последовательностью реакций гидросилирования и Гриньяра были получены аллилфункциональные дендроны различных генераций (схема 1).

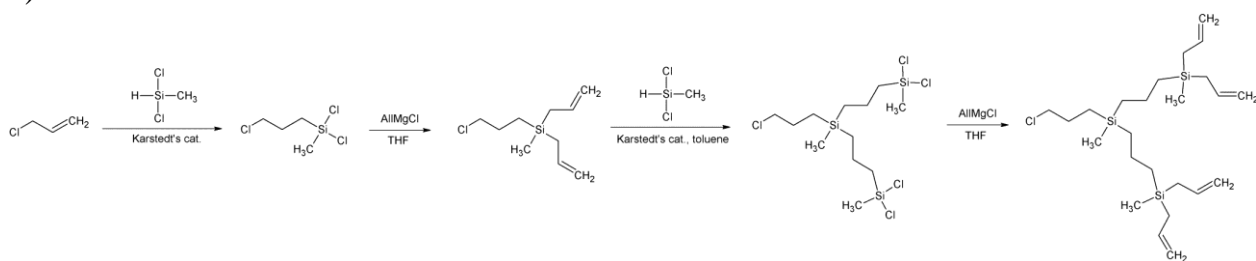


Схема 1. Получение аллилфункциональных дендронов на основе аллилхлорида.

Приведенные данные ЯМР спектроскопии (рис. 3) и ГПХ хроматографии (рис. 4) свидетельствуют о высокой чистоте получаемых продуктов.

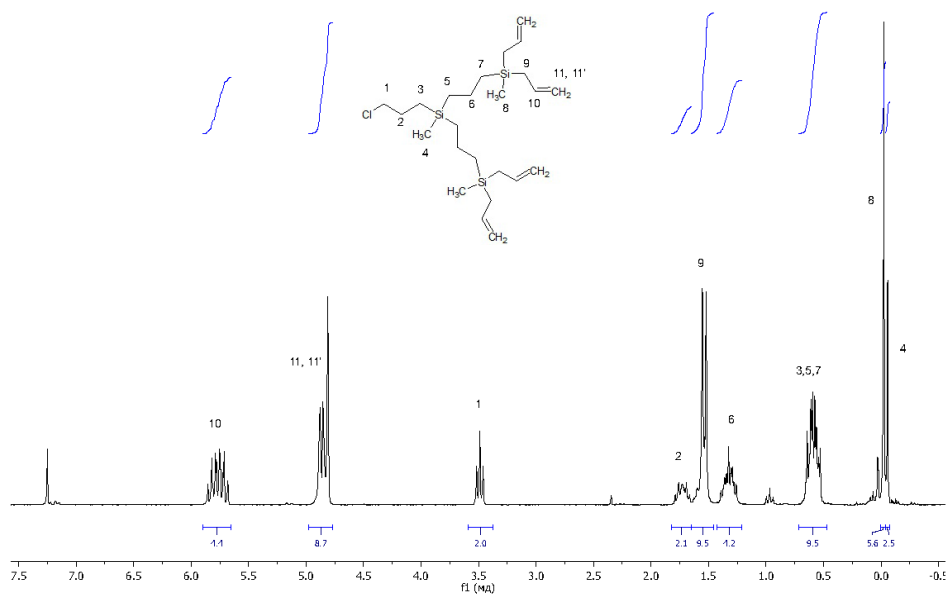


Рисунок 3. ^1H ЯМР спектр аллилфункционального монодендрона.

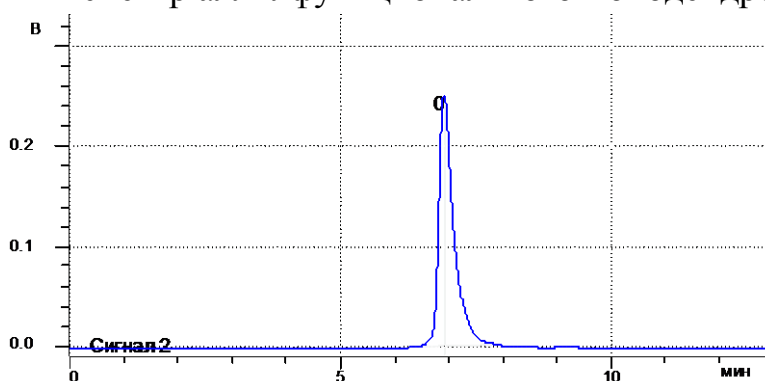


Рисунок 4. ГПХ-хроматограмма аллилфункционального монодендрона.

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

Для этого, на первом этапе было получено тозилатное производное метилового эфира триэтиленгликоля (схема 2), которое затем было введено в реакцию с тиомочевинной с образованием соответствующей тиурониевой соли, которая на следующем этапе была переведена в свободный тиол (схема 3).

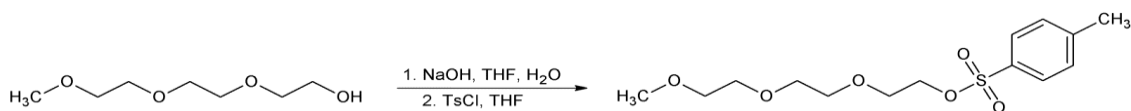


Схема 2. Получение тозилатного производного метилового эфира триэтиленгликоля.

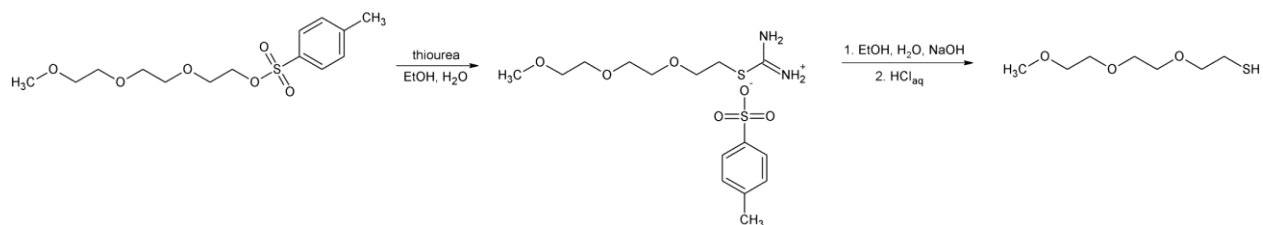


Схема 3. Получение меркапто-функционализированного метилового эфира триэтиленгликоля.

Приведенные данные ЯМР спектроскопии (рис. 5) и ГЖХ хроматографии (рис. 6) свидетельствуют о высокой чистоте получаемого продукта.

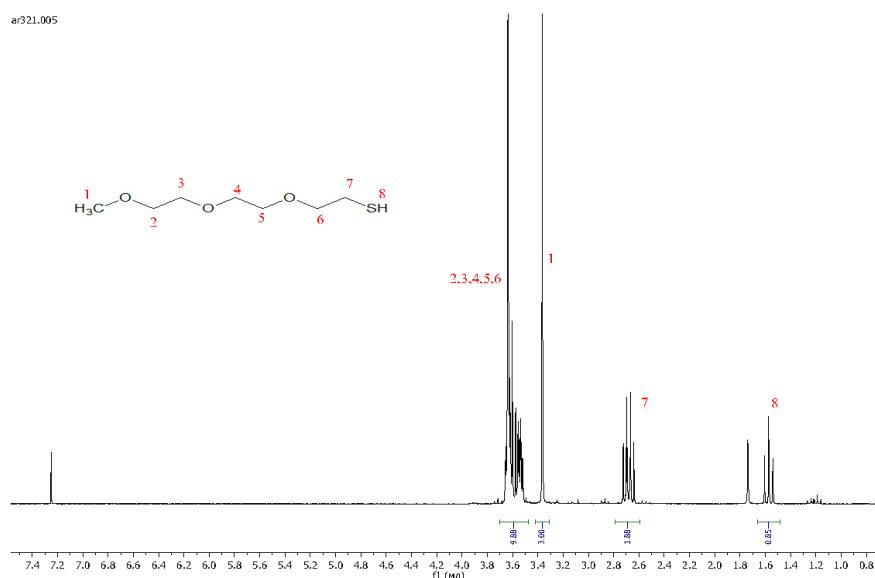


Рисунок 5. ¹H ЯМР спектр меркапто-функционализированного метилового эфира триэтиленгликоля.

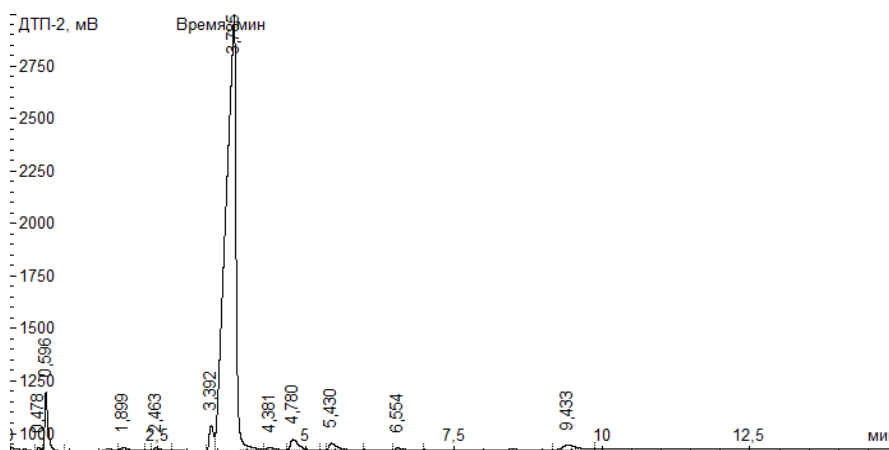


Рисунок 6. ГЖХ-хроматограмма меркапто-функционализированного метилового эфира триэтиленгликоля.

После чего, полученный меркапто-функционализованный триэтиленгликоль, посредством реакции гидротииолирования, был введен в структуру монодендронов (схема 4).

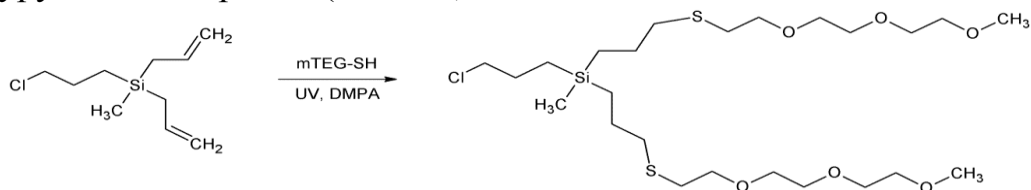


Схема 4. Получение хлорпропильного гидрофильного монодендрона.

Как можно видеть из приведенного ^1H ЯМР спектра (рис. 7) реакция гидротииолирования прошла полностью, сигналы от аллильных групп отсутствуют (5.77 и 4.85 м.д.).

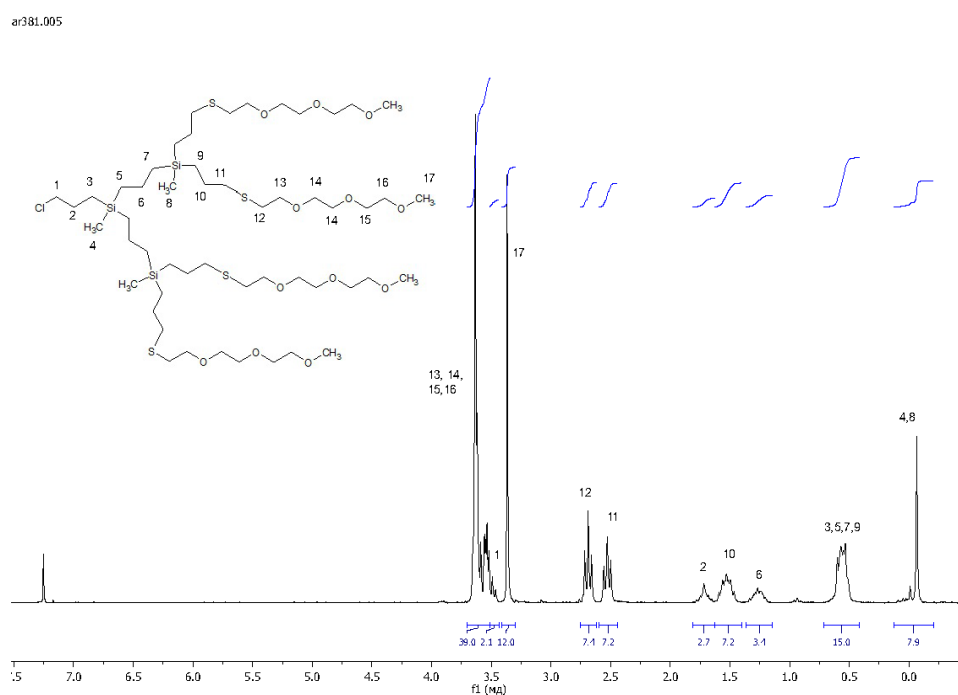


Рисунок 7. ^1H ЯМР спектр хлорпропильного гидрофильного монодендрона.



Рисунок 8. ГПХ-хроматограммы хлорпропильных гидрофильных монодендронов.

На следующем этапе, с целью получения азид-функциональных гидрофильных монодендронов, была проведена реакция замещения хлорпропильной группы на азидопропильную (схема 5).

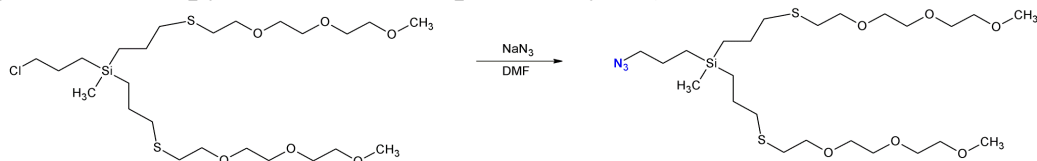


Схема 5. Получение азидопропильного гидрофильного монодендрона.

На приведенном ^1H ЯМР спектре (рис. 9) можно наблюдать характерное для прохождения данной реакции смещения триплета в область сильного поля.

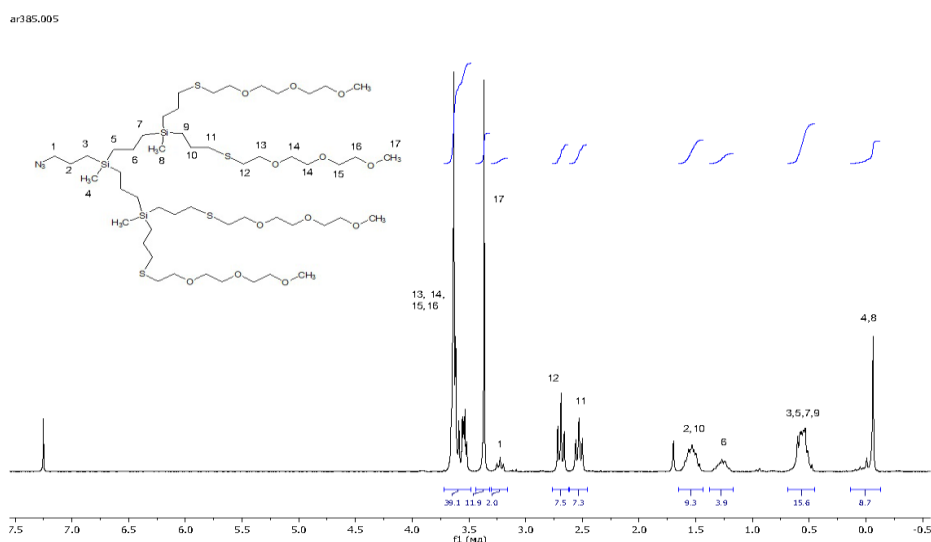


Рисунок 9. ^1H ЯМР спектр азидопропильного гидрофильного монодендрона.

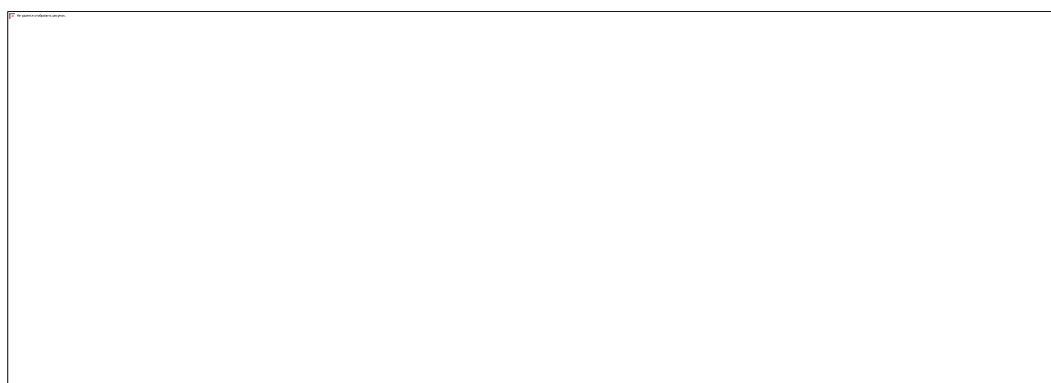


Рисунок 10. ГПХ-хроматограммы азидопропильных гидрофильных монодендронов.

Для получения гидрофобных дендронов, была применена абсолютно такая же схема синтеза, но в качестве разветвляющего центра, дендрона 0-ой генерации, был взят природный терпен, лимонен. Последовательностью реакций гидросилирования и Гриньяра, были получены аллил-

функциональные дендроны различных генераций (схема 6). Причем, стоит отметить, что циклогексеновая двойная связь не участвует в реакции гидросилирования. Следовательно, ее можно использовать в качестве скрытой функции для дальнейшего соединения двух дендронов.

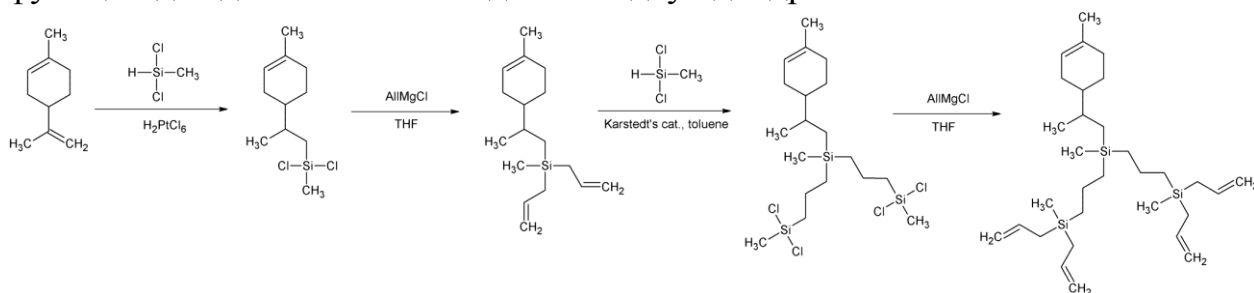


Схема 6. Получение аллилфункциональных монодендронов на основе лимонена.

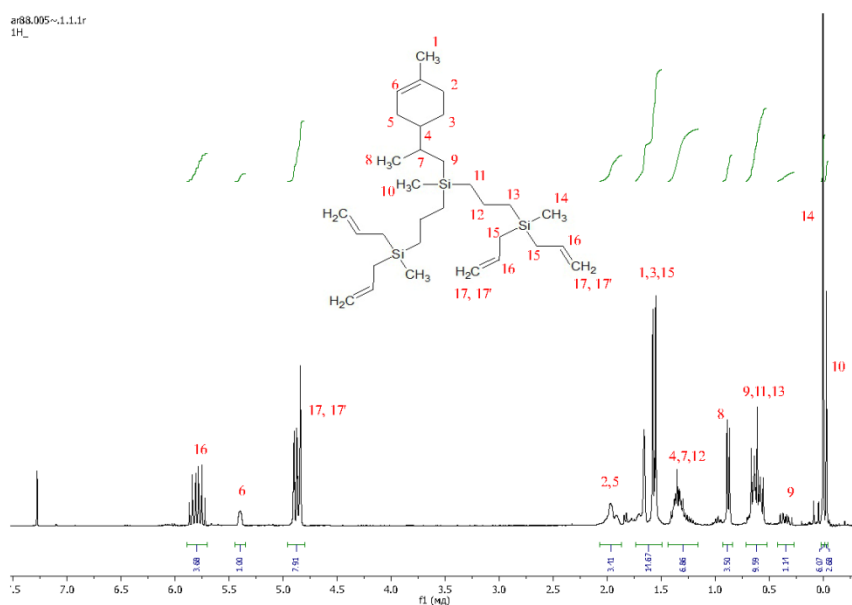


Рисунок 11. ¹H ЯМР спектр аллилфункционального монодендрона.

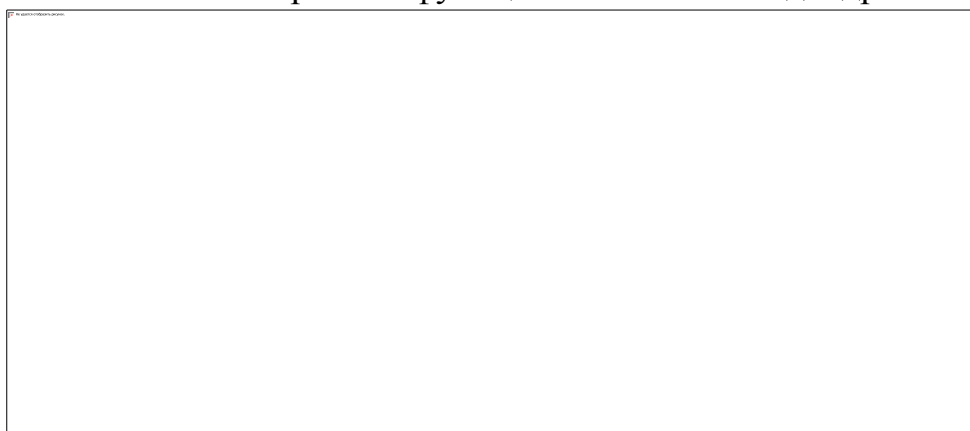


Рисунок 12. ГПХ-хроматограммы аллилфункциональных монодендронов.

С целью создания карбосилановых, гидрофобных блоков, промежуточные в данной реакции соединения – хлорсиланы были введены в реакцию с бутиллитием (схема 7). Приведенные данные ЯМР спектроскопии (рис. 13) и ГПХ хроматографии (рис. 14) свидетельствуют о высокой чистоте получаемого продукта.

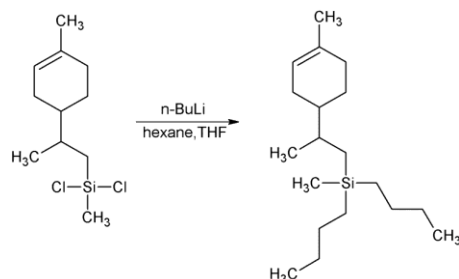


Схема 7. Получение карбосиланового монодендрона на основе лимонена.

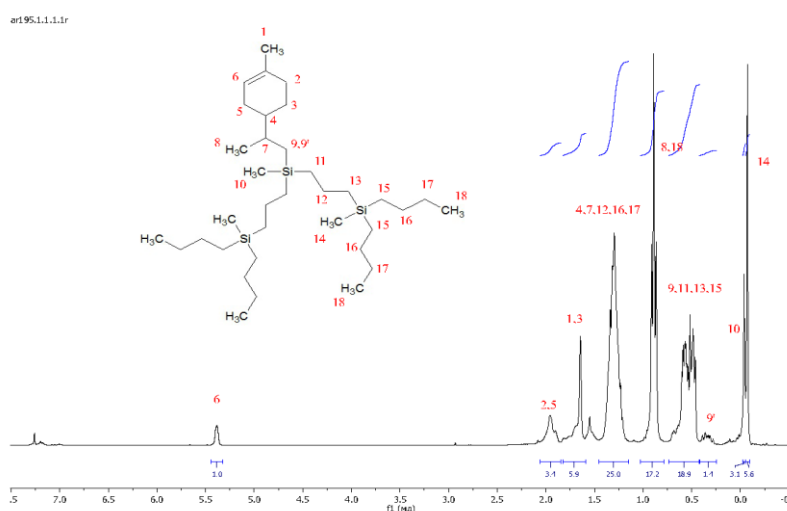


Рисунок 13. ^1H ЯМР спектр карбосиланового монодендрона на основе лимонена.

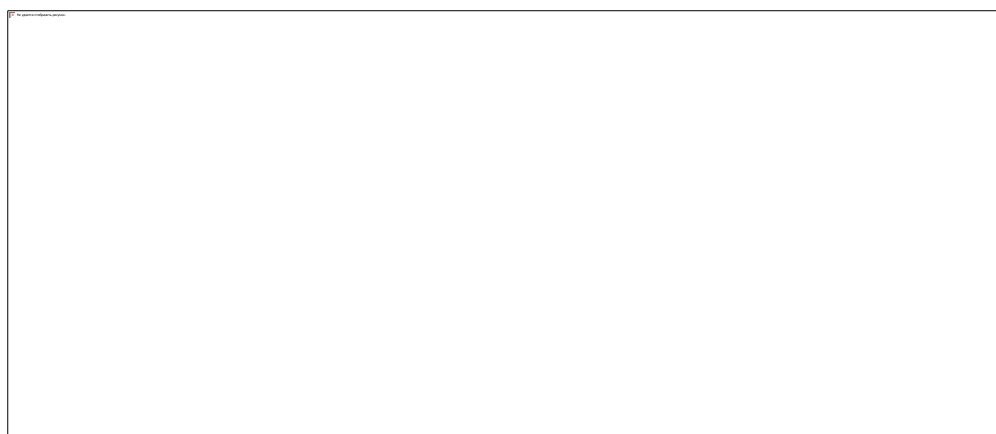


Рисунок 14. ГПХ-хроматограммы карбосилановых монодендронов на основе лимонена.

На следующем этапе было необходимо функционализировать скрытую функцию в структуре монодендронов – циклогексеновую двойную связь. Для этого, на первом этапе, была проведена реакция эпексидирования (схема 8).

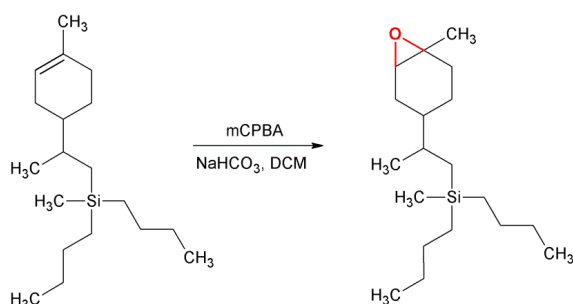


Схема 8. Получение эпокси-производного карбосиланового монодендрона на основе лимонена.

Приведенные данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии свидетельствуют об образовании в ходе реакции экзо- и эндо-изомеров в соотношении 1:1 (рис. 15,16).

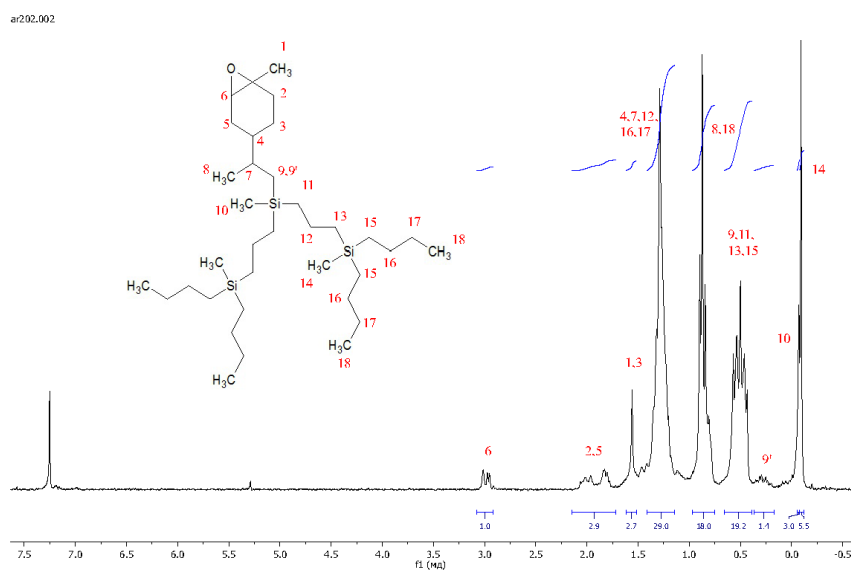


Рисунок 15. ^1H ЯМР спектр эпокси-производного карбосиланового монодендрона на основе лимонена.

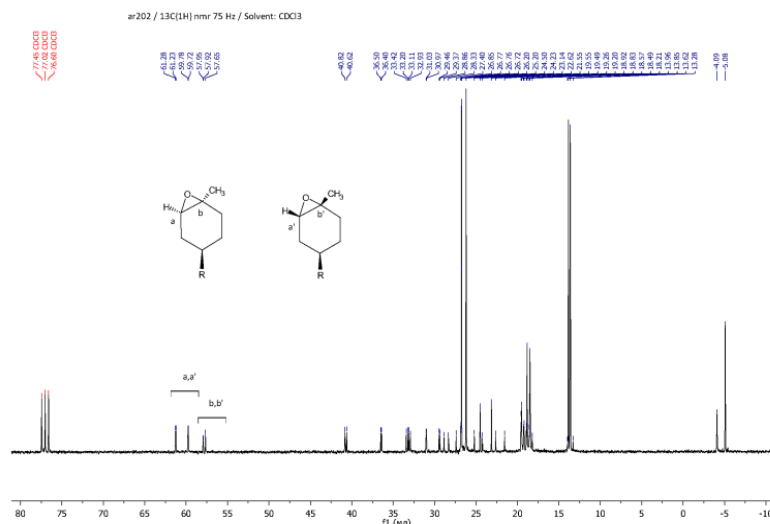


Рисунок 16. ^{13}C ЯМР спектр эпокси-производного карбосиланового монодендрона на основе лимонена.



Рисунок 17. ГПХ-хроматограммы эпокси-производных карбосилановых монодендронов на основе лимонена

Затем, полученные эпокси-функциональные монодендроны были введены в реакцию с пропаргиловой кислотой (схема 9).

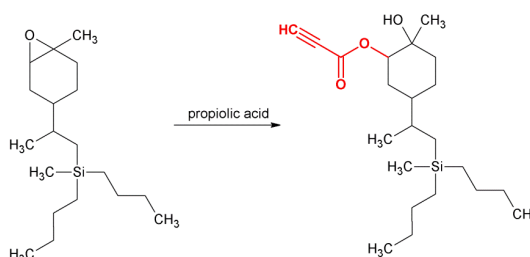


Схема 9. Получение пропаргилатного производного карбосиланового монодендрона на основе лимонена.

В ходе данной реакции образовались 2 региоизомера, о чем свидетельствуют данные ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии (рис. 18,19).

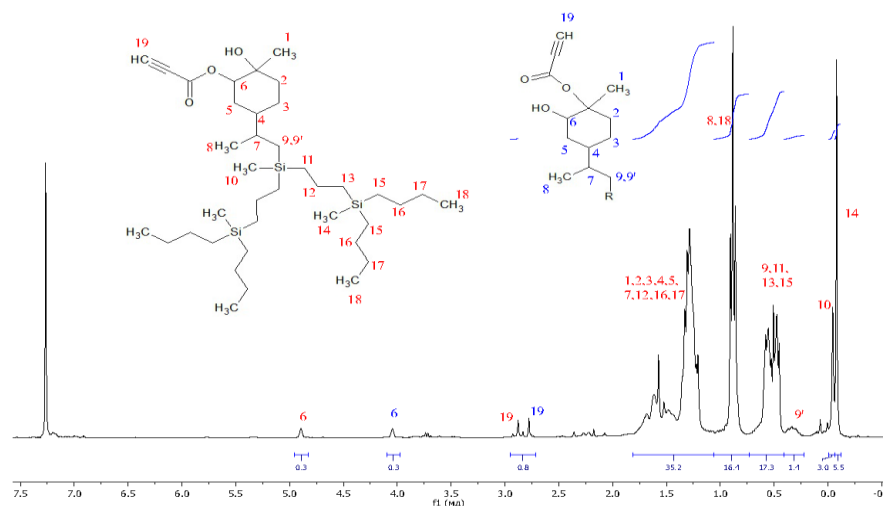


Рисунок 18. ^1H ЯМР спектр пропаргилатного производного карбосиланового монодендрона на основе лимонена.

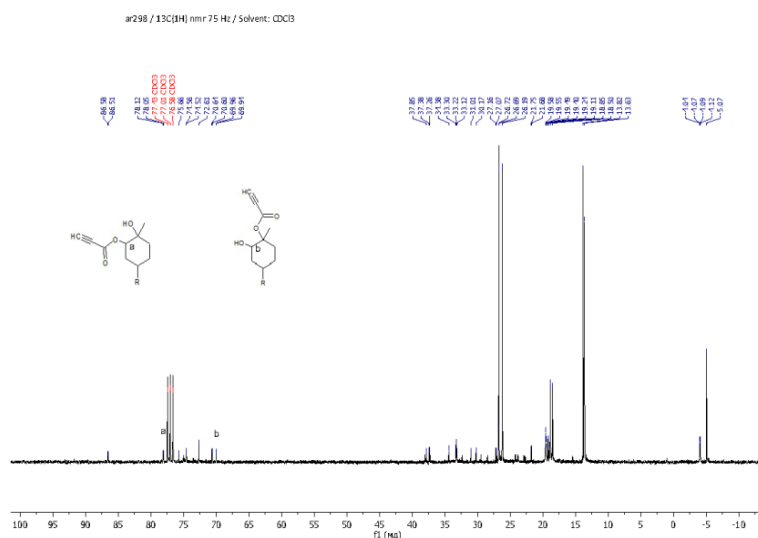


Рисунок 19. ^{13}C ЯМР спектр пропаргилатного производного карбосиланового монодендрона на основе лимонена.

На завершающем этапе работы, посредством реакции азид-алкинового циклоприсоединения, была проведена реакция между полученными ранее гидрофильными и гидрофобными монодендронами. Данную реакцию проводили в каталитическом варианте, в присутствии иодида меди (I) (схема 10).

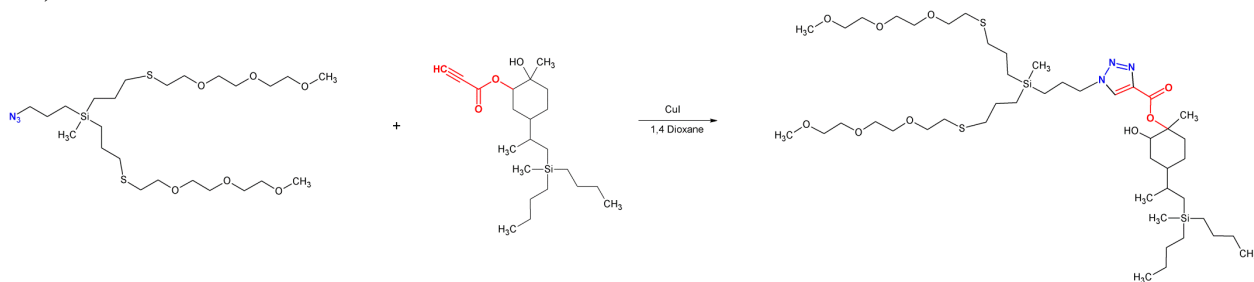


Схема 10. Получение Янус-дендримера.

Приведенные данные ЯМР спектроскопии (рис. 20) и ГПХ хроматографии (рис. 21) свидетельствуют о высокой чистоте получаемых продуктов.

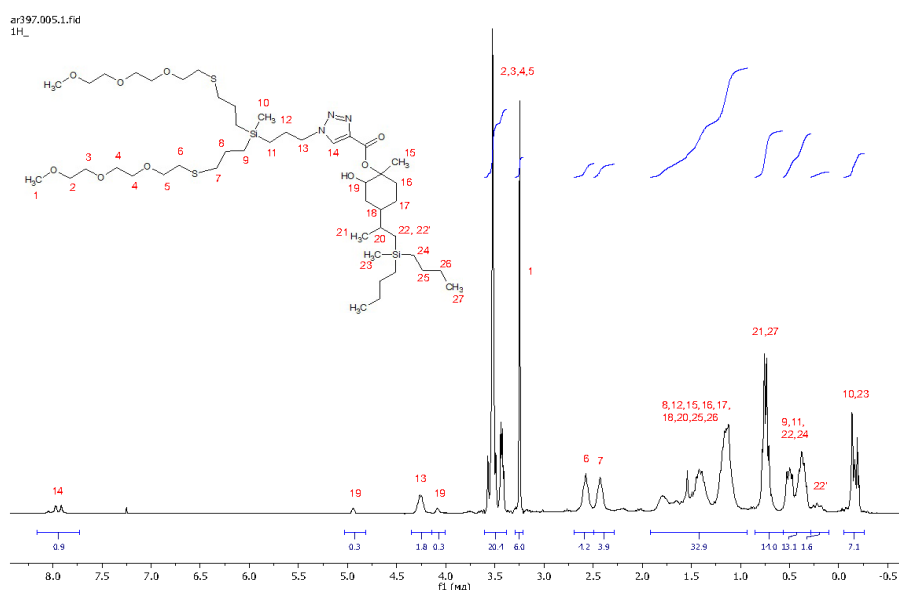


Рисунок 20. ¹H ЯМР спектр Янус-дендримера.

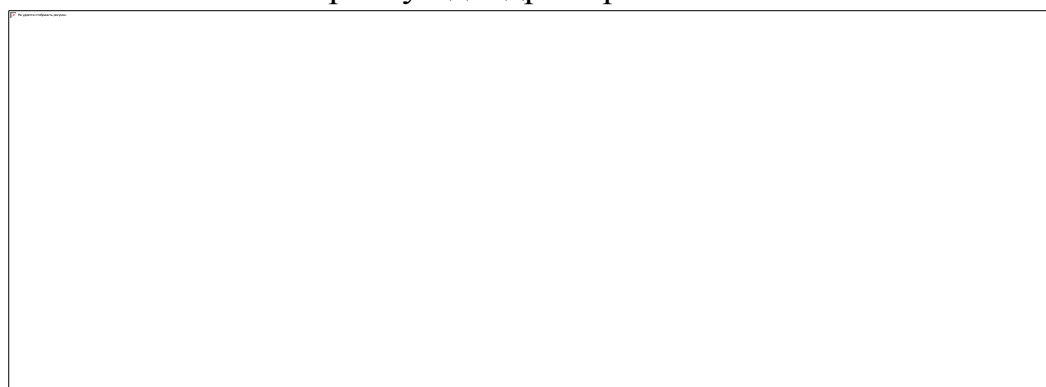


Рисунок 21. ГПХ-хроматограммы Янус-дендримеров.

Таким образом, в ходе работы была получена библиотека Янус-дендримеров (рис.22)

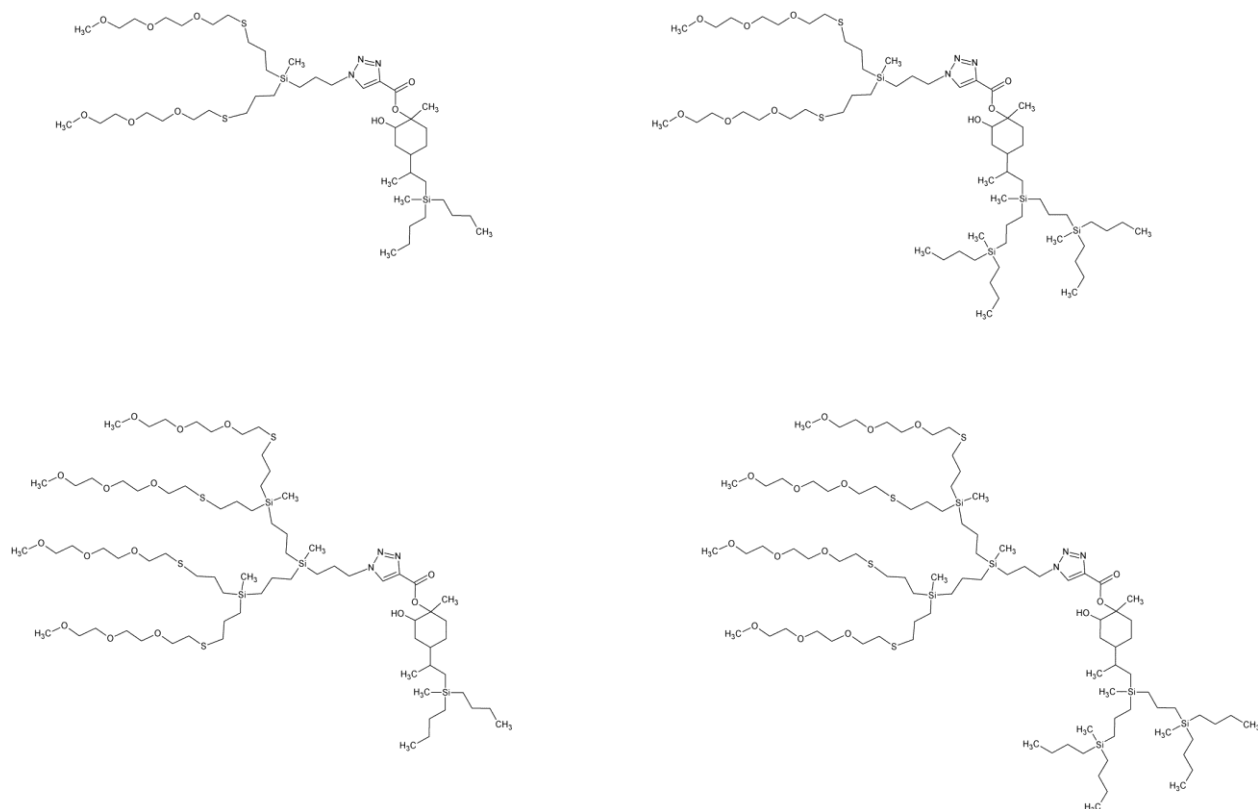


Рисунок 22. Полученная библиотека Янус-дендримеров.

Исходя из изложенного выше, можно сделать следующие выводы по проделанной работе:

1. Синтезирован ряд карбосилановых гидрофобных и гидрофильных монодендронов, на их основе получена библиотека амфифильных Янус-дендримеров.
2. На основе аллилхлорида и лимонена получены и охарактеризованы аллилфункциональные монодендроны различных генераций.
3. Получен и охарактеризован гидрофильный модификатор на основе метилового эфира триэтиленгликоля.
4. Синтезированы гидрофильные и гидрофобные монодендроны.
5. Посредством реакции азид-алкинового циклоприсоединения получена библиотека Янус-дендримеров.