

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034485**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.12

(21) Номер заявки
201900152

(22) Дата подачи заявки
2018.09.19

(51) Int. Cl. **B82B 1/00** (2006.01)
B82Y 40/00 (2006.01)
C08G 61/10 (2006.01)
C08F 220/56 (2006.01)

(54) ОРГАНИЧЕСКАЯ НАНОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

(43) **2020.02.11**

(96) **2018000114 (RU) 2018.09.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АВETИCOB BЛAДИК
АВАНЕСОВИЧ; ИЛИЕВ РОМАН
ЛАЗИРОВИЧ (RU)**

(72) Изобретатель:
**Аветисов Владик Аванесович,
Астахов Алексей Миканлович, Илиев
Роман Лазирович, Пергушов Дмитрий
Владимирович (RU)**

(74) Представитель:
Клейман А.М. (RU)

(56) STAERK Hubert et al., Temperature Study of the Magnetic Field Effect in Photogene-rated Flexibly Linked Radical Ion Pairs. Influence of the Stochastically Modulated Exchange Interaction. J. Phys. Chem., 1991, Vol. 95, № 5, pp. 1906-1917, с. 1914, таблица II

THANH Nguyen T.K. et al., Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications: Synthesis, Characterization and Uses. Taylor & Francis: New York, 18.12.2007, pp. 1-10

(57) Изобретение относится к области нанотехнологий, более конкретно к органическим наномолекулярным функциональным системам, способным захватывать наномолекулярные объекты в ответ на контролируемое внешнее воздействие. Предложена органическая наномолекулярная функциональная система, содержащая пару олигомерных фрагментов и осуществляющий изменение их положения силовой блок. В качестве пары олигомерных фрагментов берут пару олигомерных полифениленовых фрагментов длиной 10-40 мономерных звеньев, соединенных с одного конца олигомерной цепью полиоксиэтилена длиной в 3-5 звеньев с возможностью перемещения двух других свободных концов относительно друг друга подобно механическим рычагам клещевого типа, а силовой блок представляет собой олигомерный фрагмент длиной 3-10 нм, осуществляющий в ответ на изменения внешних условий, например pH и/или температуры, переход из вытянутой конформации в компактную V- или U-образную с передачей усилия на свободные концы олигомерных фрагментов для их перемещения и механического захвата ими наночастицы. Использование коротких олигомеров в качестве силовых блоков (двигателей) в органических наномолекулярных функциональных системах создает ранее отсутствовавшие возможности для реального конструирования функциональных наносистем предельно малых размеров, способных контролируемым образом оперировать на молекулярном уровне, например, в медицине, причем в тех областях, где использование известных систем невозможно.

034485 B1

034485 B1

Изобретение относится к области нанотехнологий, более конкретно к органическим наномолекулярным функциональным системам, способным захватывать наномолекулярные объекты в ответ на контролируемое внешнее воздействие.

Известны органические наномолекулярные функциональные системы, содержащие олигомерные фрагменты, способные захватывать наномолекулярные объекты в ответ на контролируемое внешнее воздействие (Molecular Machines in Biology. Ed. J. Frank. Cambridge University Press: Cambridge, 2011. Аветисов В.А., Иванов В.А., Мешков Д.А., Нечаев С.К. Фрактальная глобула как молекулярная машина. Письма в ЖЭТФ, 2013, т. 98, вып.4, с.270-274).

Наиболее близким аналогом заявленного изобретения является органическая наномолекулярная функциональная система, содержащая пару олигомерных фрагментов и осуществляющий изменение их положения олигомерный фрагмент (Dekker Encyclopedia of nanoscience and nanotechnology. Edited by Schwarz J. A., Contescu C., Putyera K. CRC Press, 2004, 4200 p.)

Эта система содержит нанокапсулы, способные захватывать материальные субстанции, применяемые, в частности, для введения инкапсулированных биологически активных веществ или транспорта металлических наночастиц для термального разрушения клеток.

Недостатками известных из уровня техники органических наномолекулярных функциональных систем, включая и наиболее близкий аналог изобретения, являются их относительно большие размеры (50-100 нм), затрудняющие захват химических субстанций и частиц размером 1-10 нм, а также отсутствие функционального элемента, сопоставимого с устройствами столь малого размера, позволяющего развивать требуемые для захвата наночастиц усилия.

Настоящее изобретение направлено на преодоление трудностей, известных из предшествующего уровня техники, и создание новой полнофункциональной органической наномолекулярной системы механического захвата клещевого типа размером менее 20 нм, способной контролируемым образом механически захватывать объекты размером менее 10 нм.

Указанная задача решается тем, что органическая наномолекулярная функциональная система, содержащая пару олигомерных фрагментов и осуществляющий изменение их положения олигомерный фрагмент, в качестве пары олигомерных фрагментов содержит пару олигомерных полифениленовых фрагментов длиной 10-40 мономерных звеньев, соединенных с одного конца олигомерной цепью полиоксизтилена длиной в 3-5 звеньев, с возможностью перемещения двух других свободных концов относительно друг друга, а с другого конца - олигомерным фрагментом, осуществляющим изменение их положения, который представляет собой N-изопропил-акриламид или N-изопропил-метилакриламид из 20-50 мономерных звеньев синдиотактической, атактической, или изотактической конфигурации длиной 3-10 нм, осуществляющий в ответ на изменения pH и/или температуры переход из вытянутой конформации в компактную V- или U-образную с передачей усилия на свободные концы олигомерных фрагментов для их перемещения и механического захвата ими наночастицы.

Принципиально новым элементом заявленной органической наномолекулярной функциональной системы механического захвата клещевого типа является силовой блок (двигатель), а именно олигомерный фрагмент N-изопропил-акриламида или N-изопропил-метил-акриламида длиной 20-40 звеньев синдиотактической или атактической конфигурации либо длиной 20-40 звеньев изотактической конфигурации, демонстрирующий переход из вытянутой "стержнеобразной" конформации в компактную "V-образную" конформацию в интервале 280-320 К. Хотя физико-химические свойства N-изопропил-акриламида или N-изопропил-метил-акриламида достаточно хорошо известны, уникальные физические свойства их коротких олигомерных фрагментов оставались без внимания. В действительности короткие олигомерные фрагменты N-изопропил-акриламида или N-изопропил-метил-акриламида одновременно удовлетворяют двум требованиям, необходимым для конструирования двигателей нанометрового масштаба - конформационной бистабильности, т.е. существованию двух хорошо разделенных конформационных состояний, которые реализует олигомерный фрагмент в тех или иных внешних условиях и одновременно с этим конформационной лабильности, обеспечивающей переход из одного конформационного состояния в другое с способностью совершать полезную механическую работу при перемещениях концов олигомера на расстояния порядка нанометра и более. Олигомеры нанометрового масштаба с такими физическими характеристиками позволяют конструировать наномеханические функциональные системы, размеры которых кратно меньше существующих аналогов.

Полифениленовые олигомеры можно синтезировать методом поликонденсации соответствующих мономеров, содержащих два атома брома в пара-положении друг к другу (Wittmeyer P., Traser S., Sander R., Sondergeld K.B., Ungefiig A., Weiss R., Rehahn M, Toward Truly Water-Soluble Rodlike Polyelectrolytes: Synthesis of Poly(para-phenylenes) Wrapped in Ethylene Oxide and Amino Side Groups. Macromolecular Chemistry and Physics (2016) 217,1473-1487).

При этом степень полимеризации полифениленовых олигомеров, полученных методом поликонденсации, находится в требуемом диапазоне 10-40 мономерных звеньев (Wittmeyer P., Traser S., Sondergeld K.B., Rehahn M, Toward Truly Water-Soluble Rodlike Polyelectrolytes: Protonation-Deprotonation Rquilibria in Aqueous Solutions of Poly(para-phenylenes) Wrapped in Ethylene Oxide and Amino Side Groups. Macromolecular Chemistry and Physics (2016) 217, 2431-2441.

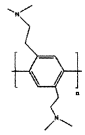
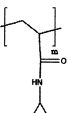
При необходимости узкое молекулярно-массовое распределение с той же средней степенью полимеризации можно получить фракционированием с последующим синтезированием полиизопропилакриламида (Xia Y., Yin X., Burke N., A.D., Stoeber H.D.H. Thermal Response of Narrow-Disperse Poly(N-isopropylacrylamide) Prepared by Atom Transfer Radical Polymerisation. *Macromolecules* (2005) 38, 5937-594).

При этом один из атомов брома может быть использован для проведения контролируемой радикальной полимеризации изопропилакриламида, а захват второго конца полифениленового олигомера может быть осуществлен путем его реакции с вторичным амином (Guram A.S., Buchwald S.L. Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes. *Journal of the American Chemical Society* (1994) 116, 7901, 7902).

Процессы контролируемой радикальной полимеризации часто называют "псевдоживыми", так как реакции обрыва цепи тут сведены к минимуму, и молекулярный вес получаемого полимера прямо пропорционален конверсии в реакции полимеризации. В результате весь мономерный реагент, введенный в реакционный объем, может включаться в состав образующего полимера, цепи которого растут равномерно, и степень полимеризации полимера определяется только конверсией. Для полиизопропилакриламидов, синтезируемых методом контролируемой радикальной полимеризации, коэффициенты полидисперсности составляют 1.1-1.5, что позволяет контролировать длину образующихся олигомеров с точностью до 2-5 мономерных звеньев.

Сшивка двух полифениленовых олигомерных фрагментов с олигомерным фрагментом полиизопропилакриламида, играющим роль силового блока в устройстве, осуществляется реакцией сочетания по Ульману в присутствии меди (Hassan J., Sevignon M., Cozzi C., Schulz E., Lemaire M. Aryl-Aryl Bond Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chemical Reviews* (2002) 102, 1359-1470).

На выходе такой реакции на концах триблок-сополимера олигофенилен-олигоизопропилакриламид-олигофенилен будут находиться третичные аминогруппы, которые можно использовать для окончательной сборки наноразмерного устройства механического захвата путем топологического замыкания триблок-сополимера в результате соединения олигофениленовых фрагментов друг с другом. Химические соединения для соответствующих элементов указаны в таблице.

Номер элемента на рис. 1	тип полимера	число звеньев
1-2	 полифенилен	n=10
3	 полиоксистилен	n=3
4	 поли-N-изопропилакриламид	n=30

Усилие на концах рычагов механического захвата клещевого типа измеряется с помощью атомно-силового метода, основанного на атомно-силовой микроскопии, позволяющей определять силовые характеристики единичной органической системы при захвате ею наночастицы. В настоящее время это вполне стандартный и широко используемый метод экспериментального определения силовых характеристик, развиваемых единичными органическими наномолекулярными системами различных конструкций (см. K.C. Neuman, A. Nagy, Single-molecule force spectroscopy: optical tweezers, magnetic tweezers and atomic force microscopy. *Nature Methods*, 2008, 5, 491-505).

Экспериментальное подтверждение химической структуры заявленной органической наномолекулярной функциональной системы получено стандартными методами ЯМР-спектроскопия, применяемыми для определения химического состава и молекулярно-массовых характеристик полимеров (см. H.W. Spiess. The Importance of NMR Spectroscopy to Macromolecular Science. *Macromolecules* 2017, 50, 5, 1761-1777).

Способность предлагаемой органической системы к механическому захвату наночастиц подтверждается результатами полноатомного компьютерного моделирования предложенной органической системы в водном растворителе.

На чертеже 1a схематично показана система, в которой олигомерный полифениленовый фрагмент в положении вытянутой конформации.

На чертеже 1b та же система, в которой олигомерный полифениленовый фрагмент "сжат" в компактную конформацию.

Изобретение поясняется далее более подробно на конкретных примерах его осуществления.

Пример 1.

Рычаги 1 и 2 органической наномолекулярной функциональной системы механического захвата клещевого типа (чертеж 1a и 1b) выполнены из полифенилена длиной 10-мономерных звеньев, модифицированных короткими алифатическими цепями с аминогруппами на конце. Связующее звено 3 выполнено из цепи полиоксиэтилена длиной в 3 звена. Силовой блок 4 (двигатель) в данном конкретном случае выполнен из олигомерной цепи N-изопропилакриламида синдиотактической конфигурации длиной в 30 мономерных звеньев. В водном растворе использованный олигомер N-изопропилакриламида имеет вытянутую конформацию при 290 К (чертеж 1a) и компактную конформацию при 320 К (чертеж 1b). При изменении температуры от 290 до 320 К олигомерный фрагмент N-изопропилакриламида "сжимается" в компактную "V-образную" конформацию, развивая усилие на концах рычагов механического захвата клещевого типа в 400 пН, что достаточно, для захвата частицы размером до 5 нм. При снижении температуры конструкция возвращается к исходной конфигурации, отпуская захваченную частицу.

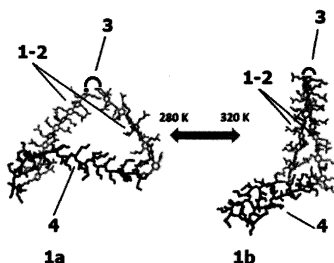
Пример 2.

В той же органической наномолекулярной функциональной системе, описанной в примере 1, для захвата частиц большего размера используют более длинные рычаги 1 и 2 клещевого устройства, например до 30 фениленовых мономерных звеньев, с силовым блоком 4 из N-изопропилметилакриламида. При изменении температуры от 290 до 320 К или pH в интервале от 6,5 до 7,5 олигомерный фрагмент N-изопропил метилакриламида обратимо "сжимается" в компактную "U-образную" конформацию, развивая усилие на концах рычагов механического захвата клещевого типа в 500 пН, что достаточно для захвата частицы размером до 10 нм.

Использование коротких олигомеров в качестве силовых блоков (двигателей) в органических наномолекулярных функциональных системах создает ранее отсутствовавшие возможности для реального конструирования функциональных наносистем предельно малых размеров, способных контролируемым образом оперировать на молекулярном уровне. В частности, использование олигомера N-изопропилакриламида или N-изопропилметилакриламида в качестве силового блока (двигателя) наноразмерного механического захвата клещевого типа позволяет достичь размеров в несколько нанометров для устройств этого типа с возможностью инжектирования захваченного материала через каналы размером 20-30 нм, что позволяет использовать предложенную наномолекулярную систему в медицине (см. Yamaan Saadeh, B.S. and Dinesh Vyas, M.D. American Journal of Robotic Surgery. 2014, 1(1), 4-11), причем в тех областях, где использование известных систем невозможно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Органическая наномолекулярная функциональная система, содержащая пару олигомерных фрагментов и осуществляющий изменение их положения олигомерный фрагмент, отличающаяся тем, что в качестве пары олигомерных фрагментов она содержит пару олигомерных полифениленовых фрагментов длиной 10-40 мономерных звеньев, соединенных с одного конца олигомерной цепью полиоксиэтилена длиной в 3-5 звеньев с возможностью перемещения двух других свободных концов относительно друг друга, а с другого конца - олигомерным фрагментом, осуществляющим изменение их положения, который представляет собой N-изопропилакриламид или N-изопропилметилакриламид из 20-50 мономерных звеньев синдиотактической, атактической или изотактической конфигурации длиной 3-10 нм, осуществляющий в ответ на изменения pH и/или температуры переход из вытянутой конформации в компактную V- или U-образную с передачей усилия на свободные концы олигомерных фрагментов для их перемещения и механического захвата ими наночастицы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2