

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201900152** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.02.11

(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**

---

(96) 2018000114 (RU) 2018.09.19

(71) Заявитель:  
**АВETИCOB ВЛADИК  
АВАНЕСОВИЧ; ИЛИЕВ РОМАН  
ЛАЗИРОВИЧ (RU)**

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

(74) Представитель:  
**Клейман А.М. (RU)**

---

(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, соединённых 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 нанометров, 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 (движителей) в органических наномолекулярных функциональных системах создаёт ранее отсутствовавшие возможности для реального конструирования функциональных наносистем предельно малых размеров, способных контролируемым образом оперировать на молекулярном уровне, например, в медицине, причём в тех областях, где использование известных систем невозможно.

---

**A1**

**201900152**

**201900152**

**A1**

## ОРГАНИЧЕСКАЯ НАНОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

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 силовой блок.

(Dekker Encyclopédia 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 нанометров), затрудняющие захват химических субстанций и частиц размером 1-10 нанометров, 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 нанометров, способной контролируемым образом механически захватывать объекты размером менее 10 нанометров.

Указанная задача решается тем, что органическая наномолекулярная функциональная система, содержащая пару олигомерных фрагментов, и осуществляющий изменение их положения силовой блок, в качестве пары олигомерных фрагментов содержит пару олигомерных полифениленовых фрагментов длиной 10-40 мономерных звеньев, соединённых 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 нанометров, осуществляющий в ответ на изменения внешних условий, например, рН 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.

Предпочтительно в качестве силового блока использовать олигомерные фрагменты N-изопропил-акриламида и N-изопропил-метилакриламида длиной 20-50 звеньев синдиотактической или атактической конфигурации, или длиной 20-50 звеньев изотактической конфигурации.

Принципиально новым элементом заявленной органической наномолекулярной функциональной системы механического захвата клещевого типа является силовой блок (движитель), 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 свойствами 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 движителей 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., Ungefug 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 поли-изопропилакриламида. (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 осуществлён 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).

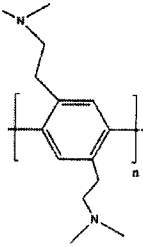
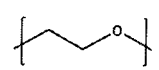
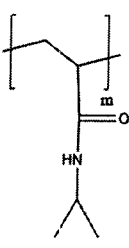
Процессы контролируемой радикальной полимеризации часто называют "псевдоживыми", так как реакции обрыва цепи тут сведены к минимуму и молекулярный вес получаемого полимера прямо пропорционален конверсии в реакции полимеризации. В результате, весь мономерный реагент, введенный в реакционный объем, может включаться в состав образующего полимера, цепи которого растут равномерно, и степень полимеризации полимера определяются 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 три-блок-сополимера олигофенилен-олигоизопропилакриламид-олигофенилен будут находиться третичные аминогруппы, которые можно использовать для окончательной сборки наноразмерного устройства механического захвата путем топологического замыкания три-блок-сополимера в результате соединения олигофениленовых фрагментов друг с другом. Химические соединения для соответствующих элементов указаны в таблице 1.

Таблица 1

Номер элемента на рис.1	тип полимера	число звеньев
1-2	 <p>полифенилен</p>	n=10
3	 <p>полиоксиэтилен</p>	n=3
4	 <p>поли-N-изопропилакриламид</p>	n=30

Усилие на концах рычагов механического захвата клещевого типа, измеряется с помощью атомно-силового метода.

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

На фиг. 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 (фиг. 1a и 1б), 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 (движитель), в данном конкретном случае, выполнен из олигомерной цепи N-изопропил-акриламида синдиотактической конфигурации длиной в 30 мономерных звеньев. В водном растворе, использованный олигомер N-изопропил-акриламида имеет вытянутую конформацию при 290 К (рис. 1a) и компактную конформацию при 320 К (рис 1б). При изменении температуры от 290 К до 320 К олигомерный фрагмент N-изопропил-акриламида "сжимается" в компактную "V-образную" конформацию, развивая усилие на концах рычагов механического захвата клещевого типа в 400 пиконьютонов, что достаточно, для захвата частицы размером до 5 нанометров. 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 бóльшего размера, используют более длинные рычаги 1 и 2 клещевого устройства, например, до 30 фениленовых мономерных звеньев, с силовым блоком 4 из N-изопропил-метил-акриламида. При изменении температуры от 290 К до 320 К или pH в интервале от 6,5 до 7,5 олигомерный фрагмент N-изопропил- метил-акриламида обратимо "сжимается" в компактную "U-образную" конформацию, развивая усилие на концах рычагов механического захвата

клещевого типа в 500 пиконьютонов, что достаточно, для захвата частицы размером до 10 нанометров.

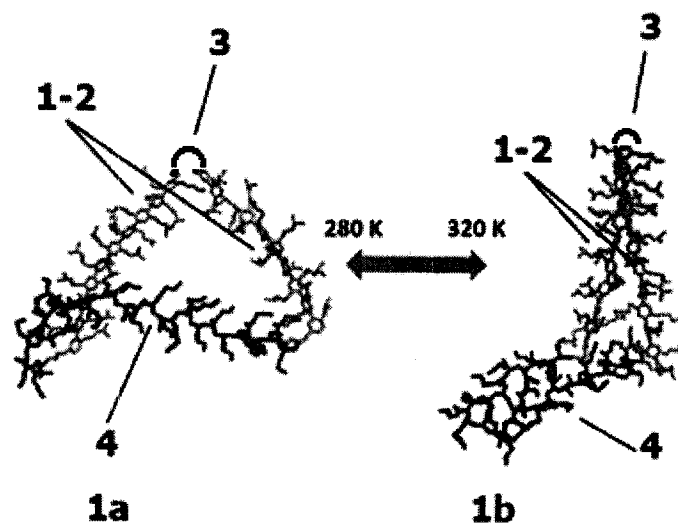
Использование коротких олигомеров в качестве силовых блоков (двигателей) в органических наномолекулярных функциональных системах создаёт ранее отсутствовавшие возможности для реального конструирования функциональных наносистем предельно малых размеров, способных контролируемым образом оперировать на молекулярном уровне. В частности, использование олигомера N-изопропил-акриламида или N-изопропил-метил-акриламида в качестве силового блока (двигателя) наноразмерного механического захвата клещевого типа позволяет достичь размеров в несколько нанометров для устройств этого типа с возможностью инъектирования захваченного материала через каналы размером 20-30 нанометров, 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), причём в тех областях, где использование известных систем невозможно.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Органическая наномолекулярная функциональная система, содержащая пару олигомерных фрагментов, и осуществляющий изменение их положения силовой блок, отличающаяся тем, что в качестве пары олигомерных фрагментов она содержит пару олигомерных полифениленовых фрагментов длиной 10-40 мономерных звеньев, соединённых 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 нанометров, осуществляющий в ответ на изменения, рН 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.

2. Органическая наномолекулярная функциональная система по п.1, отличающаяся тем, что в качестве силового блока содержит олигомерные фрагменты N-изопропил-акриламида или N-изопропил-метилакриламида длиной 20-50 звеньев синдиотактической или атактической конфигурации, или длиной 20-50 звеньев изотактической конфигурации.



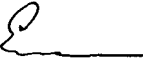
Фиг. 1

## ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ  
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42  
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201900152

Дата подачи: 19 сентября 2018 (19.09.2018) Дата испрашиваемого приоритета:		
Название изобретения: Органическая наномолекулярная функциональная система		
Заявитель: АВETИCOB Владик Аванесович и др.		
<input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) <input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)		
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		
МПК:	СПК:	
<i>B82B 1/00 (2006.01)</i>	<i>B82B 1/006 (2013-01)</i>	
<i>B82Y 40/00 (2011.01)</i>	<i>B82Y 40/00 (2017-08)</i>	
<i>C08G 61/10 (2006.01)</i>	<i>C08G 61/10 (2013-01)</i>	
<i>C08F 220/56 (2006.01)</i>	<i>C08F 220/56 (2013-01)</i>	
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК		
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:		
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)		
B82B 1/00, B82Y 40/00, C08G 61/10, C08F 220/56		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:		
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	STAERK Hubert et al. Temperature Study of the Magnetic Field Effect in Photogenerated Flexibly Linked Radical Ion Pairs. Influence of the Stochastically Modulated Exchange Interaction. J. Phys. Chem., 1991, Vol. 95, No. 5, pp. 1906-1917, с. 1914, таблица II	1-2
A	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	1-2
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы В		<input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении
* Особые категории ссылочных документов:		"Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
"А" документ, определяющий общий уровень техники		"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее		"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.		"&" документ, являющийся патентом-аналогом
"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета		"L" документ, приведенный в других целях
"D" документ, приведенный в евразийской заявке		
Дата действительного завершения патентного поиска:		15 июля 2019 (15.07.2019)
Наименование и адрес Международного поискового органа:	Уполномоченное лицо :	
Федеральный институт промышленной собственности		
РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА	Е.В. Еськина	
	Телефон № (499) 240-25-91	