

Научно-исследовательский журнал «*Chemical Bulletin*»

<https://cb-journal.ru>

2025, Том 8, № 3 / 2025, Vol. 8, Iss. 3 <https://cb-journal.ru/archives/category/publications>

Научная статья / Original article

УДК 54.057

DOI: 10.58224/2619-0575-2025-8-3-4

Синтез серосодержащего предшественника адресных липоконъюгатов

¹ Липенский В.М. *,

¹ Шмендель Е.В.,

¹ Маслов М.А.,

¹ Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова,
МИРЭА – Российский технологический университет,

* Ответственный автор E-mail: lipenskiy.v.m@gmail.com

Аннотация: цели: Поиск и разработка метода синтеза серосодержащего липида на основе 1,2-ди-О-тетрадецил-гас-глицерина.

Методы. Выделение и очистку полученных соединений осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле, экстракцией. Для подтверждения структуры полученных соединений использовался комплекс физико-химических методов анализа: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

Результаты. Разработан новый метод синтеза серосодержащего предшественника адресных липоконъюгатов. Разработан новый метод синтеза серосодержащего предшественника адресных липоконъюгатов. В качестве гидрофобного домена использован 1,2-ди-О-тетрадецил-гас-глицерин с тетраэтиленгликольной спейсерной группой. К терминальной аминогруппе присоединяли дивинилсульфон в основных условиях. Однако, в ЯМР спектрах полученного соединения были обнаружены сигналы протонов диоксотииоморфониальной, что подтверждает циклизацию винилсульфоновой группы с первичными аминами. Данная проблема может быть решена если использовать вместо дивинилсульфона его аналог с этиленгликольным спейсером – бис-винилсульфон, а также если провести алкилирование первичной аминогруппы тетраэтиленгликольного спейсера, поскольку из вторичных аминов образование диоксотииоморфониальной группы исключено.

Выводы. Исследовано взаимодействие дивинилсульфона с первичной аминогруппой тетраэтиленгликоль-содержащего липида на основе 1,2-ди-О-тетрадецил-гас-глицерина. Полученный продукт реакции присоединения в дальнейшем будет использован для создания КЛ и исследования доставки НК в клетки-мишени. Также будут продолжены поиски оптимальных условий синтеза для получения винилсульфон-содержащих предшественников адресных липоконъюгатов.

Ключевые слова: диалкилглицерин, дивинилсульфон, катионные липосомы

Для цитирования: Липенский В.М., Шмендель Е.В., Маслов М.А. Синтез серосодержащего предшественника адресных липоконъюгатов // Chemical Bulletin. 2025. Том 8. № 3. 4. DOI: 10.58224/2619-0575-2025-8-3-4

Поступила в редакцию: 7 июня 2025 г.; Одобрена после рецензирования: 15 августа 2025 г.; Принята к публикации: 19 сентября 2025 г.

Synthesis of sulfur-containing precursor of targeted lipoconjugates

¹ Lipenskiy V.M. *,

¹ Shmendel E.V.,

¹ Maslov M.A.,

¹ Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies,

MIREA – Russian Technological University,

* Corresponding author E-mail: lipenskiy.v.m@gmail.com

Abstract: Objectives: To search for and develop a method for synthesizing sulfur-containing lipids based on 1,2-di-O-tetradecyl-rac-glycerol.

Methods. Separation and purification of the obtained compounds were accomplished by column chromatography on silica gel and extraction. A combination of physicochemical analytical methods, including NMR-spectroscopy and mass-spectrometry, was used to confirm the structures of the obtained compounds.

Results. A new method for synthesizing sulfur-containing precursors for targeted lipoconjugates has been developed. 1,2-di-O-tetradecyl-rac-glycerol with a tetraethylene glycol spacer was used as the hydrophobic domain. Divinyl sulfone was attached to the terminal amino group under basic conditions. However, proton signals from the dioxothiomorphonyl group were detected in the NMR spectra of the resulting compound, confirming the cyclization of the vinylsulfone group with primary amines. This problem can be solved by replacing divinyl sulfone with its analog with an ethylene glycol spacer, bis-vinylsulfone, and alkylating the primary amino group of the tetraethylene glycol spacer, since the formation of the dioxothiomorphonyl group is excluded from secondary amines.

Conclusions. The interaction of divinyl sulfone with the primary amino group of a tetraethyleneglycol-containing lipid based on 1,2-di-O-tetradecyl-rac-glycerol was investigated. The resulting addition reaction product was further used to create CL and study the delivery of NA to target cells. The search for optimal synthesis conditions for producing vinyl sulfone-containing precursors of the targeted lipoconjugates will also continue.

Keywords: dialkylglycerol, divinyl sulfone, cationic liposomes

For citation: Lipenskiy V.M., Shmendel E.V., Maslov M.A. Synthesis of sulfur-containing precursor of targeted lipoconjugates. Chemical Bulletin. 2025. 8 (3). 4. DOI: 10.58224/2619-0575-2025-8-3-4

The article was submitted: June 10, 2025; Approved after reviewing: August 15, 2025; Accepted for publication: September 19, 2025.

Введение

Генетические заболевания, в том числе рак, являются всемирной проблемой здравоохранения, затрагивающей все слои населения. Генная терапия является персонализированной стратегией лечения рака, основанной на введении нуклеиновых кислот (НК) в раковые клетки. На сегодняшний день были созданы и использованы различные векторы доставки (ВД) НК в клетки-мишени. Среди невирусных ВД выделяют полимерасомы [1], дендримеры [2] и катионные липосомы (КЛ) [3]. КЛ, образуя за счёт электростатического взаимодействия с НК липоплексы [4], повышают эффективность доставки в раковые клетки, благодаря защите НК от естественных иммунных барьеров. Вероятность попадание КЛ с НК в здоровые клетки уменьшается при модификации поверхности КЛ с помощью адресных лигандов. В качестве адресных лигандов (АЛ) используются углеводы

[5], фолиевая кислота [6] и пептиды [7]. Для экспонирования АЛ на поверхности КЛ необходимо селективно конъюгировать АЛ с гидрофобным доменом, который представляет собой диалкил- и диацилглицерины с ПЭГ-спейсером, используемым для отдаления от поверхности КЛ и разнесения АЛ в пространстве. Для конъюгирования АЛ с гидрофобным доменом используют малеимидный [8], скваратный [9], сукцинимидный [10,11] линкерные группы, а также химические реакции с образованием дисульфидных связей [12], а также клик-реакции [13].

Материалы и методы исследований

Для работы использовали 4,7,10-триокса-1,13-тридекадиамин (Aldrich); 4-нитрофенилхлорформат, дивинилсульфон (Sigma-Aldrich); обезвоженные CaH₂: ДХМ и Et₃N; перегнанные растворители: толуол, этилацетат, хлороформ, метанол.

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия). Обнаружение пятен на хроматограммах проводили раствором фосфомолибденовой кислоты – церий (IV) сульфат с последующим прогреванием. Использованные системы для ТСХ: толуол – этилацетат, 30:1 (А); хлороформ – метанол – 25% водн. раствор NH₃, 5:1:0.1 (Б); хлороформ – метанол, 20:1 (В). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле Kieselgel 60 (0.040 – 0.063 мм, Merck, Германия). Спектры ¹H-, ¹³C-ЯМР регистрировали на импульсном Фурье-спектрометре Bruker DPX 300 (Германия) в CDCl₃ (внутренний стандарт CHCl₃, δ = 7.26 м.д.). Значения химических сдвигов (δ) приведены в миллионных долях (м.д.), константы спин-спинового взаимодействия (J) в герцах (Гц). Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре ионно-циклотронного резонанса с преобразованием Фурье Apex Ultra (Bruker,

Германия).

Результаты и обсуждения

Из-за повышенной лабильности адресных лигандов требуются особые условия для реакций конъюгирования, что исключает использование повышенных температур и агрессивных сред. Сквартный линкер (рис. 1А) позволяет конъюгировать аминокислотосодержащие углеводы в присутствии Et₃N при 25 °С [9], а также по ε-аминогруппе Lys-содержащие пептиды при pH 8.5 при 40 °С [14] и по терминальной аминогруппе пептидов при pH 7.0 при 25 °С [15]. N-гидроксисукцинимидный линкер (рис. 1Б) используется для конъюгирования пептидов и белков по гидроксильной или ε-аминогруппе Lys [10], хотя при pH 6.5 соотношение продуктов присоединения пептидов по терминальной аминогруппе и ε-аминогруппе Lys составляет 3:1 [11].

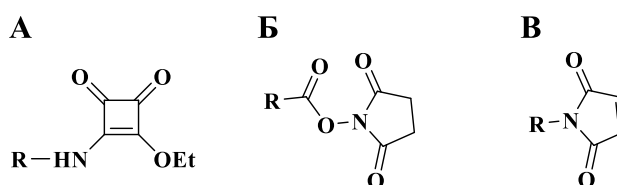


Рис. 1. Структурная формула линкерных групп. А, сквартный линкер; Б, сукцинимидный линкер; В, малеимидный линкер.

Fig. 1. Structure of the linker. A, squarate linker; B, succinimide linker; V, maleimide linker.

Классический метод конъюгирования с помощью малеимидного линкера (рис. 1В) по тиольной группе Cys-содержащих белков и пептидов при pH 7.0 обусловлен сопряжённым присоединением по механизму Михаэля [16]. Однако получаемые конъюгаты нестабильны, поскольку возможен гидролиз продуктов конъюгирования с образованием тиоэфира янтарной кислоты [17]. Поэтому нами предложен синтез винилсульфонсодержащего предшественника адресных липо-конъюгатов. Винилсульфоновая группа позволяет присоединять Cys-содержащие пептиды и белки в аналогичных условиях, что и при использовании малеимидного линкера [18].

В качестве гидрофобного домена использован 1,2-ди-*O*-тетрадецил-*rac*-глицерин (**1**), ранее син-

тезированный нашей научной группой [9], гидроксильную группу которого активировали действием 4-нитрофенилхлорформиатом по отработанной ранее методике и замещали тетраэтиленгликольным спейсером с выходом 82% (рис. 2) [9].

На заключительном этапе работы к терминальной аминогруппе соединения **3** присоединяли дивинилсульфон в основных условиях. Однако, в ¹H-ЯМР спектре были обнаружены характерные сигналы протонов диоксотиоморфонильной группы (m, 2.90 – 3.15 м.д.) [19] (рис. 3А) и сигналы вторичных атомов углерода (50.83 и 53.89 м.д.), что подтверждает циклизацию винилсульфоной группы с первичными аминами.

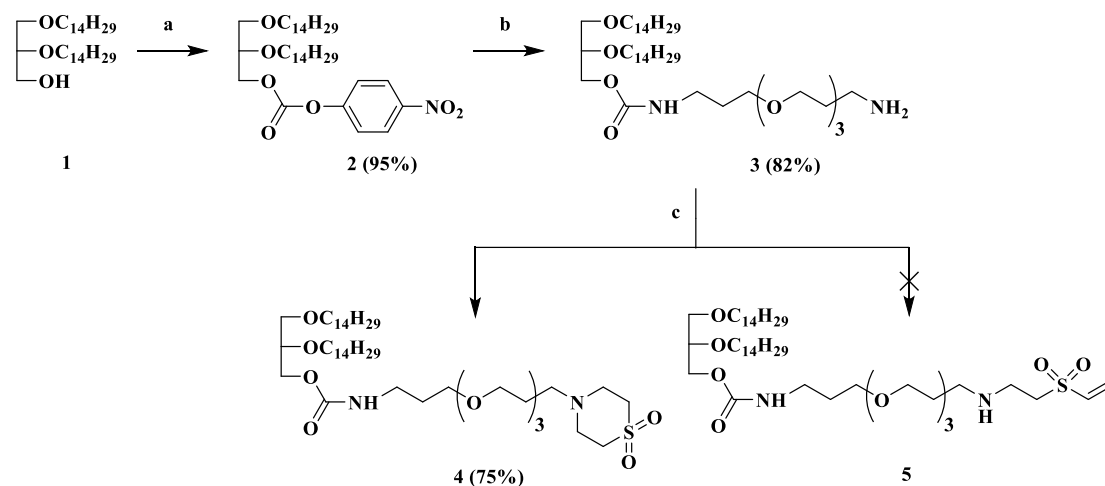


Рис. 2. Схема синтеза серосодержащего предшественника адресных липоконъюгатов. Реагенты и условия: а) 4-нитрофенилхлорформат, Et₃N, ДХМ, 25 °С; б) 4,7,10-триокса-1,13-тридекадиамин, Et₃N, ДХМ, 25 °С; в) дивинилсульфон, Et₃N, ДХМ, 25 °С.

Fig. 2. Synthesis of sulfur-containing precursor of targeted lipoconjugates. Reagents and conditions: 4-nitrophenyl chloroformate, Et₃N, DCM, 25 °C; б) 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanediamine, Et₃N, DCM, 25 °C; в) divinyl sulfone, Et₃N, DCM, 25 °C.

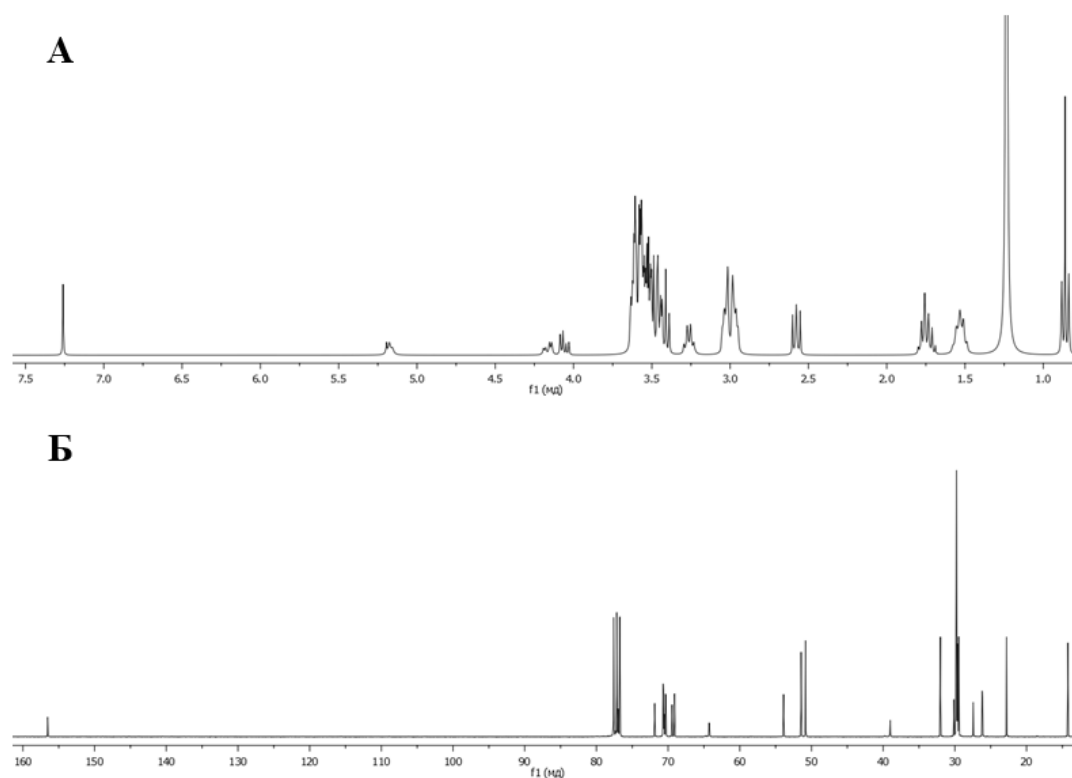


Рис. 3. ¹H- и ¹³C-ЯМР спектры соединения **4**.
Fig. 3. ¹H- and ¹³C-NMR spectra of compound **4**.

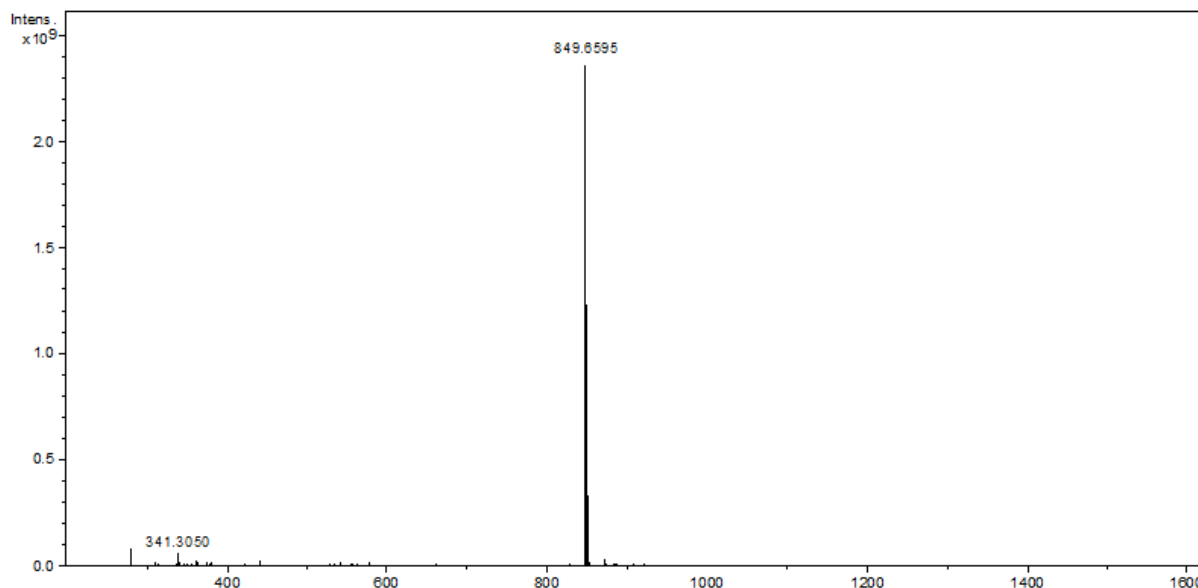


Рис. 4. Масс-спектр соединения **4**.
Fig. 4. Mass- spectrum of compound **4**.

В дальнейшем необходимо исследовать возможность предотвращения циклизации винилсульфоновой группы. Данная проблема может быть решена если использовать вместо дивинилсульфона его аналог с этиленгликольным спейсером – бис-винилсульфон [20], а также если провести алкилирование первичной аминогруппы тетраэтиленгликольного спейсера, поскольку из вторичных аминов образование диоксотиоморфониальной группы исключено [19].

Также планируется исследовать какую роль будет выполнять полученное соединение **4** в составе КЛ при доставке НК в клетки-мишени.

Экспериментальная часть

1-*O*-(4-нитрофенилоксикарбонил)-2,3-ди-*O*-тетрадецил-*rac*-глицерин (**2**)

К раствору 1,2-*O*-дитетрадецил-*rac*-глицерина (**1**) (0.897 г, 1,850 ммоль) и Et₃N (0.8 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям раствор 4-нитрофенилхлорформиата (0.583 г, 2.775 ммоль) в ДХМ (10 мл) в течение 25 мин и перемешивали в течение 15 ч при 25 °С, затем экстрагировали 3% водн. раствором HCl (20 мл) и насыщенным водн. раствором NaCl (3×50 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали, органические растворители удалили в вакууме. Целевой продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя толуолом, получая соединение **2** в виде желтоватого кристаллизующегося масла с выходом 95% (1.145 г). R_f = 0.55 (А). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д., J, Гц): 0.81 (t, J 6.7, 6H, 2 (CH₂)₁₁CH₃), 1.15-1.30 (m, 44H, 2 (CH₂)₁₁CH₃), 1.44-1.57 (m, 4H, 2 OCH₂CH₂), 3.45 (t, J 6.6, 2H, OCH₂CH₂) 3.52 (dd, J 5.6, 6.7, 2H, OCH₂CH), 3.58 (t, J 6.6, 2H, OCH₂CH₂), 3.71(q, J

3.9, 6.0, 1H, OCH₂CH), 4.32 (dd, J 5.9, 11.3, 1H) и 4.45 (dd, J 3.8, 11.3, 1H, CH₂OC(O)), 7.29-7.35 (m, 2H) и 8.18-8.24 (m, 2H, Ar). Масс-спектр MALDI, m/z (I_{отн} (%)): 672.622 [M+Na]⁺ (100). Вычислено для C₃₈H₆₇NO₇: 672.482 [M+Na]⁺.

1-*O*-[13-амино-4,7,10-триоксатридец-1-ил)карбамоил]-2,3-ди-*O*-тетрадецил *rac*-глицерина (**3**)

К раствору соединения **2** (0.213 г, 0.328 ммоль) и Et₃N (0.14 мл) в ДХМ (5 мл) добавили 4,7,10-триокса-1,13-тридекадиамин (0.104 г, 0.459 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 25 °С, затем добавили ацетонитрил (3×5 мл) органические растворители удалили в вакууме. Целевой продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя системой хлороформ – метанол (15:1), получая соединение **3** в виде прозрачного масла с выходом 82% (0.195 г). R_f = 0.60 (Б). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д., J, Гц): 0.81 (t, J 6.7, 6H, 2(CH₂)₁₁CH₃), 1.10–1.32 (m, 44H, 2(CH₂)₁₁CH₃), 1.46–1.54 (m, 4H, 2 OCH₂CH₂(CH₂)₁₁CH₃), 1.68–1.78 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂NH₂), 1.89–2.03 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂), 3.03–3.15 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂NH₂), 3.16–3.26 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂), 3.32–3.68 (m, 19H, 2 OCH₂CH₂, 2 OCH₂CH₂(CH₂)₁₁CH₃, OCH₂CH, CH₂CH₂CH₂NH₂, NHCH₂CH₂CH₂), 4.00 (dd, J 5.4, 11.5, 1H, CH₂OC(O)) и 4.10 (dd, J 4.3, 11.5, 1H, CH₂OC(O)), 5.45 (t, J 5.4, 1H, CONH). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 13.54, 22.11, 25.47, 25.53, 26.26, 28.78, 28.94, 29.07, 29.12, 29.72, 29.44, 31.34, 38.00, 39.19, 63.13, 63.64, 68.39, 69.31, 69.56, 69.86, 70.04, 71.21, 76.29, 156.19. Масс-спектр MALDI, m/z (I_{отн} (%)): 731.763

$[M+H]^+$ (100). Вычислено для $C_{42}H_{87}N_2O_7$: 731.651 $[M+H]^+$.

1-*O*-[13-(1,1-диоксо-4-тиоморфонил)-4,7,10-триоксатридец-1-ил]карбамоил]-2,3-ди-*O*-тетрадецил-*rac*-глицерин (**4**)

К раствору соединения **3** (0.035 г, 0.048 ммоль) и Et_3N (0.01 мл) в ДХМ (1 мл) добавили дивинилсульфон (0.006 г, 0.053 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч при 25 °С, затем добавили ацетонитрил (3×5 мл) органические растворители удалили в вакууме. Целевой продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя системой хлороформ – метанол (100:1 → 50:1), получая соединение **4** в виде прозрачной пленки с выходом 75% (0.052 г). $R_f = 0.35$ (В). Спектр 1H -ЯМР (δ , м.д., J , Гц): 0.81 (t, J 6.7, 6H, $2(CH_2)_{11}CH_3$), 1.10-1.32 (m, 44H, $2(CH_2)_{11}CH_3$), 1.46-1.54 (m, 4H, $2 OCH_2CH_2(CH_2)_{11}CH_3$), 1.68-1.81 (m, 4H, $NHCH_2CH_2$), 2.58 (t, J 6.6, $CH_2CH_2CH_2N$), 2.94-3.07 (m, 8H, $N(CH_2CH_2)_2S$), 3.26 (q, J 6.3, $NHCH_2CH_2$), 3.36-3.67 (m, 15H, $2 CH_2OCH_2$,

$2 OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2N$, $NHCH_2CH_2CH_2$), 4.00 (dd, J 5.4, 11.5, 1H, $CH_2OC(O)$) и 4.10 (dd, J 4.3, 11.5, 1H, $CH_2OC(O)$), 5.18 (t, J 5.4, 1H, $CONH$). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.23, 22.79, 26.15, 26.20, 27.44, 29.46, 29.61, 29.64, 29.73, 29.76, 29.80, 30.13, 32.02, 39.02, 50.83, 51.44, 53.89, 64.27, 69.11, 69.44, 70.31, 70.37, 70.54, 70.64, 70.68, 70.70, 71.87, 76.98, 77.36, 156.54. Масс-спектр ESI, m/z : 849.6595 $[M+H]^+$. Вычислено для $C_{46}H_{93}N_2O_9S^+$: 849.6596 $[M+H]^+$.

Выводы

Исследовано взаимодействие дивинилсульфона с первичной аминогруппой тетраэтиленгликоль-содержащего липида на основе 1,2-ди-*O*-тетрадецил-*rac*-глицерина. Полученный продукт реакции присоединения в дальнейшем будет использован для создания КЛ и исследования доставки НК в клетки-мишени. Также будут продолжены поиски оптимальных условий синтеза для получения винилсульфон-содержащих предшественников адресных липоконъюгатов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-73-10168), при финансовой поддержке Минобрнауки России, проект № 0706-2023-0004, а также с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения №075-15-2025-548 от 18.06.2025 г.

Список источников

1. Zhang X., Zhang P. Polymersomes in Nanomedicine – A Review // Current Nanoscience. 2016. Vol. 13. № 2. P. 124 – 129.
2. Kubiak M. Dendrymery – fascynujące nanocząsteczki w zastosowaniu w medycynie // Chemik. 2014. Vol. 68, №2. P. 141 – 150.
3. Kabilova T.O., Shmendel E.V., Gladkikh D.V., Chernolovskay E.L., Markov O.V., Morozova N.G., Maslova M.A., Zenkova M.A. Targeted delivery of nucleic acids into xenograft tumors mediated by novel folate-equipped liposomes // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2018. Vol. 123. P. 59 – 70.
4. Hattori Y., Tamaki K., Ozaki K., Kawano K., Onishi H. Optimized combination of cationic lipids and neutral helper lipids in cationic liposomes for siRNA delivery into the lung by intravenous injection of siRNA lipoplexes // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2019. Vol. 52. P. 1042 – 1050.
5. Markov O.V., Mironova N.L., Shmendel E.V., Serikov R.N., Morozova N.G., Maslov M.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A. Multicomponent mannose-containing liposomes efficiently deliver RNA in murine immature dendritic cells and provide productive anti-tumour response in murine melanoma model // Journal of Controlled Release journal. 2015. Vol. 213. P. 45 – 56.
6. Shmendel E., Kabilova T., Morozova N., Zenkova M., Maslov M. Effects of spacers within a series of novel folate-containing lipoconjugates on the targeted delivery of nucleic acids // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020. Vol. 57, № October 2019. P. 1 – 8.
7. Dong Z., Guo J., Xing X., Zhang X., Du Y., Lu Q. RGD modified and PEGylated lipid nanoparticles loaded with puerarin: Formulation, characterization and protective effects on acute myocardial ischemia model // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017. Vol. 89. P. 297 – 304.
8. Northrop B.H., Frayne S.H., Choudhary U. Thiol-maleimide “click” chemistry: Evaluating the influence of solvent, initiator, and thiol on the reaction mechanism, kinetics, and selectivity // Polymer Chemistry. 2015. Vol. 6. №18. P. 3415 – 3430.
9. Shmendel E.V., Maslov M.A., Morozova N.G., Serebrennikova G. A. Synthesis of neoglycolipids for the development of non-viral gene delivery systems // Russian Chemical Bulletin. 2010. Vol. 59, №12. P. 2281 – 2289.

10. Sakurai Y., Hada T., Kato A., Hagino Y., Mizumura W., Harashima H. Effective Therapy Using a Liposomal siRNA that Targets the Tumor Vasculature in a Model Murine Breast Cancer with Lung Metastasis // *Molecular Therapy Oncolytics*. 2018. Vol. 11. P. 102 – 108.
11. Chan A.O., Ho C.M., Chong H.C., Leung Y.C., Huang J.S., Wong M.K., Che C.M. Modification of N-terminal α -amino groups of peptides and proteins using ketenes // *Journal of the American Chemical Society*. 2012. Vol. 134. №5. P. 2589 – 2598.
12. Xie X., Lin W., Li M., Yang Y., Deng J., Liu H., Chen Y., Fu X., Liu H., Yang Y. Efficient siRNA Delivery Using Novel Cell-Penetrating Peptide-siRNA Conjugate-Loaded Nanobubbles and Ultrasound // *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2016. Vol. 42. №6. P. 1362 – 1374.
13. Kasai H., Inoue K., Imamura K., Yuvienco C., Montclare J.K., Yamano S. Efficient siRNA delivery and gene silencing using a lipopolyptide hybrid vector mediated by a caveolae-mediated and temperature-dependent endocytic pathway // *Journal of Nanobiotechnology*. 2019. Vol. 17. № 1. P. 1 – 14.
14. Stucchi S., Colombo D., Guizzardi R., D'Aloia A., Collini M., Bouzin M., Costa B., Ceriani M., Natalello A., Pallavicini P., Cipolla L. Squarate Cross-Linked Gelatin Hydrogels as Three-Dimensional Scaffolds for Bio-medical Applications // *Langmuir*. 2021. Vol. 37. № 48. P. 14050 – 14058.
15. Sejwal P., Han Y., Shah A., Luk Y-Y. Water-driven chemoselective reaction of squarate derivatives with amino acids and peptides // *Organic Letters*. 2007. Vol. 9. №23. P. 4897 – 4900.
16. Ewert K.K., Kotamraju V.R., Majzoub R.N., Steffes V.M., Wonder E.A., Teesalu T., Ruoslahti E., Safinya C.R. Synthesis of linear and cyclic peptide-PEG-lipids for stabilization and targeting of cationic liposome-DNA complexes // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2016. Vol. 26. №6. P. 1618 – 1623.
17. Ravasco J.M., Faustino H., Trindade A., Gois P.M. Bioconjugation with Maleimides: A Useful Tool for Chemical Biology // *Chemistry – A European Journal*. 2019. Vol. 25. №1. P. 43 – 59.
18. Stenzel M.H. Bioconjugation using thiols: Old chemistry rediscovered to connect polymers with nature's building blocks // *ACS Macro Letters*. 2013. Vol. 2. № 1. P. 14 – 18.
19. Saha S., Chatterjee A., Banerjee M. Reagentless Chemistry “On-Water”: An Atom-Efficient and “Green” Route to Cyclic and Acyclic β -Amino Sulfones via aza-Michael Addition Using Microwave Irradiation // *Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 88. № 21. P. 15358 – 15366.
20. Morales-Sanfrutos J., Lopez-Jaramillo J., Ortega-Muñoz M., Megia-Fernandez A., Perez-Balderas F., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F. Vinyl sulfone: A versatile function for simple bioconjugation and immobilization // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2010. Vol. 8, №3. P. 667 – 675.

References

1. Zhang X., Zhang P. Polymersomes in Nanomedicine – A Review. *Current Nanoscience*. 2016. Vol. 13. № 2. P. 124 – 129.
2. Kubiak M. Dendrymery – fascynujące nanocząsteczki w zastosowaniu w medycynie. *Chemik*. 2014. Vol. 68, №2. P. 141 – 150.
3. Kabilova T.O., Shmendel E.V., Gladkikh D.V., Chernolovskay E.L., Markov O.V., Morozova N.G., Maslova M.A., Zenkova M.A. Targeted delivery of nucleic acids into xenograft tumors mediated by novel folate-equipped liposomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018. Vol. 123. P. 59 – 70.
4. Hattori Y., Tamaki K., Ozaki K., Kawano K., Onishi H. Optimized combination of cationic lipids and neutral helper lipids in cationic liposomes for siRNA delivery into the lung by intravenous injection of siRNA lipoplexes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019. Vol. 52. P. 1042 – 1050.
5. Markov O.V., Mironova N.L., Shmendel E.V., Serikov R.N., Morozova N.G., Maslov M.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A. Multicomponent mannose-containing liposomes efficiently deliver RNA in murine immature dendritic cells and provide productive anti-tumour response in murine melanoma model. *Journal of Controlled Release journal*. 2015. Vol. 213. P. 45 – 56.
6. Shmendel E., Kabilova T., Morozova N., Zenkova M., Maslov M. Effects of spacers within a series of novel folate-containing lipoconjugates on the targeted delivery of nucleic acids. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. Vol. 57, № October 2019. P. 1 – 8.
7. Dong Z., Guo J., Xing X., Zhang X., Du Y., Lu Q. RGD modified and PEGylated lipid nanoparticles loaded with puerarin: Formulation, characterization and protective effects on acute myocardial ischemia model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. Vol. 89. P. 297 – 304.
8. Northrop B.H., Frayne S.H., Choudhary U. Thiol-maleimide “click” chemistry: Evaluating the influence of solvent, initiator, and thiol on the reaction mechanism, kinetics, and selectivity. *Polymer Chemistry*. 2015. Vol. 6. №18. P. 3415 – 3430.

9. Shmendel E.V., Maslov M.A., Morozova N.G., Serebrennikova G. A. Synthesis of neoglycolipids for the development of non-viral gene delivery systems. *Russian Chemical Bulletin*. 2010. Vol. 59, №12. P. 2281 – 2289.
10. Sakurai Y., Hada T., Kato A., Hagino Y., Mizumura W., Harashima H. Effective Therapy Using a Liposomal siRNA that Targets the Tumor Vasculature in a Model Murine Breast Cancer with Lung Metastasis. *Molecular Therapy Oncolytics*. 2018. Vol. 11. P. 102 – 108.
11. Chan A.O., Ho C.M., Chong H.C., Leung Y.C., Huang J.S., Wong M.K., Che C.M. Modification of N-terminal α -amino groups of peptides and proteins using ketenes. *Journal of the American Chemical Society*. 2012. Vol. 134, №5. P. 2589 – 2598.
12. Xie X., Lin W., Li M., Yang Y., Deng J., Liu H., Chen Y., Fu X., Liu H., Yang Y. Efficient siRNA Delivery Using Novel Cell-Penetrating Peptide-siRNA Conjugate-Loaded Nanobubbles and Ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2016. Vol. 42, №6. P. 1362 – 1374.
13. Kasai H., Inoue K., Imamura K., Yuvienko C., Montclare J.K., Yamano S. Efficient siRNA delivery and gene silencing using a lipopoly peptide hybrid vector mediated by a caveolae-mediated and temperature-dependent endocytic pathway. *Journal of Nanobiotechnology*. 2019. Vol. 17, № 1. P. 1 – 14.
14. Stucchi S., Colombo D., Guizzardi R., D'Aloia A., Collini M., Bouzin M., Costa B., Ceriani M., Natalello A., Pallavicini P., Cipolla L. Squarate Cross-Linked Gelatin Hydrogels as Three-Dimensional Scaffolds for Biomedical Applications. *Langmuir*. 2021. Vol. 37, № 48. P. 14050 – 14058.
15. Sejwal P., Han Y., Shah A., Luk Y-Y. Water-driven chemoselective reaction of squarate derivatives with amino acids and peptides. *Organic Letters*. 2007. Vol. 9, №23. P. 4897 – 4900.
16. Ewert K.K., Kotamraju V.R., Majzoub R.N., Steffes V.M., Wonder E.A., Teesalu T., Ruoslahti E., Safinya C.R. Synthesis of linear and cyclic peptide-PEG-lipids for stabilization and targeting of cationic liposome-DNA complexes. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2016. Vol. 26, №6. P. 1618 – 1623.
17. Ravasco J.M., Faustino H., Trindade A., Gois P.M. Bioconjugation with Maleimides: A Useful Tool for Chemical Biology. *Chemistry – A European Journal*. 2019. Vol. 25, №1. P. 43 – 59.
18. Stenzel M.H. Bioconjugation using thiols: Old chemistry rediscovered to connect polymers with nature's building blocks. *ACS Macro Letters*. 2013. Vol. 2, № 1. P. 14 – 18.
19. Saha S., Chatterjee A., Banerjee M. Reagentless Chemistry “On-Water”: An Atom-Efficient and “Green” Route to Cyclic and Acyclic β -Amino Sulfones via aza-Michael Addition Using Microwave Irradiation. *Journal of Organic Chemistry*. 2023. Vol. 88, № 21. P. 15358 – 15366.
20. Morales-Sanfrutos J., Lopez-Jaramillo J., Ortega-Muñoz M., Megia-Fernandez A., Perez-Balderas F., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F. Vinyl sulfone: A versatile function for simple bioconjugation and immobilization. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2010. Vol. 8, №3. P. 667 – 675.

Информация об авторах

Липенский В.М., ассистент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-4915>, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет 119454 г. Москва, проспект Вернадского, д. 78, lipenskiy.v.m@gmail.com

Шмендель Е.В., кандидат химических наук, доцент, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3727-4905>, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет, elena_shmendel@mail.ru

Маслов М.А., доктор химических наук, профессор, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5372-1325>, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, МИРЭА – Российский технологический университет, mamaslov@mail.ru

© Липенский В.М., Шмендель Е.В., Маслов М.А., 2025

Information about the authors

Lipenskiy V.M., Assistant, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-4915>, Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University, 78 Vernadsky Avenue, Moscow 119454, lipenskiy.v.m@gmail.com

Shmendel E.V., PhD (Chemistry), Associate Professor, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3727-4905>, Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies Lomonosov Moscow State University, MIREA – Russian Technological University, elena_shmendel@mail.ru

Maslov M.A., Doctor of Chemical Sciences, Professor, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5372-1325>, Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University, mamaslov@mail.ru

© Lipenskiy V.M., Shmendel E.V., Maslov M.A., 2025