

Э. Ю. Ямансаров (к.х.н., доц.)¹, Е. И. Селезнев (асп.)^{2а}, Ю. Р. Павлей (асп.)^{2а},
А. Ю. Витценко (асс.)¹, Н. В. Зык (д.х.н., проф.)^{2б}

СИНТЕЗ НОВОГО ЛИГАНДА НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА НА ОСНОВЕ НИТРОДОФАМИНА И N-АЦЕТИЛ-D-ГАЛАКТОЗАМИНА

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра охраны окружающей среды и рационального использования природных ресурсов
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: jamansar@gmail.com

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,

^а лаборатория биологически активных органических соединений,

^б кафедра органической химии

119991, г. Москва, Ленинские горы, 1; e-mail: zyk@org.chem.msu.ru

E. Yu. Yamansarov¹, E. I. Seleznev², Yu. R. Pavley², A. Yu. Vitsenko¹, N. V. Zyk²

SYNTHESIS OF A NEW LIGAND FOR TARGETED TRANSPORT OF MAGNETITE NANOPARTICLES BASED ON NITRODOPAMINE AND N-ACETYL-D-GALACTOSAMINE

¹ Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: jamansar@gmail.com

² Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory Str., 119991, Moscow, Russia; e-mail: zyk@org.chem.msu.ru

Нитродофамин активно используется в биомедицине благодаря способности эффективно модифицировать поверхность наночастиц на основе оксидов железа, что находит широкое применение в конструировании разнообразных наноразмерных систем, например, агентов адресной доставки терапевтических препаратов в опухолевые клетки. Сочленение нитродофамина через свободную аминогруппу с векторами адресной доставки может существенно усилить таргетные свойства модифицируемых наночастиц магнетита, обеспечив им необходимый профиль биораспределения в организме. Настоящая работа посвящена синтезу гибридного производного нитродофамина и N-ацетил-D-галактозамина, соединенных между собой линкером на основе 5-гексиновой кислоты. Последовательное выполнение стадий окисления, гликозилирования, циклоприсоединения, ацилирования и алкоголиза позволило получить перспективный лиганд направленного транспорта магнитных наночастиц в гепатоциты.

Ключевые слова: адресная доставка; лиганд; магнетит; модификация; наночастица; нитродофамин

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым в 2023 году.

Дата поступления 19.11.24

Nitrodopamine is widely used in biomedicine due to its ability to effectively modify the surface of iron oxide-based nanoparticles, which is widely used in the design of various nanoscale systems, such as agents for targeted delivery of therapeutic drugs to tumor cells. The coupling of nitrodopamine via a free amino group with targeted delivery vectors can significantly enhance the target properties of modified magnetite nanoparticles, providing them with the required biodistribution profile in the body. This work is devoted to the synthesis of a hybrid derivative of nitrodopamine and N-acetyl-D-galactosamine linked by a linker based on 5-hexynoic acid. Sequential oxidation, glycosylation, cycloaddition, acylation and alcoholysis made it possible to obtain a promising ligand for the targeted transport of magnetic nanoparticles into hepatocytes.

Key words: ligand; magnetite; modification; nanoparticle; nitrodopamine; targeted delivery.

The work was supported by the grant from the Republic of Bashkortostan for Young Scientists in 2023.

На сегодняшний день в терапевтической практике лечения злокачественных опухолей используется множество препаратов, подавляющее большинство из которых не обладает высоким уровнем селективности и требует оптимизации фармакологического профиля. Ключевым способом такой модификации в современной медицинской химии является разработка систем адресной доставки. Адресная доставка лекарств обеспечивает преимущественное накопление лекарства в определенном органе или ткани¹ за счет специфического взаимодействия между лекарством и его рецептором на молекулярном уровне², например, типа «лиганд-рецептор» или «антиген-антитело». Эффективные системы адресной доставки лекарств должны соответствовать четырем ключевым требованиям³: накопление, длительный период полувыведения, нацеленность, контролируемое высвобождение. Адресная доставка может осуществляться путем загрузки лекарственного средства в наноконтейнер (мицеллы, липосомы) или конъюгации к поверхности наночастиц. Такой подход обеспечивает накопление препарата в опухолевых клетках и снижает токсическое воздействие на здоровые ткани и органы. Так, было показано, что макромолекулы в диапазоне молекулярных масс от 15 000 до 70 000 г/моль могут эффективно накапливаться в солидной опухоли⁴.

Магнетит Fe_3O_4 – смешанный оксид железа (II, III), он является ферритом с кристаллической структурой обращенной шпинели и проявляет свойства ферромагнетика. Наночастицы магнетита суперпарамагнитны, обладают низкой цитотоксичностью и широко применяются для адресной доставки⁵, в качестве контрастных агентов для МРТ⁶, биосенсоров⁷, для быстрой биологической сепарации⁸ и в лечении гипертермии⁹.

В настоящее время существует несколько способов ковалентной модификации поверхности магнетита. Наиболее популярными для оксидов железа являются различные силаны, производные фосфонатов и производные катехолов¹⁰. В частности, природное соединение дофамин, относящийся к группе катехоламинов, получило широкое применение в функционализации поверхности магнетита⁸. Фенольные группы дофамина обеспечивают взаимодействие с поверхностью оксида железа (II, III), а аминогруппа алкильного радикала открывает широкие синтетические возможности для дальнейшей модификации¹¹.

Электронодефицитное производное дофамина – 5-нитродофамин (НД) – обладает рядом ценных свойств в сравнении с исходным дофамином, такими как повышенная аффинность к ионам металлов, устойчивость к окислению^{12, 13}. В работе¹⁴

было показано, что наличие такой электроноакцепторной группы, как NO_2 , в ароматическом кольце катехола значительно увеличивает электронные взаимодействия между фенольными группами и ионами железа Fe^{3+} и Fe^{2+} в растворе и, что особенно важно, на поверхности оксидов железа. Как следствие, производные катехола, содержащие нитрогруппу, обеспечивают более высокие выходы в реакциях ковалентной модификации поверхности наночастиц магнетита. В результате становится возможной высокоэффективная модификация наночастиц лигандами адресной доставки на основе нитродофамина, которые конъюгированы с таргетными векторами через свободную амино-группу.

Анализ литературных данных демонстрирует перспективность использования лигандов ASGP-рецептора для направленного транспорта противоопухолевых препаратов в клетки печени. Известно, что на поверхности гепатоцитов человека активно экспрессируется асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), высокоспецифичный к молекуле N-ацетил-D-галактозамина (GalNAc)¹⁵. В результате становится возможным применять конъюгаты с GalNAc для адресной доставки в клетки печени, например, для терапии гепатоклеточной карциномы (ГКК). В то же время, использование для доставки лекарственных препаратов наночастиц (НЧ) магнетита, способных накапливаться в опухолевых тканях за счет эффекта повышенного проникновения и удержания (EPR-эффекта), позволяет проводить не только терапию, но и диагностику опухоли в течение нескольких недель после введения препарата¹⁶.

Таким образом, целью настоящей работы был синтез производного нитродофамина, в котором дофаминовый фрагмент сочленен с вектором адресной доставки посредством линкера. В качестве адресного вектора нами был использован остаток GalNAc , способный специфично с высокой аффинностью связываться с ASGPR на поверхности гепатоцитов. Подобная конструкция позволит совместить эффективную модификацию наночастиц магнетита с ковалентной сшивкой с адресным вектором через остаток НД, обеспечив тем самым селективную доставку модифицированных частиц в гепатоциты взамен макрофагов (в том числе клеток Купфера).

Для достижения поставленной цели нами в первую очередь было осуществлено окисление дофамина до нитродофамина¹ с помощью широко распространенного метода – действием нитрита натрия и 1%-ной серной кислоты¹⁷ (схема 1). Затем реакцией C–N гликозилирования коммерчески доступного пентаацетата D-галактозамина **2** в

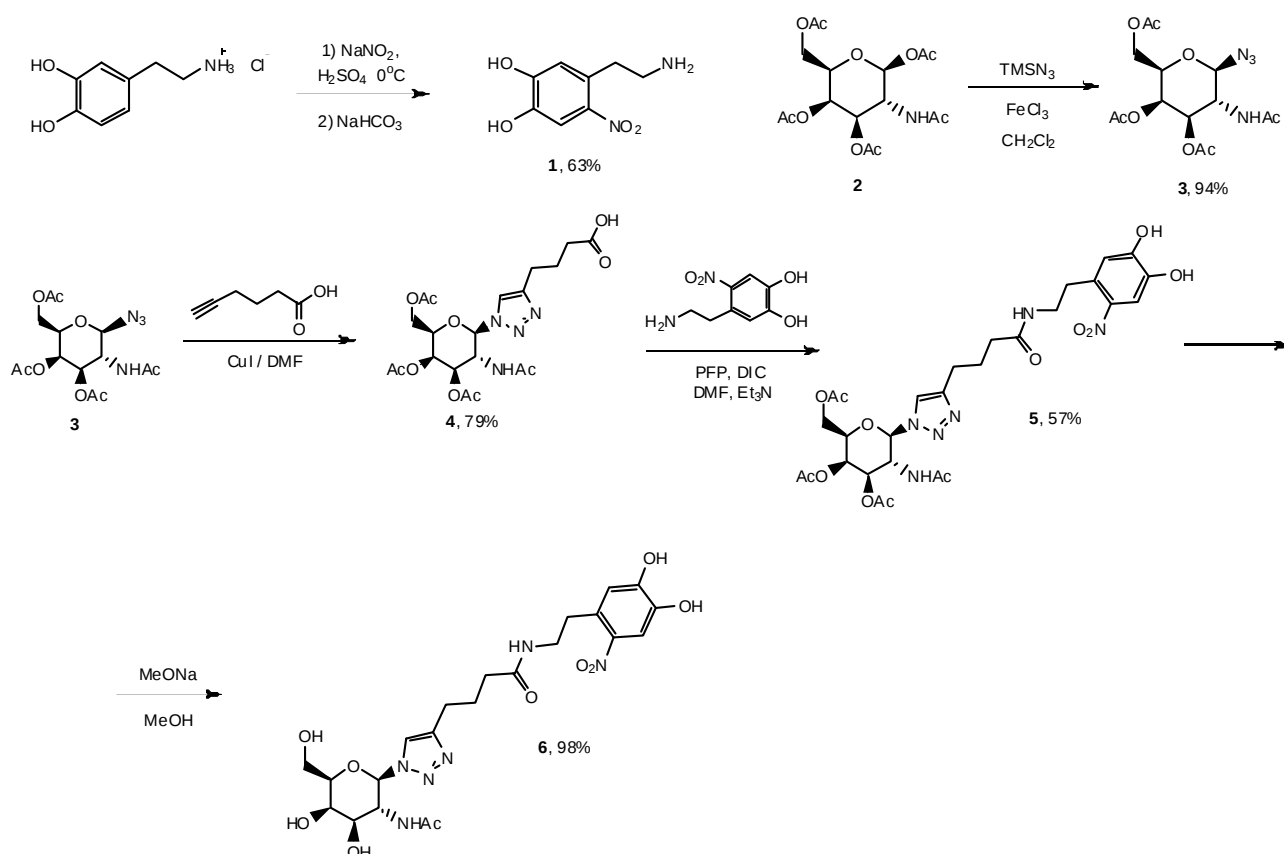


Схема 1

безводном ДХМ в присутствии пары реагентов $\text{TMSN}_3/\text{FeCl}_3$ (безводн.) синтезировали азидогликозид **3**¹⁸. Как и ранее, реакция прошла стереоспецифично с получением **3** в виде единственного β -аномера¹⁹. Спектральные и физико-химические характеристики соединений **1** и **3** соответствовали данным, опубликованным в литературе^{17, 19}.

Далее было получено соединение **4** в результате азид-алкинового циклоприсоединения азидогруппы производного **3** к тройной связи 5-гексиновой кислоты в присутствии 0.25 эквивалента иодида меди (I) в атмосфере аргона (схема 1). При оптимизации условий реакции удалось повысить выход реакции с 40 до 79 % за счет нагревания реакционной смеси до 50 °С. Образование соединения **4** подтверждали спектроскопией ЯМР ^{13}C : в спектре присутствовали сигналы атомов углерода при 148 и 120 м.д., соответствующие сигналам C5 и C4 фрагмента 1,2,3-триазола.

Для получения предшественника адресного лиганда **5** на основе нитродофамина соединение **4** конъюгировали с нитродофамином **1** с использованием реакции ацилирования и образования амидной связи. Активацию карбоксильной функции для сочленения с аминогруппой провели с помощью диизопропилкарбодиимида в присутствии пентафторфенола. В результате был полу-

чен гибрид **5**, выход которого после колоночной хроматографии на силикагеле (элюент ДХМ/метанол, 15:1) составил 57%. В спектре ЯМР ^{13}C регистрировали пять сигналов ацильных групп в области 171-175 м.д. Спектр ЯМР ^1H выявил суммарное присутствие сигналов всех предполагаемых протонов соединения **5**.

Последующий алкоголиз производного **5** под действием MeONa в MeOH привел к удалению ацильных групп и образованию целевого адресного лиганда **6**. Структура его была подтверждена методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C наблюдалось исчезновение сигналов от OAc -групп в областях сильного и слабого полей, соответственно.

Таким образом, последовательное применение высокоэффективных методов нитрования дофамина, β -C–N-гликозилирования, азид-алкинового циклоприсоединения, ацилирования аминов и алкоголиза сложных эфиров позволило осуществить синтез нового адресного лиганда **6** на основе нитродофамина, содержащего в себе вектор, нацеленный на асиалогликопротеиновый рецептор. Полученное соединение возможно применять для химической модификации наночастиц магнетита с целью усиления их адресных свойств в клетки печени – гепатоциты.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе «Bruker DPX-300» с рабочими частотами 400 и 100 МГц, Agilent 400 MR с частотами 400 и 100 МГц. В качестве растворителей использовали: DMSO-d_6 , D_2O . Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале δ относительно сигналов дейтерорастворителей как внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения ESI-HRMS анализировали на спектрометре Thermo Scientific Orbitrap Elite. Растворы образцов в ацетонитриле с 1% муравьиной кислоты вводили в источник ионизации методом электрораспыления. Анализ методом тонкослойной хроматографии проводили на пластинках Merck TLC Silicagel 60 F254. Колоночную хроматографию осуществляли на колонках с силикагелем марки MN Kieselgel 60 0.04–0.063 mm/230–400 mesh ASTM. Пятна соединений обнаруживали с помощью 10%-ного раствора серной кислоты или щелочного раствора KMnO_4 с последующим нагреванием при 100–120 °C в течение 2–3 мин. В работе использовали коммерческие реактивы без дополнительной очистки. Соединения **1** и **3** получили по известным методикам^{17, 19}.

Методика синтеза соединения 4. К раствору 0.108 г (0.44 ммоль) соединения **3** в 15 мл безводного ДМФА добавляли 0.060 г (0.528 ммоль, 1.2 экв.) 5-гексиновой кислоты и 0.021 г (0.11 ммоль, 0.25 экв.) CuI . Полученную смесь перемешивали в течение 8 ч в атмосфере аргона при 50 °C, затем ДМФА отогнали на ротаторном испарителе. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе элюентов от CH_2Cl_2 :MeOH (10:1) до чистого MeOH. Получили соединение **4** в виде светло-желтого аморфного вещества (0.125 г, 79%).

4-(1-((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бутановая кислота (4). ^1H ЯМР (D_2O), δ : 7.76 (с, 1H, NCHC), 6.02 (д, $J = 4.2$ Гц, 1H, H-4), 5.46 (дд, $J = 14.1, 3.4$ Гц, 1H, H-3), 5.41 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, H-1), 4.69 (м, 1H, H-2), 4.36 - 4.23 (м, 1H, H-5), 4.11 (м, $J = 17.6, 11.3$ Гц, 2H, H-6), 2.76 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H, NCCCH_2), 2.33 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 2.15 (с, 3H, OAc), 1.98 (м, 8H, OAc, OAc, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.75 (с, 1H, NHAc). ^{13}C ЯМР (D_2O), δ : 176.32 ($\text{C}(\text{O})\text{OH}$), 172.16 ($\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 170.55 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 170.47 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 170.30 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 147.56 (NNC), 120.81 (NCHC), 86.45, 73.61, 70.26, 66.63, 61.51 (CH_2OAc), 61.51 (CH_2OAc), 49.73, 33.29, 24.63, 24.29, 22.70 ($\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.72 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.67

($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.67 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$). HRMS, m/z : найдено 507.1697 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 507.1698.

Методика синтеза соединения 5. В 10 мл ДМФА растворяли 0.150 г (0.3 ммоль) соединения **4**, 0.080 мл (0.36 ммоль) диизопропилкарбодиимида и 0.061 г (0.33 ммоль) пентафторфенола и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли 0.060 г (0.3 ммоль) нитродофамина **1** и 0.050 мл (0.36 ммоль) триэтиламина и перемешивали реакционную смесь в течение 48 ч. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент CH_2Cl_2 /MeOH (15:1). Получили соединение **5** в виде желтого порошка (0.113 г, 57%).

(2R,3R,4R,5R,6R)-5-ацетамидо-2-(ацетоксиметил)-6-(4-(4-((4,5-дигидрокси-2-нитроэтоксифенил)амино)-4-оксобутил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диил диацетат (5). ^1H ЯМР (DMSO-d_6), δ : 7.81 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 7.65 (с, 1H, NCHC), 7.52 (с, 1H, CHCNO_2), 6.73 (с, 1H, CHCONH), 5.80 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, H-1), 5.40 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, H-4), 5.24 (дд, $J = 11.0, 3.0$ Гц, 1H, H-3), 4.55 (дд, $J = 18.6, 9.8$ Гц, 1H, H-2), 4.16 (к, $J = 6.6$ Гц, 1H, H-5), 4.03 (м, 4H, H-6a, H-6b, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$), 3.41 (м, 2H, CH_2Ar), 2.94 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H, NCCCH_2), 2.71-2.47 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 2.11 (с, 3H, OAc), 1.95-1.89 (м, 11H, OAc, OAc, NHAc , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6), δ : 175.33, 172.30, 171.70, 171.14, 171.14, 155.65 (аром.), 153.65 (аром.), 145.33 (аром.), 138.03 (аром.), 126.48 (аром.), 123.03 (аром.), 120.03 (аром.), 113.33 (аром.), 78.23, 73.23, 71.40, 69.14, 61.58, 52.42, 41.89, 36.24, 32.25, 25.36, 22.65 ($\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 21.24 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 21.24 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 21.24 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.65.

Методика синтеза соединения 6. 0.040 г (0.06 ммоль) соединения **5** растворяли в 4 мл MeOH, добавляли 0.4 мл свежеприготовленного 1М раствора MeONa в MeOH и перемешивали полученную смесь в течение 4 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовывали ионообменной смолой Dowex 50WX8 до значения pH=6. По окончании реакции смолу отфильтровывали, промывали MeOH, раствор концентрировали на ротаторном испарителе. Получили соединение **6** в виде оранжевого масла (0.059 г, 98%).

4-(1-((3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-N-(4,5-дигидрокси-2-нитроэтоксифенил)бутанамид (6). ^1H ЯМР (D_2O), δ : 7.85 (с, 1H, NCHC), 7.43 (с, 1H, CHCNO_2), 6.58 (с, 1H, CHCONH), 5.58 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H-1), 4.27 (т, $J = 10.2$ Гц, 1H, H-3), 3.98 (м, 1H, H-4), 3.90-3.80 (м, 3H, H-2, H-5, H-6a), 3.72-3.62

(м, 3H, H-6b, C(O)NHCH₂), 3.32 (т, J = 6.5 Гц, 2H, CH₂Ar), 2.85 (т, J = 6.7 Гц, 2H, NCCH₂), 2.42 (т, J = 7.3 Гц, 2H, CH₂C(O)NH), 1.98 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.66 (с, 3H, NHAc). ¹³C ЯМР (D₂O), δ: 175.70 (C(O)NH), 174.14 (NHC(O)CH₃),

147.40 (NNC), 142.69 (аром.), 140.13 (аром.), 138.29 (аром.), 129.17 (аром.), 121.64 (аром.), 118.77 (аром.), 113.07 (аром.), 86.88, 78.24, 70.59, 67.61, 60.82, 55.28, 52.02, 38.68, 37.81, 37.59, 34.72, 32.62, 24.84, 23.60, 21.58 (NHC(O)CH₃).

Литература

1. Torchilin V.P. Drug targeting // *Eur. J. Pharm. Sci.*– 2000.– V.11, Suppl 2.– Pp.S81-S91.
2. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress // *Nat. Rev. Cancer.*– 2008.– V.8, №June.– Pp.473-480.
3. Mills J., Needham D. Targeted drug delivery // *Expert Opin. Ther. Pat.*– 1999.– V.9, №11.– Pp.1499-1513.
4. Matsumura Y., Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agents Smancs // *Cancer Res.*– 1986.– V.46, №12, Pt.1.– Pp.6387-6392.
5. Veiseh O., Gunn J.W., Zhang M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging // *Adv. Drug Deliv. Rev.*– 2010.– V.62, №3.– Pp.284-304.
6. Sreeja V., Jayaprabha K.N., Joy P.A. Water-dispersible ascorbic-acid-coated magnetite nanoparticles for contrast enhancement in MRI // *Appl. Nanosci.*– 2015.– V.5, №4.– Pp.435-441.
7. Kavitha A.L., Prabu H.G., Babu S.A., Suja S.K. Magnetite Nanoparticles-Chitosan Composite Containing Carbon Paste Electrode for Glucose Biosensor Application // *J. Nanosci. Nanotechnol.*– 2013.– V.13, №1.– Pp.98-104.
8. He J., Huang M., Wang D., Zhang Z., Li G. Magnetic separation techniques in sample preparation for biological analysis: A review // *J. Pharm. Biomed. Anal.*– 2014.– V.101.– Pp.84-101.
9. Deatsch A.E., Evans B.A. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia // *J. Magn. Magn. Mater.*– 2014.– V.354.– Pp.163-172.
10. Pujari S.P., Scheres L., Marcelis A.T., Zuilhof H. Covalent surface modification of oxide surfaces // *Angew. Chemie.*– 2014.– V.53, №25.– Pp.6322-6356.
11. Andrade M.F., Parussulo A.L., Netto C.G., Andrade L.H., Toma H.E. Lipase immobilized on polydopamine-coated magnetite nanoparticles for biodiesel production from soybean oil // *Biofuel Res. J.*– 2016.– V.3, №2.– Pp.403-409.
12. D'Souza A.A., Devarajan P.V. Asialoglycoprotein receptor mediated hepatocyte targeting – Strategies and applications // *J. Control. Release.*– 2015.– V.203.– Pp.126-139.
13. Wu J., Nantz M.H., Zern M.A. Targeting hepatocytes for drug and gene delivery emerging novel approaches and applications // *Front. Biosci.*– 2002.– V.7, №4.– Pp.A806.
14. Amstad E., Gehring A.U., Fischer H., Nagaiyanallur V.V., Hahner G., Textor M., Reimhult E. Influence of electronegative substituents on the binding affinity of catechol-derived anchors to Fe₃O₄ nanoparticles // *J. Phys. Chem. C.*– 2011.– V.115, №3.– Pp.683-691.
15. Huang X., Leroux J.C., Castagner B. Well-Defined Multivalent Ligands for Hepatocytes Targeting via Asialoglycoprotein Receptor // *Bioconjug. Chem.*– 2017.– V.28, №2.– Pp.283-295.

References

1. Torchilin V.P. [Drug targeting]. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2000, vol.11, suppl 2, pp.S81-S91.
2. Strebhardt K., Ullrich A. [Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress]. *Nat. Rev. Cancer*, 2008, vol.8, June, pp.473-480.
3. Mills J., Needham D. [Targeted drug delivery]. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 1999, vol.9, no.11, pp.1499-1513.
4. Matsumura Y., Maeda H. [A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agents Smancs]. *Cancer Res.*, 1986, vol.46, no.12, pt.1, pp.6387-6392.
5. Veiseh O., Gunn J.W., Zhang M. [Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging]. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2010, vol.62, no.3, pp.284-304.
6. Sreeja V., Jayaprabha K.N., Joy P.A. [Water-dispersible ascorbic-acid-coated magnetite nanoparticles for contrast enhancement in MRI]. *Appl. Nanosci.*, 2015, vol.5, no.4, pp.435-441.
7. Kavitha A.L., Prabu H.G., Babu S.A., Suja S.K. [Magnetite Nanoparticles-Chitosan Composite Containing Carbon Paste Electrode for Glucose Biosensor Application]. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2013, vol.13, no.1, pp.98-104.
8. He J., Huang M., Wang D., Zhang Z., Li G. [Magnetic separation techniques in sample preparation for biological analysis: A review]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2014, vol.101, pp.84-101.
9. Deatsch A.E., Evans B.A. [Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia]. *J. Magn. Magn. Mater.*, 2014, vol.354, pp.163-172.
10. Pujari S.P., Scheres L., Marcelis A.T., Zuilhof H. [Covalent surface modification of oxide surfaces]. *Angew. Chemie*, 2014, vol.53, no.25, pp.6322-6356.
11. Andrade M.F., Parussulo A.L., Netto C.G., Andrade L.H., Toma H.E. [Lipase immobilized on polydopamine-coated magnetite nanoparticles for biodiesel production from soybean oil]. *Biofuel Res. J.*, 2016, vol.3, no.2, pp.403-409.
12. D'Souza A.A., Devarajan P.V. [Asialoglycoprotein receptor mediated hepatocyte targeting – Strategies and applications]. *J. Control. Release*, 2015, vol.203, pp.126-139.
13. Wu J., Nantz M.H., Zern M.A. [Targeting hepatocytes for drug and gene delivery emerging novel approaches and applications]. *Front. Biosci.*, 2002, vol.7, no.4, p.A806.
14. Amstad E., Gehring A.U., Fischer H., Nagaiyanallur V.V., Hahner G., Textor M., Reimhult E. [Influence of electronegative substituents on the binding affinity of catechol-derived anchors to Fe₃O₄ nanoparticles]. *J. Phys. Chem. C*, 2011, vol.115, no.3, pp.683-691.
15. Huang X., Leroux J.C., Castagner B. [Well-Defined Multivalent Ligands for Hepatocytes Targeting via Asialoglycoprotein Receptor]. *Bioconjug. Chem.*, 2017, vol.28, no.2, pp.283-295.

16. Albanese A., Tang P.S., Chan W.C.W. The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems // *Annu. Rev. Biomed. Eng.*– 2012.– V.14, №1.– Pp.1-16.
17. Shkil D.O., Yamansarov E.Y., Tarasevich B.N., Kovalev S.V., Metelkina O.N., Yamansarova E.T., Zyk N.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. Mild and efficient catalyst for nitrodopamine synthesis: from milligram to multi-gram scales // *Mendeleev Communications*.– 2024.– V.34, №2.– Pp.268-269.
18. Salunke S.B., Babu N.S., Chen C.-T. Iron(III) chloride as an efficient catalyst for stereoselective synthesis of glycosyl azides and a cocatalyst with Cu(0) for the subsequent click chemistry // *Chem. Commun.*– 2011.– V.47, №37.– P.10440.
19. Reshitko G.S., Yamansarov E.Y., Evteev S.A., Lopatukhina E.V., Shkil' D.O., Saltykova I.V., Lopukhov A.V., Kovalev S.V., Lobov A.N., Kislyakov I.V., Burenina O.Y., Klyachko N.L., Garanina A.S., Dontsova O.A., Ivanenkov Y.A., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. Synthesis and evaluation of new trivalent ligands for hepatocyte targeting via the asialoglycoprotein receptor // *Bioconjug. Chem.*– 2020.– V.31, №5.– Pp.1313-1319.
16. Albanese A., Tang P.S., Chan W.C.W. [The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems]. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2012, vol.14, no.1, pp.1-16.
17. Shkil D.O., Yamansarov E.Y., Tarasevich B.N., Kovalev S.V., Metelkina O.N., Yamansarova E.T., Zyk N.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. [Mild and efficient catalyst for nitrodopamine synthesis: from milligram to multi-gram scales]. *Mendeleev Communications*, 2024, vol.34, no.2, pp.268-269.
18. Salunke S.B., Babu N.S., Chen C.-T. [Iron(III) chloride as an efficient catalyst for stereoselective synthesis of glycosyl azides and a cocatalyst with Cu(0) for the subsequent click chemistry]. *Chem. Commun*, 2011, vol.47, no.37, p.10440.
19. Reshitko G.S., Yamansarov E.Y., Evteev S.A., Lopatukhina E.V., Shkil' D.O., Saltykova I.V., Lopukhov A.V., Kovalev S.V., Lobov A.N., Kislyakov I.V., Burenina O.Y., Klyachko N.L., Garanina A.S., Dontsova O.A., Ivanenkov Y.A., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G. [Synthesis and evaluation of new trivalent ligands for hepatocyte targeting via the asialoglycoprotein receptor]. *Bioconjug. Chem.*, 2020, vol.31, no.5, pp.1313-1319.