

Методы быстрого и эффективного синтеза дендримеров, новый импульс развития дендримерного материаловедения*

К. С. Клокова,^{a*} С. Н. Ардабьевская,^{a,б,в} Е. Ю. Катаржнова,^а С. А. Миленин,^{а,б,в} А. М. Музафаров^{а,г}

^аИнститут синтетических полимерных материалов имени Н. С. Ениколопова Российской академии наук,
Российская Федерация, 117393 Москва, Профсоюзная улица, 70.

E-mail: ksenyklc@gmail.com

^бТульский государственный педагогический университет имени Л. Н. Толстого,
Российская Федерация, 300026 Тула, просп. Ленина, 125

^вМосковский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана,
Российская Федерация, 105005 Москва, 2-я Бауманская ул., 5, стр. 1

^гИнститут элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук,
Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28

В обзоре рассмотрено несколько аспектов синтеза дендримеров, связанных с эффективным достижением их массы и высокой функциональности. Это методы синтеза, основанные на реализации блочной схемы получения дендримеров и на проведении клик-реакций в процессах дендритного роста. Также рассмотрен метод синтеза дендримеров, при котором их быстрый рост и размер достигаются за счет использования длинных спейсеров между точками ветвления. В целом, все указанные подходы направлены на формирование высокофункциональных или высокомолекулярных молекул дендримерного строения в короткие сроки.

Ключевые слова: дендримеры, синтез, блочная схема получения, клик-реакция.

Введение

Дендримеры — это макромолекулы, обладающие высокоупорядоченной, сверхразветвленной глобулярной структурой, которая идеально подходит для ряда высокотехнологичных областей применения благодаря монодисперсности, строго определенной функциональности и высокому комбинаторному потенциалу^{1–5}.

С момента своего появления в начале 1980-х годов химия дендримеров развивается по экспоненте, если ориентироваться на число публикаций с этим ключевым словом (<https://scifinder-n.cas.org/search/reference/663a7d6988b8a67787589c45/1>). По мере накопления информации и первых обобщений сначала в обзорах, а потом и в монографиях^{6–12} стали формироваться основные направления исследований. Главными на начальных этапах стали работы, посвященные пределам непрерывного роста, инспирированные работой Р. G. de Gennes¹³ о пределе регулярного роста, исходя из математического анализа геометрической прогрессии увеличения числа

функциональных групп и арифметической прогрессии прироста радиуса гидродинамической сферы дендримера. Достаточно примитивная трактовка этого предела постепенно сменилась пониманием излишней строгости упрощений, обернувшимся появлением модели плотного ядра в качестве альтернативы модели плотной оболочки¹³, а главное, пониманием того неоспоримого факта, что предел регулярного роста совершенно не означает предела послойного роста, что очевидно гораздо важнее для этой молекулярной формы. Поиск пределов, тем не менее, сыграл огромную позитивную роль, послужил мощной мотивацией исследователей в создании наиболее эффективных синтетических стратегий. Выделим две главные стратегии, которые можно условно характеризовать как «гигантомания» и «рационализм», имеющие самое непосредственное отношение к теме нашего обзора. Третье, не менее многочисленное направление заключается в поиске перспективных практических применений для новой полимерной формы при попутном рассмотрении всего эффективного, что появляется в двух главных стратегиях.

Наконец, можно выделить еще одно направление — фундаментальное, в фокусе которого

* Посвящается академику Российской академии наук О. Н. Чупахину в связи с его 90-летием.

находятся фундаментальные аспекты новой полимерной материи — вопросы идентификации, классификации по строению основной цепи, анализа тенденций изменения свойств от номера генерации, критериев сходства и отличия дендримеров по сравнению с классическими полимерными объектами — ближайшими аналогами сверхразветвленных полимеров.

Каждое из перечисленных направлений отмечено серьезными достижениями. Первое — разработкой моделей плотного ядра и плотной оболочки, методов преодоления ограничений роста, а главное — многообразием синтетических вариаций двух принципиальных синтетических схем синтеза дендримеров. Второе направление отмечено достижениями в области применения дендримеров: молекулярное капсулирование, получение калиброванных кластеров металлов^{14,15}, уникальных инициаторов^{16–20}, молекулярных антенн²¹, самоорганизующихся дендронов²². Третье — созданием своей собственной группы в классификации полимеров по строению основной цепи^{23,24}; констатацией особенностей поведения в растворах (эйнштейновская вязкость)²⁵ и в блоке — иной природы запределения температуры стеклования, по сравнению с классическими аналогами^{26–31}; установлением качественного перехода между средними и высокими генерациями дендримеров³² и, наконец, кристаллизации дендримеров высоких генераций как пластических кристаллов с особыми условиями упорядочения^{33,34}.

Каждое из перечисленных направлений по своему главное и заслуживает детального анализа. В данном обзоре мы решили остановиться на первом направлении, поскольку именно развитие синтетических схем, упрощение и одновременно более высокая степень контроля служат залогом развития двух остальных.

Одной из ярких концепций получения больших молекул на основе дендримеров являются так называемые «мегамеры» или текто-дендримеры. Получение таких структур во многом строится на быстром формировании гигантских сферических молекул-частиц без использования длительного постадийного синтеза. Однако отмечается, что синтез мегамеров, до сих пор является трудоемким процессом, и существуют нерешенные проблемы полного соответствия структур и свойств мегамеров и родственных им видов дендримеров. В нашей работе мы не рассматриваем данные структуры, так как недавно было опубликовано несколько обзоров по этой тематике^{35–37}.

Таким образом, данный обзор посвящен анализу методов синтеза, основанным на реализации блочной схемы получения дендримеров, проведении клик-реакций в процессах дендритного роста.

Перспективные методы синтеза дендримеров

Для увеличения темпов исследования дендримеров желательно разработать более эффективные синтетические процессы, обходящие кропотливые и трудоемкие стадии активации или защиты мономеров, реакции конденсации и очистки хроматографическими методами. В литературе продемонстрировано несколько способов уменьшения числа синтетических стадий и получения требуемого дендримера с высокими выходами: клик-химия, являющаяся одним из самых распространенных и эффективных методов^{38,39}, двухступенчатый конвергентный подход роста, разветвленный мономерный подход, двухэкспоненциальный рост дендримера⁴⁰, ортогональный рост дендримера⁴¹, соединение дендримеров между собой^{42–44}. Следовательно, разработка и развитие ускоренных подходов в значительной степени облегчает процедуру синтеза важного макромолекулярного материала, который имеет огромный потенциал применения.

Реакции клик-химии безусловно относятся к новым методам синтеза дендримеров⁴⁵. Основными признаками, которые характеризуют эти реакции, являются следующие факторы: полная конверсия всех функциональных групп на каждом этапе синтеза, высокая селективность и стереоспецифичность, высокий выход реакции, низкая токсичность побочных продуктов, которые могут удаляться нехроматографическими методами. Требуемые характеристики процесса включают простые условия реакций (например, нечувствительность к кислороду и влаге), легкодоступные исходные материалы и реагенты, протекание процесса без растворителя, либо использование экологичных легкоудаляемых растворителей, простота выделения продуктов реакции⁴⁶. Например, тиол-ен-присоединение успешно зарекомендовало себя для получения дендримеров высоких генераций с тиоэфирными группами во внешнем слое карбосилановых дендримеров⁴⁷.

Кроме того, исследования ряда научных групп^{48–50} показали, что ветви дендримеров могут быть более гибкими и способны разворачиваться и загибаться внутрь макромолекулы,

что привело к увеличению плотности структуры центральной части дендримера. Так, было обнаружено⁵⁰, что более компактные концевые группы могут складываться, переходя во внутреннюю сферу для более крупных поколений дендримеров, увеличивая количество концевых групп, направленных к ядру структуры. Удлинение внутренних спейсеров дендримера увеличивает их размеры, массу и гибкость, что позволяет преодолеть ограничения, связанные с плотной упаковкой.

«Архитектурное» разнообразие дендримеров, а также уникальность их свойств обусловили необходимость синтеза макромолекул как низких^{51,52}, так и высоких поколений для реализации структурного потенциала, заложенного в этой полимерной форме^{53–55}.

В 2012 г. был представлен обзор⁵⁶ различных способов быстрого синтеза дендримеров, таких как использование хемоселективных реакций, ортогональный рост, синтез в одном реакторе — «one-pot», получение гетерофункциональных дендримеров из двух различных блоков или дендримеров и монодендронов. Такие реакции сыграли важную роль в развитии химии дендримеров.

В качестве одного из примеров больших молекул на основе дендримеров можно рассматривать гибридные дендримеры. Был синтезирован и исследован ряд гибридных дендримеров на основе карбосилановых и фенилированных фрагментов, полученных комбинацией реакций гидросилилирования, Дильса—Альдера и азид-алкинового циклоприсоединения^{57–59}.

Тем не менее, несмотря на то, что мы выделяем современные подходы к быстрому и эффективному синтезу дендримеров, а именно, использование реакций клик-химии, длинных спейсеров между точками ветвления или готовых блоков, оказалось довольно сложно классифицировать публикации по описанным принципам. Это связано с тем, что в большинстве работ, использующих такие синтетические подходы, как правило, их комбинируют. Поэтому в обзоре представлена несколько другая классификация, объединяющая подходы с использованием реакций азид-алкинового циклоприсоединения и тиол-ен-присоединение, реакций с использованием аминогрупп, стратегии с использованием полимеризации и синтез жесткоцепных дендримеров.

Первые «гиганты» и их развитие

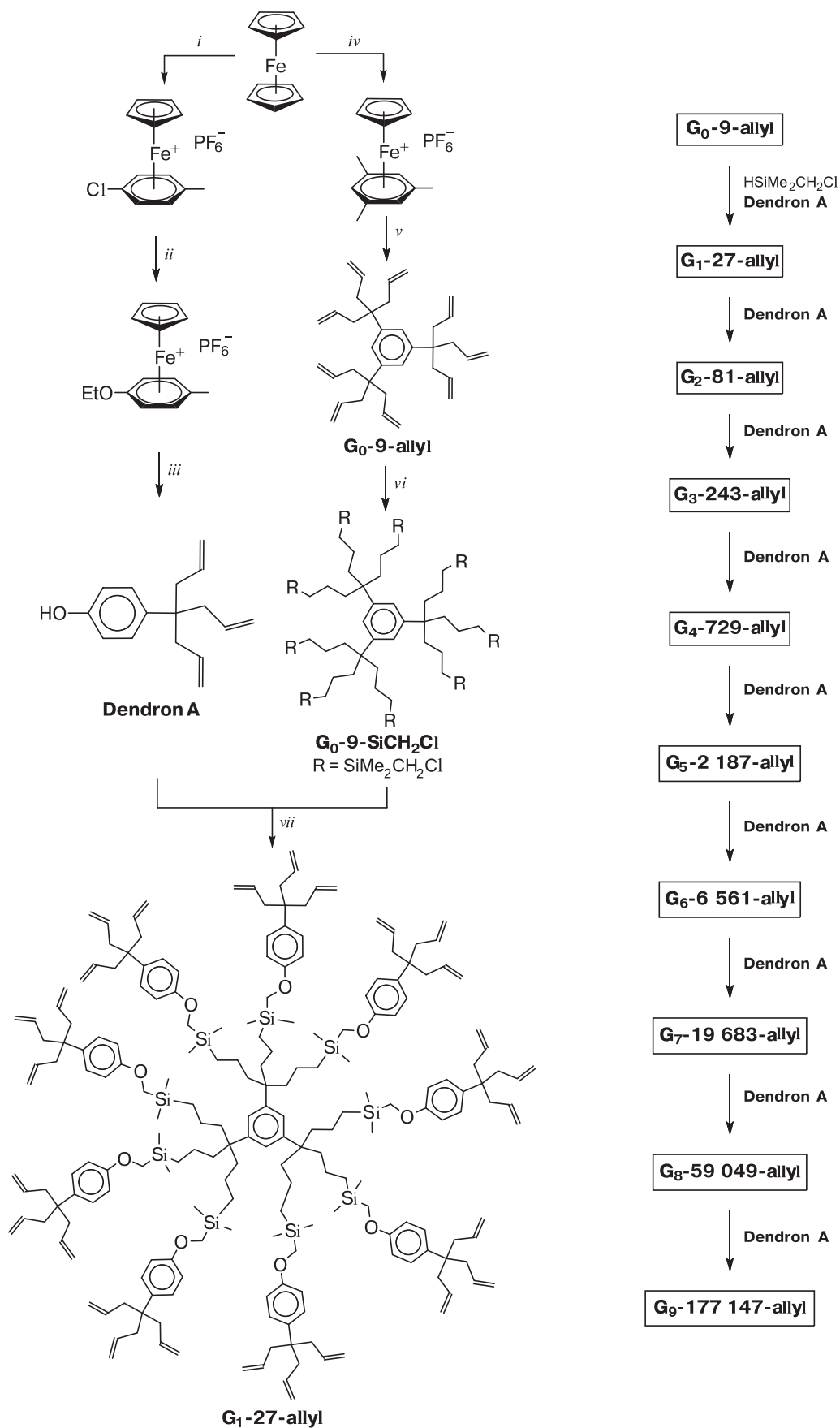
В 2003 г. Didier Astruc ввел понятие «гигантские дендримеры» и представил ряд работ,

в которых за счет небольшого количества дефектов, содержащихся в синтезированных дендримерах, удалось получить дендримеры большого размера. «Гигантские дендримеры» имели размеры от 3 до 10 нм и большое количество функциональных групп на внешнем слое. Так, у дендримера первой генерации число функциональных групп достигло 27.⁶⁰ Однако на сегодняшний день термин «гигантские дендримеры» звучит слишком высокопарно, так как дендритные системы, полученные за последнее время, значительно превышают молекулярные характеристики описанных выше своих ранних аналогов^{61–63}.

Первый полученный дендример был особенным благодаря использованию комбинации гидросилилирования и нуклеофильного замещения диметилхлорметилсилана фенолтриаллильным дендролом⁶⁴. Авторы работы достигли девятой генерации с размерами молекулы порядка 13 нм и числом ветвей, превышающим 105, но синтез проходил с появлением дефектов, связанных с отсутствием строительного блока фенолтриаллила. Однако авторы предполагают, что при высоких поколениях гибкие окончания ветвей поворачиваются внутрь к дендритному ядру, чтобы избежать стерического скопления групп на периферии, поскольку плотность внешнего слоя достаточно высока, а гибкость ветвей имеет некоторое число степеней свободы (здесь присутствует около 3000 ветвей). Таким образом, конструкция ограничена плотностью внутри дендримера, а не объемом концевых групп во внешнем слое, что позволяет получать молекулы большого размера.

Такие дендримеры⁶⁴ были использованы для получения металлодендримеров с функциональной периферией. В статье⁶⁵ были обобщены результаты работ, в одной из которых получен дендример, содержащий 54 ферроценовых звена, полученный конвергентным методом⁶⁶. В другой работе, наоборот, в основе лежал дивергентный метод синтеза, в результате чего был получен ряд структур, содержащих 9, 27, 81 и 243 ферроценовых звена на периферии аллильных дендримеров. Дендример, содержащий 243 ферроценовых фрагмента, был охарактеризован методом мессбауэровской спектроскопии⁶⁷. Готовые ферроценсодержащие дендримеры были окислены анодным способом или с использованием NOPF_6 (*Nitric oxide hexafluorophosphate*) до «синих» ферроцендендримеров, которые могут быть восстановлены обратно до ферроцендендримеров без разложения по окислительно-восстановительному циклу.

Схема 1

R = SiMe₂CH₂Cl

Реагенты и условия: *i.* 1) AlCl₃, 2) HPF₆ (водный р-р); *ii.* EtOH, K₂CO₃; *iii.* «one-pot», CH₂=CHCH₂Br, Bu^tOK, THF, -50 °C→20 °C; *iv.* 1) AlCl₃, 2) HPF₆ (водный р-р); *v.* 1) CH₂=CHCH₂Br, KOH, DME, 20 °C, 2) *hv*; *vi.* HSiMe₂CH₂Cl, THF, катализатор; *vii.* NaI, DMF.

В работе⁶⁸ синтезировали новый тип дендримеров, которые были получены с помощью двух реакций — гидросилилирования и гидроборирования, с последующим замещением галогена на фенольный триаллилный блок. Для синтеза дендримера третьей генерации использовали реакцию гидроборирования с дизиамилбораном, а затем гидросилилирование с диметилхлорметилсиланом, катализируемое катализатором Карстада. Сравнение двух синтетических стратегий показало, что последний способ позволяет избежать стерических затруднений и получить дендримеры вплоть до 9-й генерации (**G₉**) с 177047 концевыми группами и диаметром 16.7 нм⁶⁸. Стратегия создания крупных дендримеров на основе ферроцена⁶⁸ представлена на схеме 1.

Позднее авторы^{69–71} описывали дендримеры с ферроценовыми фрагментами и пентаметилферроценовыми концевыми группировками, эквивалентные 7-й генерации, которые обладали высокой окислительно-восстановительной стабильностью, однако имели много дефектов — до 20–30% к 7-й генерации; т.е. самые крупные дендримеры в этом случае демонстрируют возможность сохранения послойного роста даже при неполном замещении всех функциональных групп в слое. Основным отличием от предыдущей работы⁶⁵ было использование длинного ундеценового спейсера при функционализации ферроценовыми фрагментами, что позволило преодолеть стерические трудности, связанные с переориентацией дендритных концевых групп к центру макромолекулы.

В работе⁷⁰ объединили результаты ранее синтезированных авторами ферроценосодержащих дендримеров. Исследования показали, что дендримеры образуют супрамолекулярные ассоциаты на поверхности слюды, напоминающие по своей морфологии ансамбли металлических наночастиц. Было обнаружено обратимое изменение размера дендримера при окислительно-восстановительной реакции между Fe^{II} и Fe^{III},

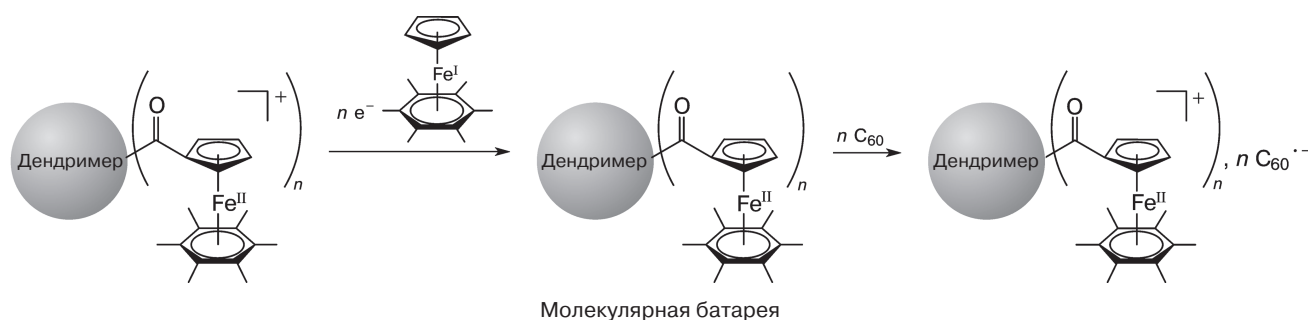
при этом в процессе окисления размер дендримера увеличивался на 50%. Циклическая вольтамперометрия показала полную химическую и электрохимическую обратимость вплоть до седьмой генерации. В концевые группы дендримеров могут быть введены окислительно-восстановительные системы с более отрицательными потенциалами, такие как кобальтоцены и смешанные многослойные комплексы [RCpFe^{II}(μ₆-C₆Me₆)]⁺, которые имеют до 14000 поверхностных групп. Данные системы могут быть применены при создании диодов, конденсаторов и нанобатарей, так как обладают весьма интересными электронными свойствами, электрохимической обратимостью и подвижностью ионов^{70,71}. На схеме 2 представлено окисление и восстановление дендримера⁷¹.

Стратегия синтеза с использованием клик-химии: азид-алкинового циклоприсоединения и тиол-ен-присоединения

Стратегия, разработанная D. P. Poudel и R. T. Taylor, позволяет легко модифицировать дендритные макромолекулы на поздней стадии и очень полезна при синтезе как симметричных, так и несимметричных Янус-дендримеров. Описан конвергентный синтез полиуретановых дендримеров, основанный на тиол-ен-присоединении и многокомпонентной реакции Курциуса в однореакторной системе. Разработаны две схемы — «клик и присоединение» и «присоединение и клик» (рис. 1). Для построения молекулы дендрона использовали 5-гидроксиизофталевую кислоту, 11-бромундеканол и 4-пентен-1-ол⁷². В новом исследовании⁷³ авторы применяли длинные спейсеры между точками ветвления на основе 5-гидроксиизофталевой кислоты и 5-гидрокси-1,3-диацилдиазида для дальнейшей модификации на заключительной стадии клик-реакции.

Комбинация реакций сопряженного присоединения по Михаэлю и тиол-ен-присоединения

Схема 2



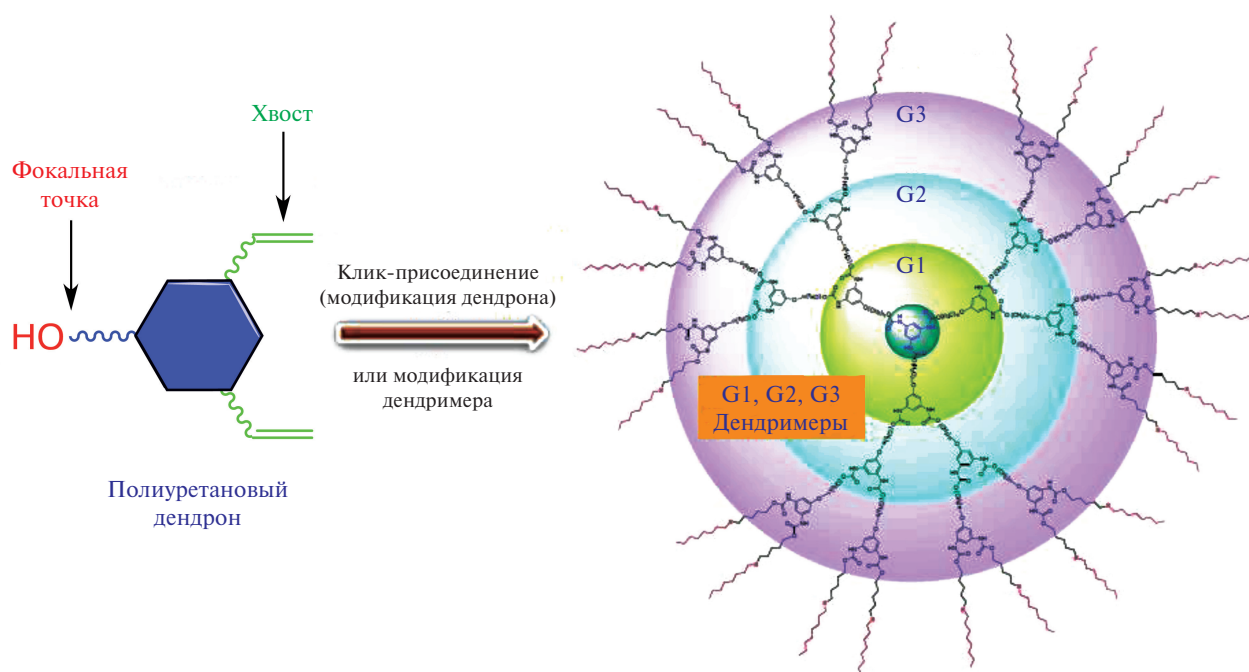


Рис. 1. Общая схема синтеза полиуретанового дендримера с использованием реакции тиол-ен-присоединения⁷³.

используется в качестве простого и эффективного подхода к синтезу карбосилан-силоксановых дендримеров. Синтез с использованием готовых блоков позволяет получить дендример 5-й генерации (**G5**) за один день. Последовательный процесс проводился в мягких условиях реакции без использования металлического катализатора. Взаимодействие блока **M1** и 1,2-дитиоэтана (схема 3), которое проводили при комнатной температуре со следовыми количествами 1,8-диаза-7-бицикло[5.4.0]ундецена (DBU) в качестве катализатора, привело к образованию дендримера **G1** за 30 мин, а **G2** получали за 10 минут в присутствии 1,2-дифенил-2,2-диметоксиэтанола (DMPA) в качестве фотоинициатора под действием УФ излучения (см. схему 3)⁷⁴.

В работе⁷⁵ получили диазидосодержащие дендроны до 4-ой генерации (**G4**) для дальнейшего

получения L–D-сополимеров с чередующимися структурами. Синтез дендронов осуществляли путем повторения реакций тиол-ен-присоединения и этерификации (схема 4). Был получен гидрофобный дендрон четвертой генерации, модифицированный двумя азидными группами, с молекулярной массой 8 кДа и содержащий 32 концевые группы.

В работе⁷⁶ представлена схема быстрого синтеза мономеров типа $AB_2 + CD_2$, которая включает четыре различные функциональные группы для дальнейшего их объединения в четыре последовательные и хемоселективные реакции для получения дендримеров 4-й генерации с внутренней гетерослойной конфигурацией (рис. 2). В синтезе таких дендримеров использованы реакции: тиол-ен-присоединения, амидирование, этерификация и азид-алкиновое

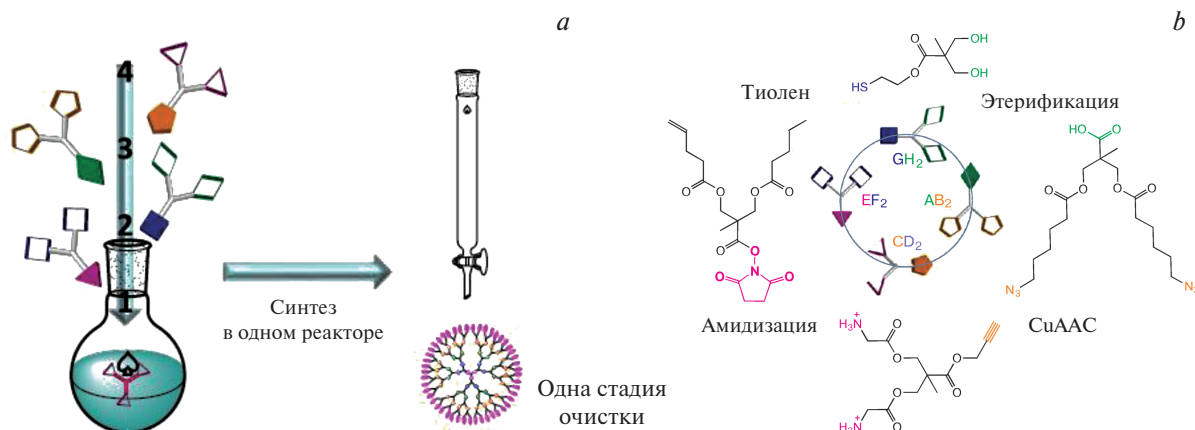
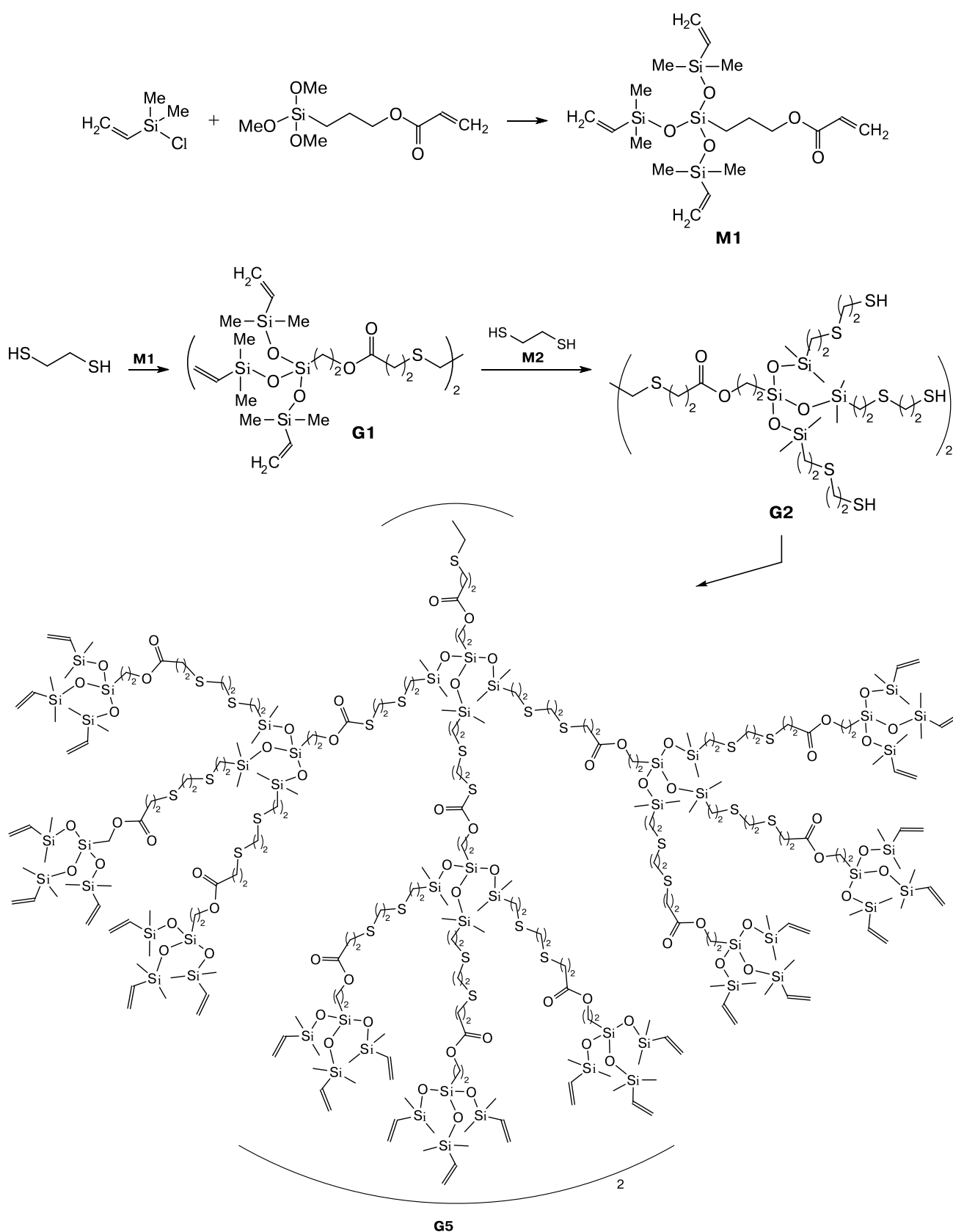


Рис. 2. Схема подхода к синтезу дендримера (a). Химические реакции, включающие 4 мономера (b)⁷⁶.

Схема 3



циклоприсоединение (CuACC). Различные строительные блоки последовательно добавляли в реактор после завершения предыдущей ста-

дии. Чтобы гарантировать сохранение средних размеров дендримеров, на каждой стадии использовали небольшой избыток различных

Схема 4

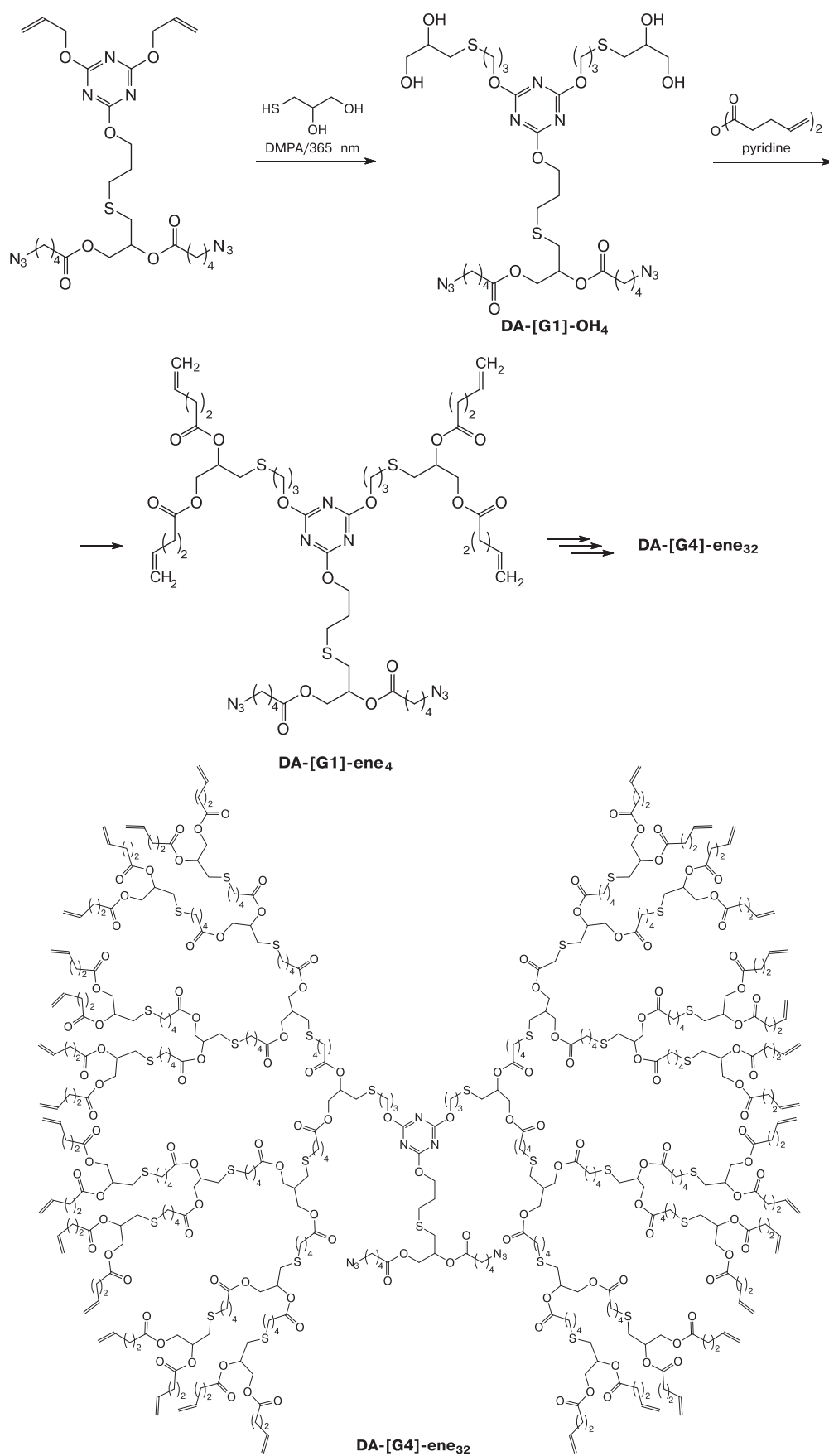
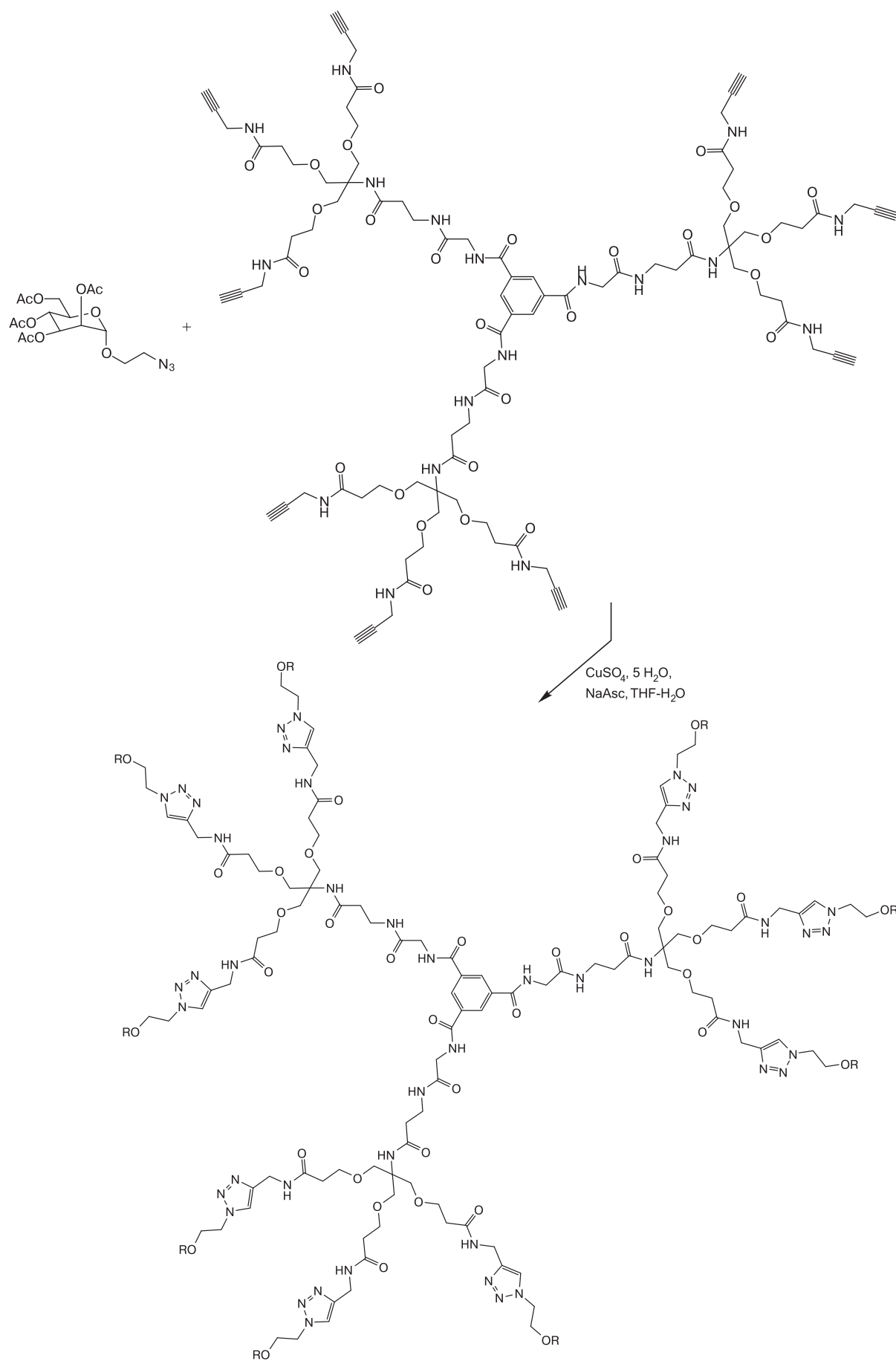


Схема 5



R = манноза

мономеров в диапазоне от 1.02 до 1.5 экв. по отношению к реакционноспособным группам. Подход с использованием одного реактора позволил сократить общее время реакции, минимизировать этапы очистки и обеспечить получение целевых дендримеров с более высокими выходами по сравнению с путем последовательного синтеза. Дендример четвертой генерации был выделен с выходом 89% менее чем за 2.5 ч общего времени реакции и с одной стадией очистки.

Для создания нового класса глико содержащих дендримеров большого размера с 36 функциональными группами в оболочке был использован двухстадийный конвергентный подход. На первом этапе было синтезировано ядро с помощью дивергентного метода, а затем был получен гликодендрон с использованием конвергентного метода. Оба блока были объединены с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения за 3 ч.⁷⁷

В рамках дивергентного подхода⁷⁸ был продемонстрирован синтез нового маннозилированного «гликодендримера 1» 1-й генерации, имеющего глицин-β-аланиновые дипептидные и триазольные внутренние звенья, а также кластер маннозилированных сахаров на периферии (схема 5). Ключевые реакции этерификации и азид-алкинового циклоприсоединения обеспечили формирование структуры дендримера.

В работе⁷⁹ описана стратегия синтеза высокомолекулярных глобулярных мультивалентных гликофуллеренов, которые авторы отождествляют с дендримерами из-за их глобулярной структуры, большого размера и мультивалентности. Авторами синтезированы водорастворимые тридекафуллерены, содержащие 120 моносахаридов в оболочке и фуллерены в качестве ядра и точек ветвления. Синтез осуществляли с использованием азид-алкинового циклоприсоединения и молекулярная масса продукта достигала около 56 кДа уже ко второй генерации⁸⁰. В следующей

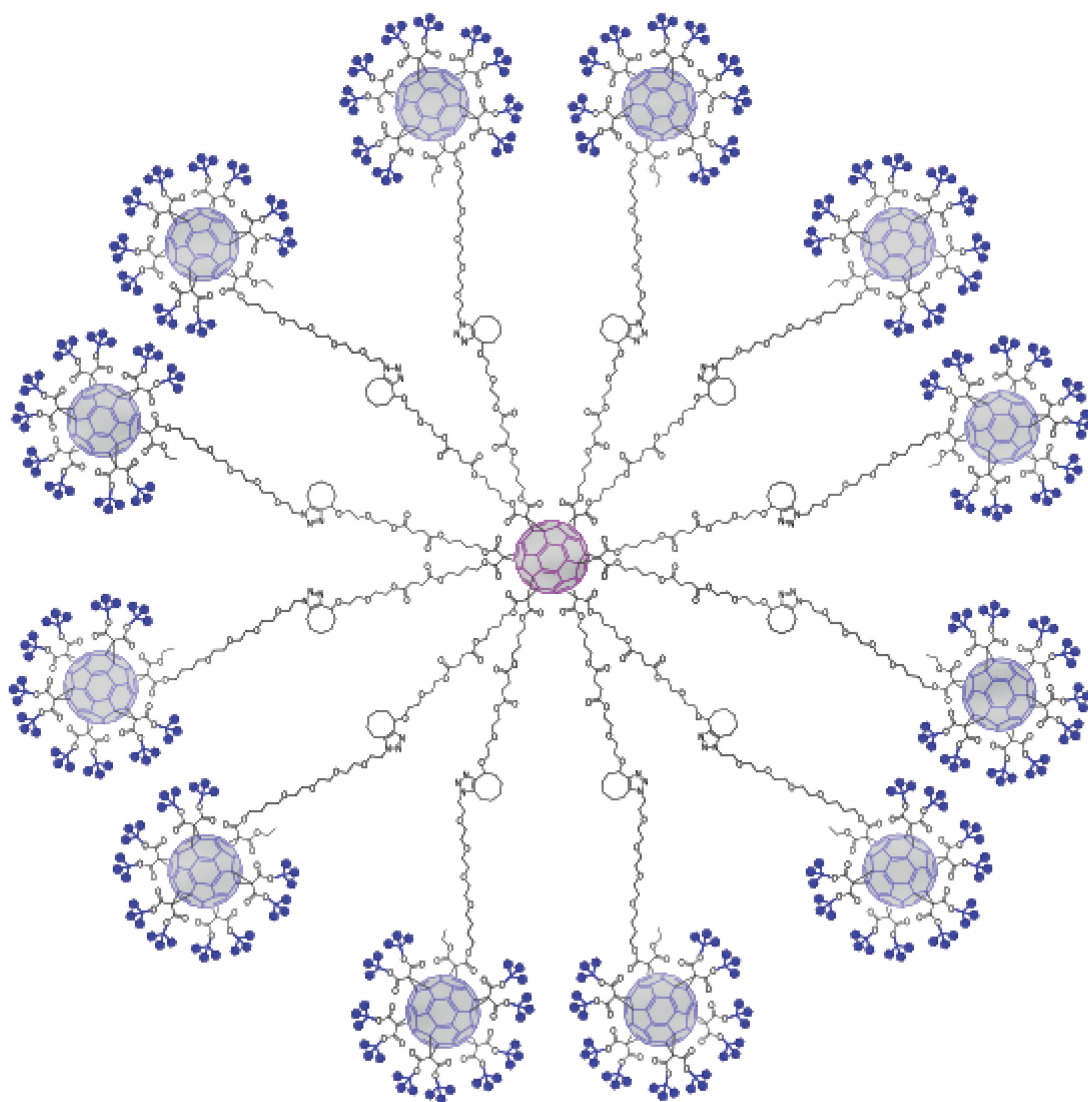


Рис. 3. Тридекафуллерен 32, дополненный 360 1,2-маннобиозидными звеньями с использованием клик-химии⁸¹.

работе стратегия была усовершенствована — использовался метод клик-реакций, не содержащий меди (SPAAC), удлиненные спейсеры на основе полиэтиленгликоля, различные типы точек ветвления, блочный тип сборки. Таким образом, была получена растворимая в воде молекула, которая содержит 41370 атомов углерода, водорода, кислорода и азота, с 360 дисахаридами в оболочке (рис. 3)⁸¹. Дальнейшие исследования показали, что гликофуллерены с маннобиозидами демонстрируют сильное ингибирование клеточной инфекции вирусами Эбола, вирус Зика и Денге. Таким образом, сочетание мультивалентности гликофуллеренов с размером структуры представляет новую стратегию для блокирования рецептора DC-SIGN и ингибирования процесса вирусной инфекции.

В работе⁸² представили конвергентный синтез РАМАМ-дендримероподобных частиц (РАМАМ — поли(амидоамины)) полистирола типа «ядро—оболочка» в диапазоне диаметров 15–20 нм с использованием наночастиц с азидным покрытием (NPN_3) в качестве интерактивной платформы (рис. 4). Синтез проводили в мягких условиях с использованием CuSO_4 и аскорбата натрия в качестве каталитической системы. Весь процесс был осуществлен в воде без добавления какого-либо растворителя в присутствии поверхностно-активного вещества, что позволило мицеллярно солюбилизировать гидрофобное производное дансил-хлорида. Использование РАМАМ-дендронов (G0.5

и G1.5) позволяет в несколько этапов получать наночастицы, покрытые дендронами, которые обладают свойствами, сравнимыми по своей функциональности с РАМАМ-дендримерами 8-й генерации, а по размеру — с текто-дендримером типа «ядро—оболочка». Были достигнуты 75–80%-ные уровни насыщения дендритной оболочки⁸².

Подход с использованием аминогрупп

В работе⁸³ разработан дивергентный синтез нового класса макромолекул с азафраун в качестве ядра и с длинными алкильными спейсерами, включающими 24 аминогруппы у дендримера третьей генерации (рис. 5). Синтез функционального спейсера с длинной алкильной цепью представляет собой двухэтапный процесс, включающий добавление подходящего амина (3-аминопропилтриэтоксисилана для силоксанового дендримера и 2-аминоэтанола для гидроксильного дендримера) к метилакрилату и амидирование полученных сложных эфиров большим избытком гексаметилендиамина для получения функциональных дендронов. Использование больших избытков (двукратный) реагентов является «родовым» недостатком амидо-аминной синтетической схемы, который трудно преодолеть из-за доступности реагента и простоты реакции. Дендримеры, содержащие ядро типа «азафраун», полезны для встраивания молекул-гостей, таких как наночастицы металлов, витамин А, фуллерен и т.д.

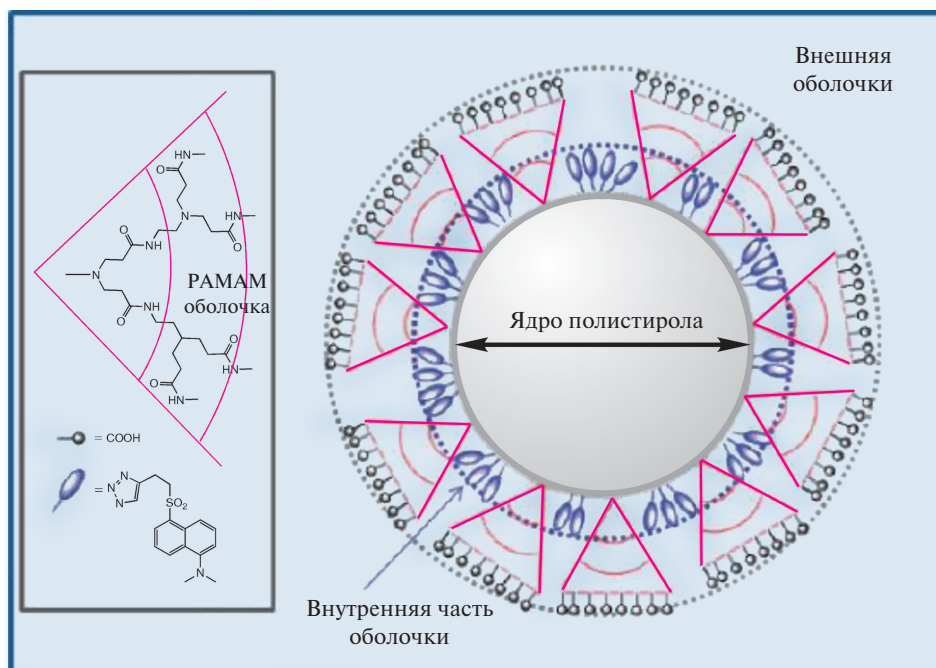


Рис. 4. Строение полученных наночастиц⁸².

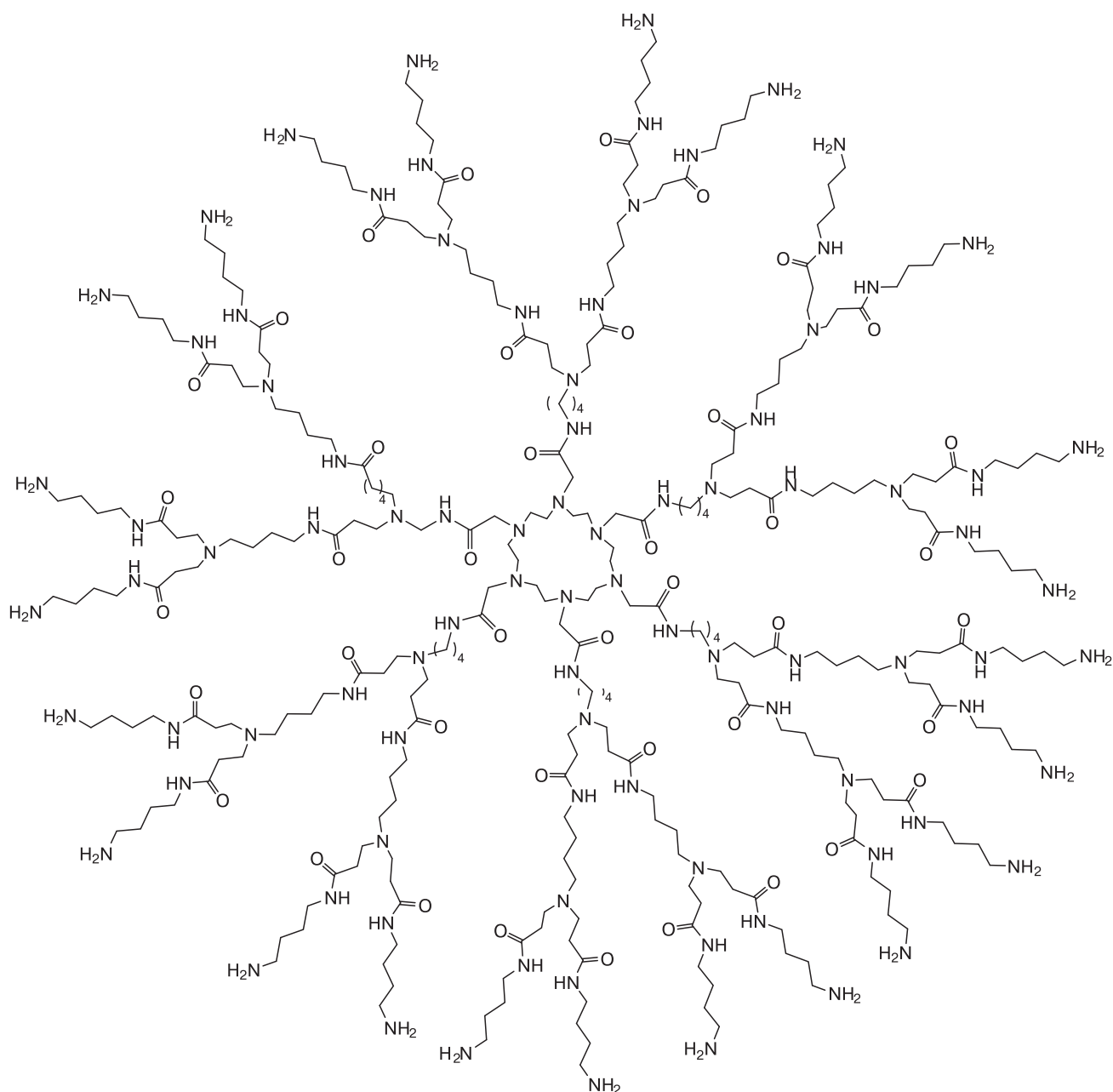
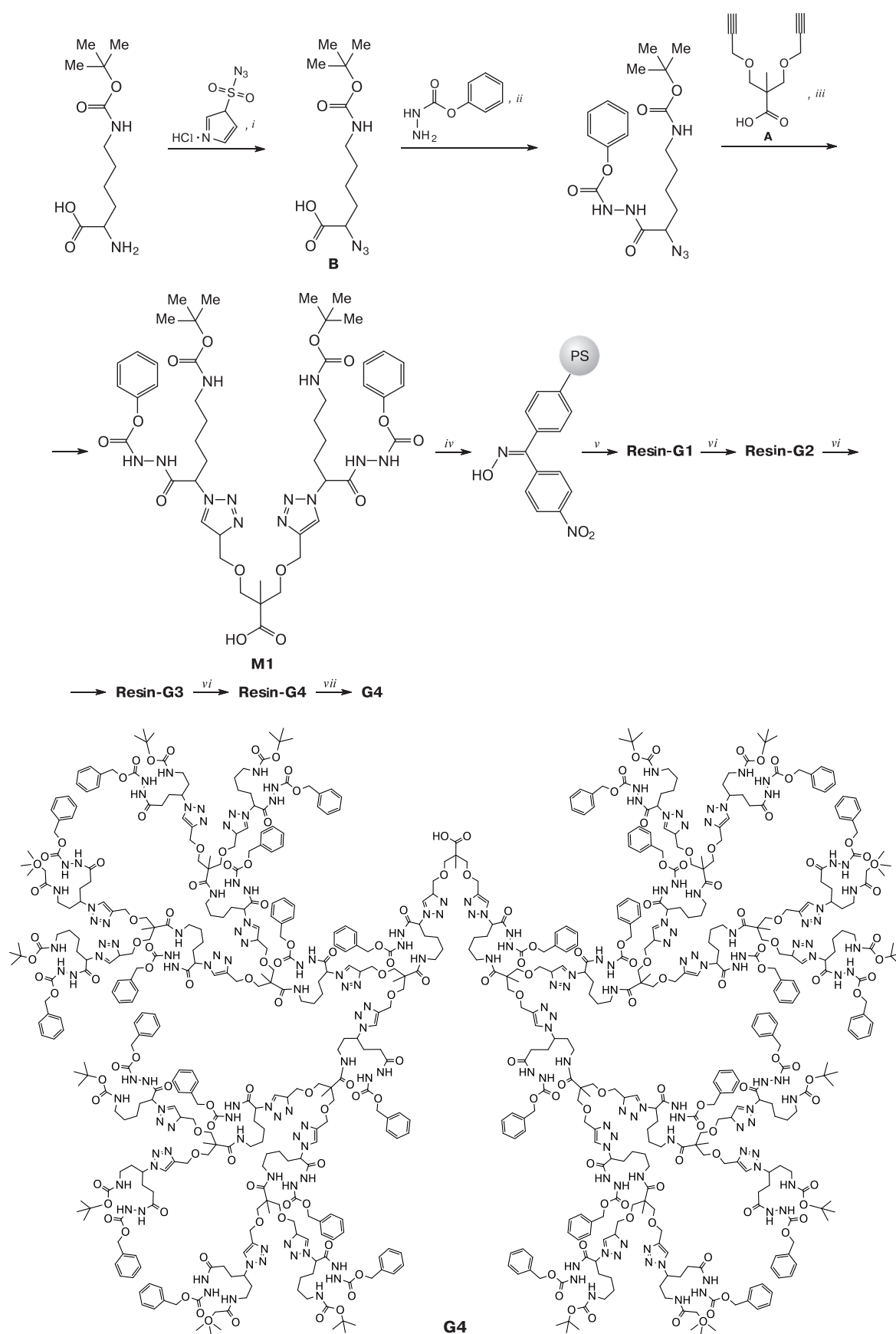


Рис. 5. Молекулярная структура дендримера G3 аза-С(6)-PAMAM⁸³.

Как продемонстрировано в работе⁸⁴ дендроны четвертой генерации, не имеющие структурных дефектов, могут быть легко синтезированы в течение 2 дней (схема 6). Дендроны синтезировали с помощью реакции амидирования и метода твердофазного синтеза. В процессе синтеза дендронов ввели бензоилоксикарбонильную (бензилхлоркарбонат)-защищенную ацилгидразиновую группу в каждое повторяющееся звено и *трет*-бутилоксикарбонильную (BOC)-защищенную аминогруппу на каждом конце. Разработали строительный блок под названием **M1** со структурой типа AB_2C_2 , содержащий одну группу

карбоновой кислоты, две аминогруппы, защищенные BOC-группы, и две ацилгидразиновые группы, защищенные бензилхлоркарбонат. На основе **M1** были синтезированы дендроны **G1–G4** методом непрерывного твердофазного синтеза с использованием оксимовой смолы в качестве твердой основы. Далее присоединяли строительный блок **M1** и оксимовую смолу по реакции этерификации. BOC-группы селективно удаляли трифторуксусной кислотой для высвобождения аминогрупп с целью дальнейшей реакции амидирования. Такие дендримеры, модифицированные фенилкарбоновой кислотой, могут исполь-

Схема 6



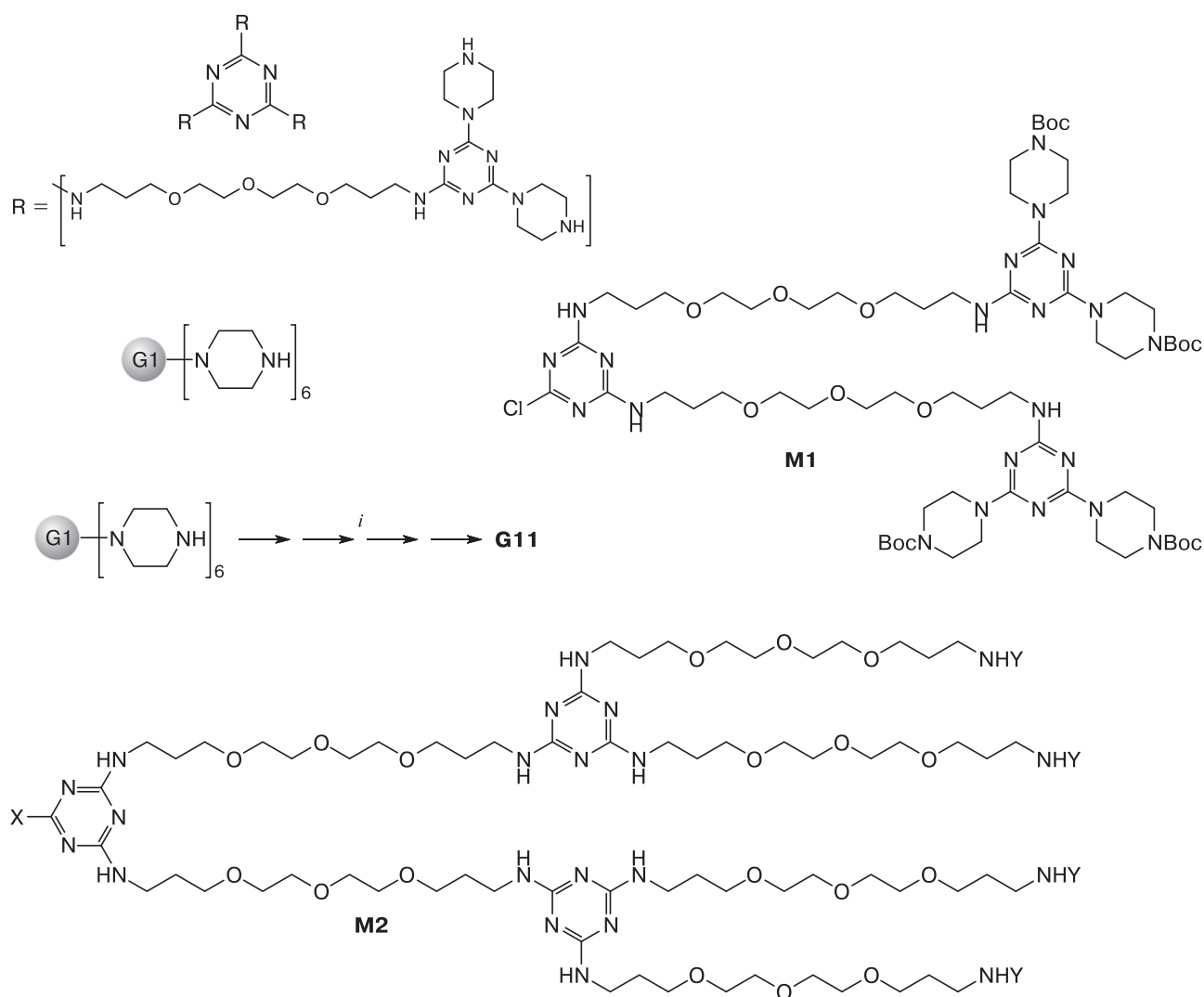
Реагенты и условия: *i*. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, K_2CO_3 , метанол; *ii*. 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид/4-диметиламинопиридин, дихлорметан; *iii*. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, K_2CO_3 , THF. H_2O ; *iv*. Гексафторфосфат, ДМФА; *v*. Ацетил ангидрид; *N,N*-диизопропилэтиламин : DMF (1 : 2 : 7); *vi*. 30%-ная трифторуксусная кислота, дихлорметан; *vii*. Гексафторфосфат, НММ, ДМФА.

зоваться как пролекарство, которое уже показало противоопухолевые свойства у мышей при многократном введении препарата.

В работах^{85,86} получали триазиносодержащие дендримеры высоких генераций двух типов. Оба типа дендримеров содержат триазиновые группы и длинный этиленгликолевый диамин. Однако в работе⁸⁵ использовали пиперазин в качестве линкера, из-за чего удалось достигнуть плохо растворимой 11-й генерации (схема 7). Во второй работе⁸⁶ в результате использования в структуре гибкого олигоэфирного диамина была синтезирована 13-я генерация. Принципиальная схема получения дендримеров остается одинаковой в обоих случаях. Дендример 13-й генерации, содержащий триазиновые группы, связанные олигоэфирными диаминами, был получен при-

соединением готовых блоков, начиная с аминокислотного ядра 1-й генерации (**G1**), которое вступало в реакцию с макромономером (**M2**) (см. схему 7). После снятия защиты процесс многократно повторяется. По конструкции макромономер **M2** имеет единственный реакционноспособный участок — монохлортриазин, который исключает образование ковалентно-связанных димеров, тем самым ограничивая количество побочных продуктов. Полученный дендример стабилен в широком диапазоне концентраций, pH, температур, в полярных растворителях и в присутствии добавок. Такой дендример теоретически содержит 16384 поверхностных группы и имеет молекулярную массу, превышающую 8.4 МДа. Просвечивающая электронная и атомно-силовая микроскопии, динамическое светорассеяние и

Схема 7



M2: X = Cl; Y = BOC

Реагенты и условия: 1) **M1** или **M2**, DIPEA, THF, MeOH, H₂O, Δ, 2—5 суток, ~85%; 2) H⁺, ~20 °C, 16 ч, 95—100%.

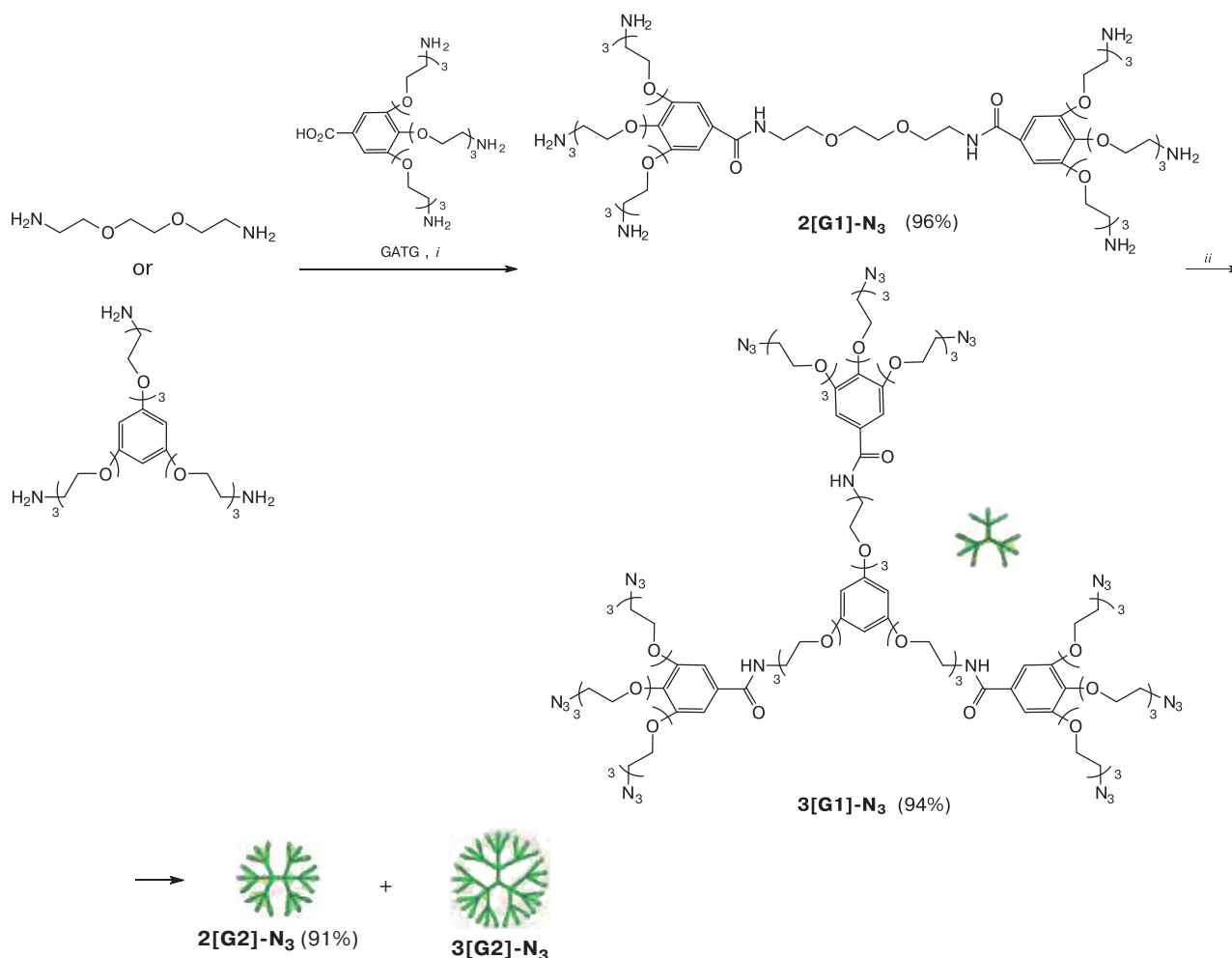
расчеты показывают, что его диаметр составляет 30 нм.⁸⁶

В работе⁸⁷ синтезировали и описали аптадендример (*aptadendrimer*) 4-й генерации состоящий из фрагментов галловой кислоты–триэтиленгликоля (GATG) (схема 8). Авторы упростили, улучшили и масштабировали синтез GATG⁸⁸, оптимизировав условия на каждом из четырех этапов, по сравнению ранее разработанными методиками других групп. Синтез дендрона проходил в 4 этапа. На первом этапе использовали реакцию замещения хлорида на азидную группу монохлоргидрина триэтиленгликоля. На втором этапе проводили реакцию замещения гидроксильной группы на хлорид. Далее осуществляли реакцию между полученным мономером и метилгаллатом. Заключительный этап включал в себя реакцию гидролиза. Далее, используя дивергентную методику роста дендримера, включающую в себя амидирование с повторяющейся

единицей GATG и восстановление азидов, были синтезированы четыре поколения дендримеров с отличными выходами, содержащими до 243 концевых азидовых/аминогрупп⁸⁹. После синтеза полученный дендример 4-й генерации функционализировали аптамером AT11 для применения как контейнера и стабилизатора для противоопухолевого препарата⁹⁰.

Дендримерные эфиры с длинным спейсером были синтезированы с использованием дендримерных полиамидаминов и алкильных длинноцепных акриловых эфиров низких генераций в качестве исходных материалов (схема 9)⁹¹. Эти дендритные длинноцепные эфиры имеют различную длину алкильной цепи и различное число разветвленных цепей. Исходя из экспериментов, основанных на обработке сырой нефти каждым из шести полученных дендримерных эфиров, был сделан вывод, чем длиннее алкильная цепь дендритного длинноцепного сложного

Схема 8



Реагенты и условия: *i*. EDC, CH₂Cl₂, 12 ч; *ii*. 1) MeOH, CHCl₃, H₂O, Ph₃P, 6 ч; 2) RU, EDC, DMSO, 12 ч.

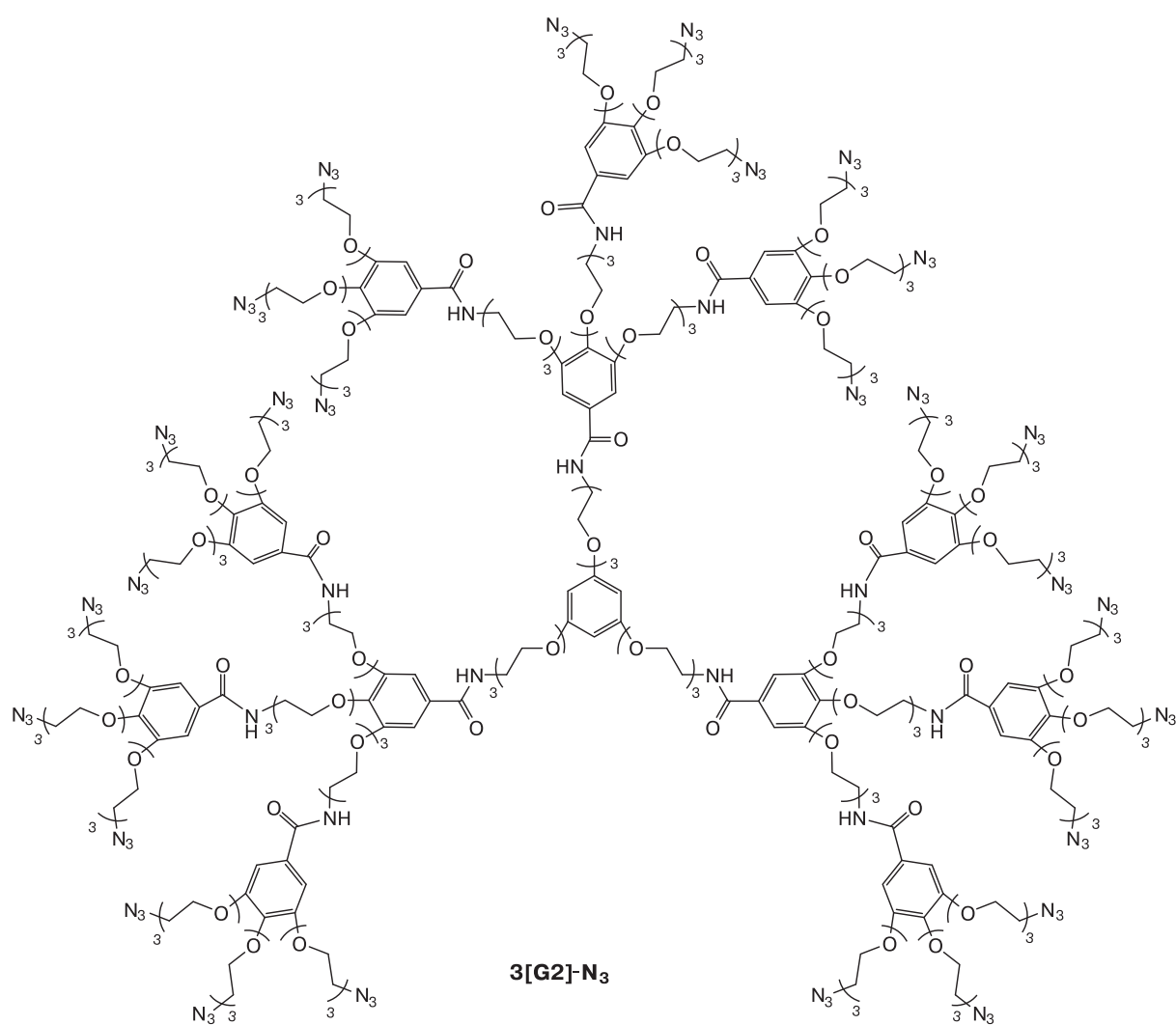
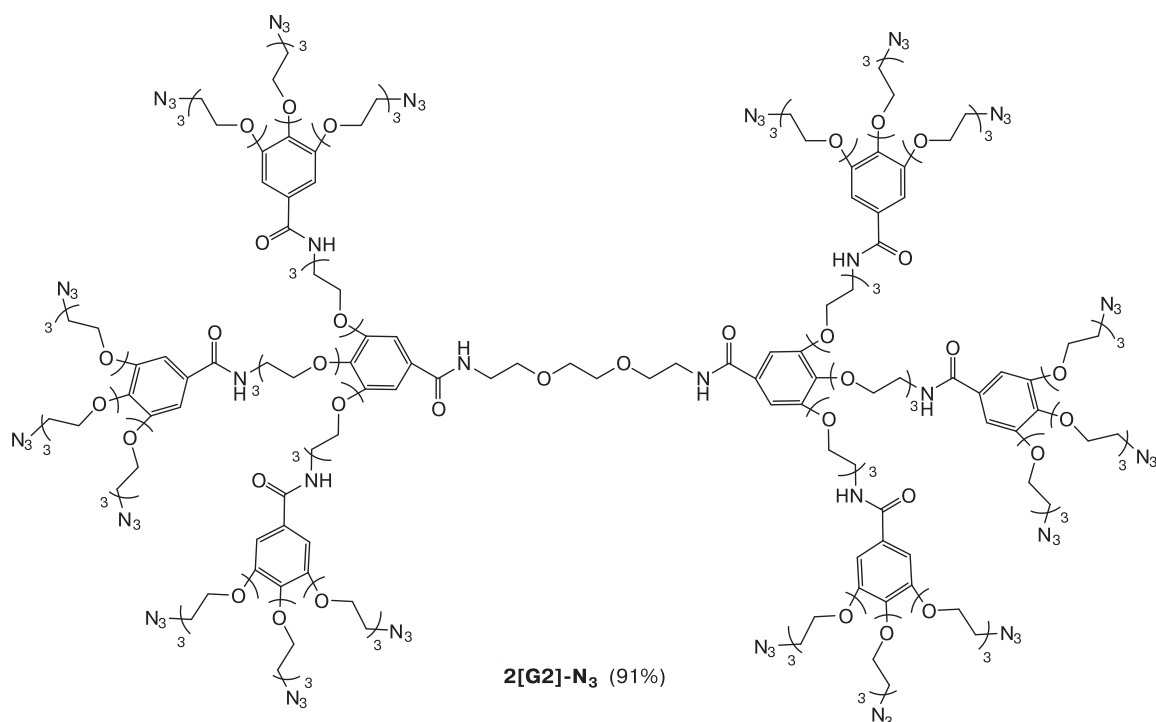
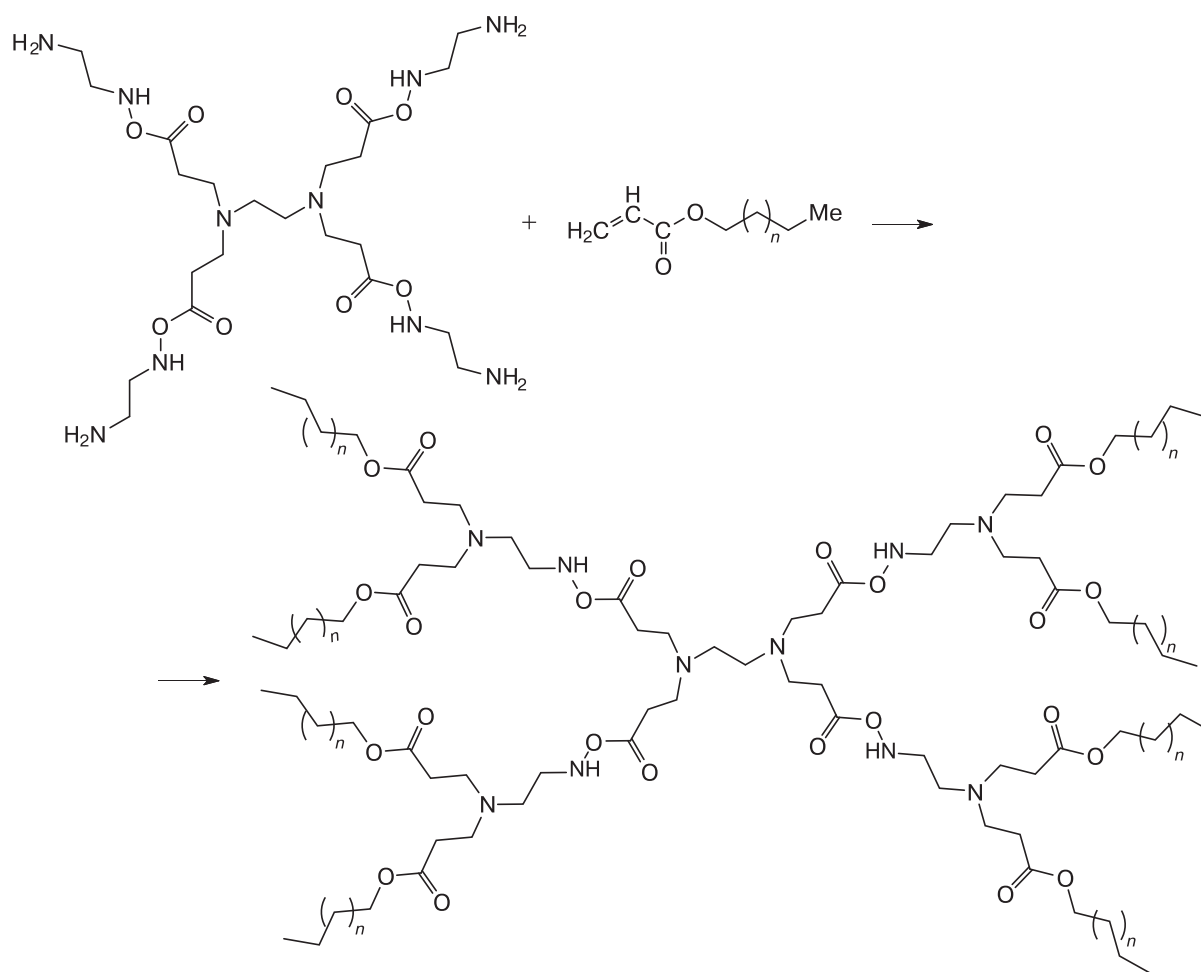


Схема 9



$n = 5, 9, 15$

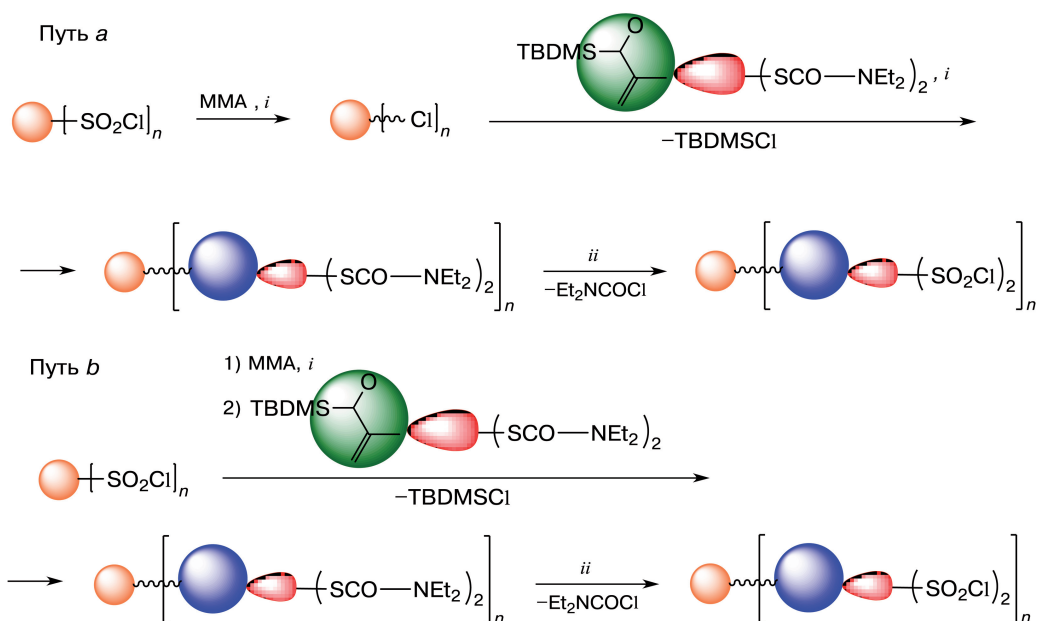
эфира, тем ниже кажущаяся вязкость и температура стеклования⁹¹.

Стратегии с использованием полимеризации

В 2003 г. был разработан новый метод синтеза дендритных макромолекул вплоть до 4-й генерации, имеющий название TERMINI (схема 10)⁹². Молекулярная масса макромолекулы, согласно данным ГПХ, составила 16 кДа. Этот метод представляет собой многофункциональное присоединение, которое прерывает «живую» полимеризацию или цепную органическую реакцию. Были разработаны два метода, включающие три стадии. Первый метод основан на обязательной последовательности трех стадий реакции: «живая» полимеризация, блокирование концевых групп и снятие защиты, а во втором методе «живая» полимеризация и блокирование концевых групп объединены в один процесс. Следовательно, второй метод сокращает время, затрачиваемое на синтез одной генерации⁹².

В работе⁹³ представили синтез нового типа дендритной структуры — иерархически разветвленного дендритного полимера, в котором дискретные дендроны построены в точках разветвления дендримероподобного скелета (рис. 6). Синтез состоит из двух стадий: получения дендримероподобного полистирола путем анионной полимеризации и реакции присоединения хлорсилана, а также образования карбонат-содержащих дендронов из первичных гидроксильных групп в точках ветвления дендримероподобного полистирола посредством высокоселективных реакций между имидазолкарбонатыми эфирами и первичными гидроксилами. Получают иерархически разветвленный дендритный полимер **G3-g3**, содержащий 21 дендрон карбонатного происхождения и 167 гидроксильных групп в одном дендримероподобном полистироле. Полученный продукт представляет собой новый класс дендритных полимеров с точки зрения топологии разветвления цепи, в котором большее количество функциональных групп может

Схема 10



Реагенты и условия: *i*. Cu_2O , бпу; *ii*. Cl_2 , HCO_2H .

TBDMS — трет-Бутилдиметилсилильная группа.

быть размещено в одной молекуле. По сравнению с классическим дендримером, иерархически разветвленный дендритный полимер обладает двумя признаками: более сложной структурой и

большим размером, который может составлять до нескольких десятков нанометров.

Дендронизированные полиэфирамидные полимеры 6, 7 и 8-й генераций были получены

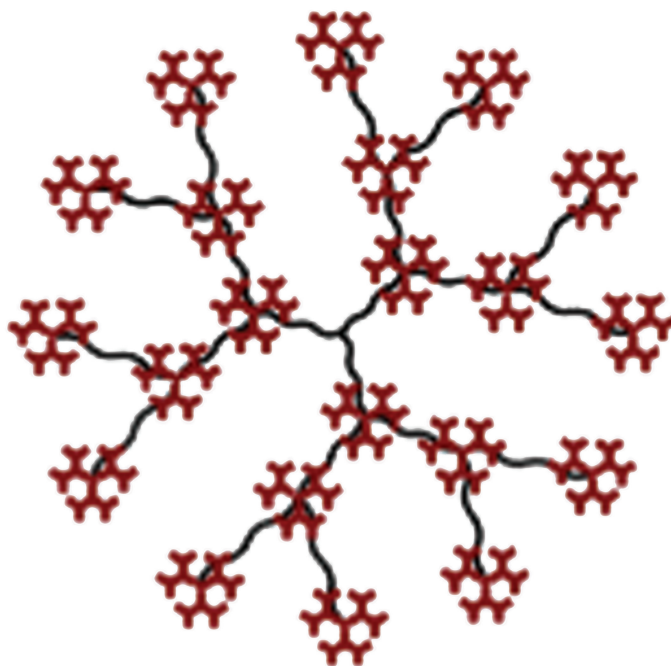


Рис. 6. Разветвленный дендритный полимер⁹³.

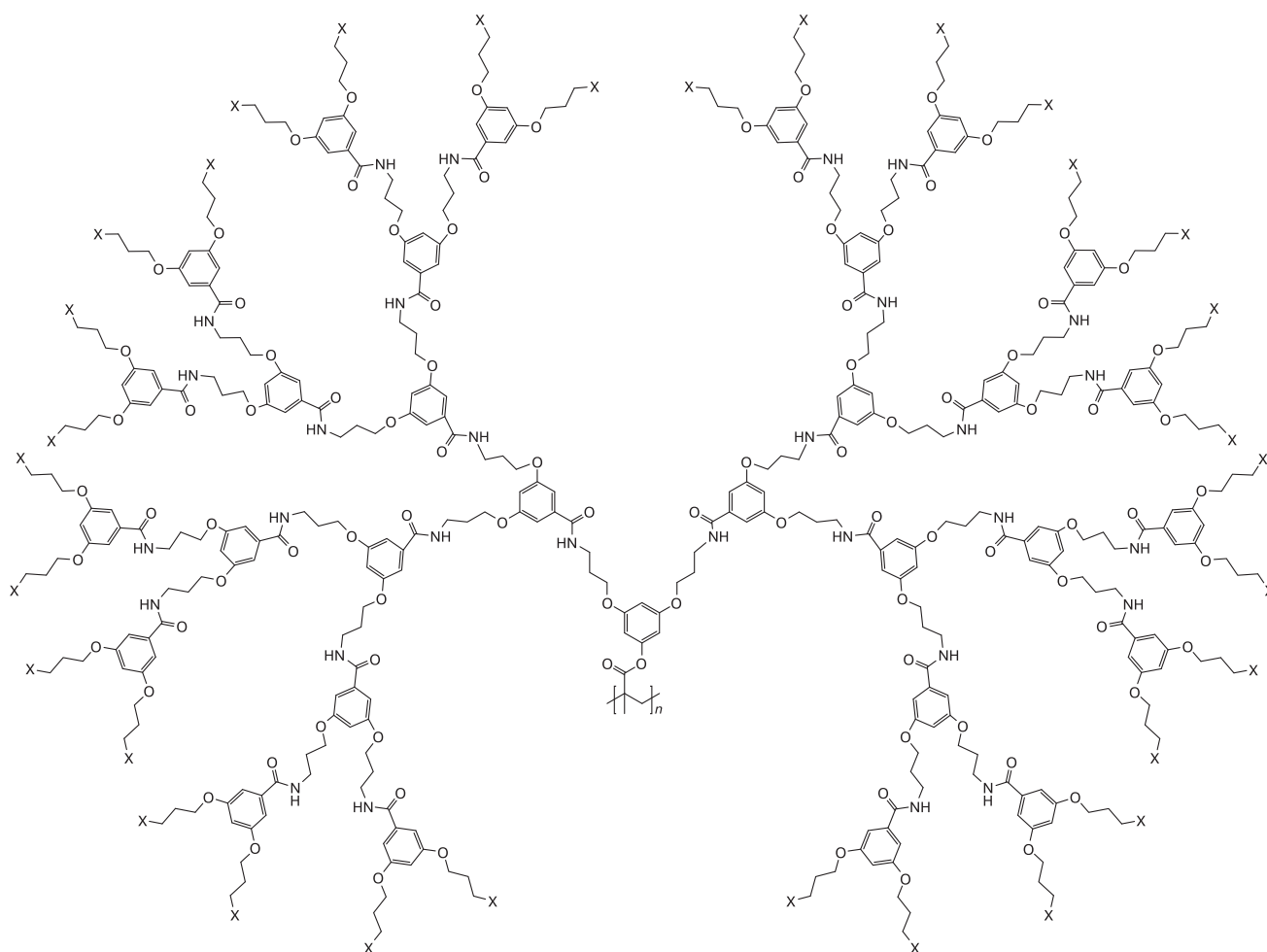
дивергентным способом (рис. 7). Число генераций дендримеров, полученных в работе⁹⁴, превышает ранее установленный предел плотной упаковки¹³. Синтез был выполнен на основе превращений аллилоксикарбонильных концевых групп.

Используя твердофазный метод получения и ортогонально защищенные остатки лизина, в работе⁹⁵ были получены дендримеры **G2–G4** с различными конфигурациями и с выходом 82–88% в течение 13 ч. Примечательно, что более высокие концентрации реагентов эффективно сокращали время приготовления. Более того, этот способ давал продукты высокой чистоты, которые можно было выделять путем осаждения. При получении дендримеров использовали два вида смол. При использовании смолы в структуре ядра может быть введена пропаргильная группа, что увеличивало разнообразие этого подхода. Этот метод был применен для получения пары дефектных дендримеров с 4-карбоксифенилбороновой кислотой в составе молекул, которые содержали одинаковое количество борных кис-

лот. Это исследование показало, что положение периферийных групп является одним из факторов для селективного связывания молекул-гостей дендримерами.

Жесткоцепные дендримеры

Новое семейство гигантских π -сопряженных дендримеров (**G0**, **G1** и **G2**), построенных исключительно из 5,5,10,10,15,15-гексагексилтруксеновых звеньев, было получено конвергентным методом, с помощью реакции кросс-сочетания^{96,97}. Согласно молекулярному моделированию, исследованиям методами АСМ и ДРС, диаметры составляют 3.6 нм для **G0**, 5.6 нм для **G1** и 7.9 нм для **G2** соответственно. Три дендримера проявляют сходные УФ-видимые и фотолюминесцентные свойства в разбавленном растворе, что указывает на их одинаковую эффективную длину сопряжения. Органические светодиоды, устойчивые к форме дендримеры демонстрируют превосходную способность передачи энергии внутри молекулы. В работе⁹⁸



$n = 50\text{--}20000$

Рис. 7. Химическая структура дендронизированного полимера 8-й генерации⁹⁴.

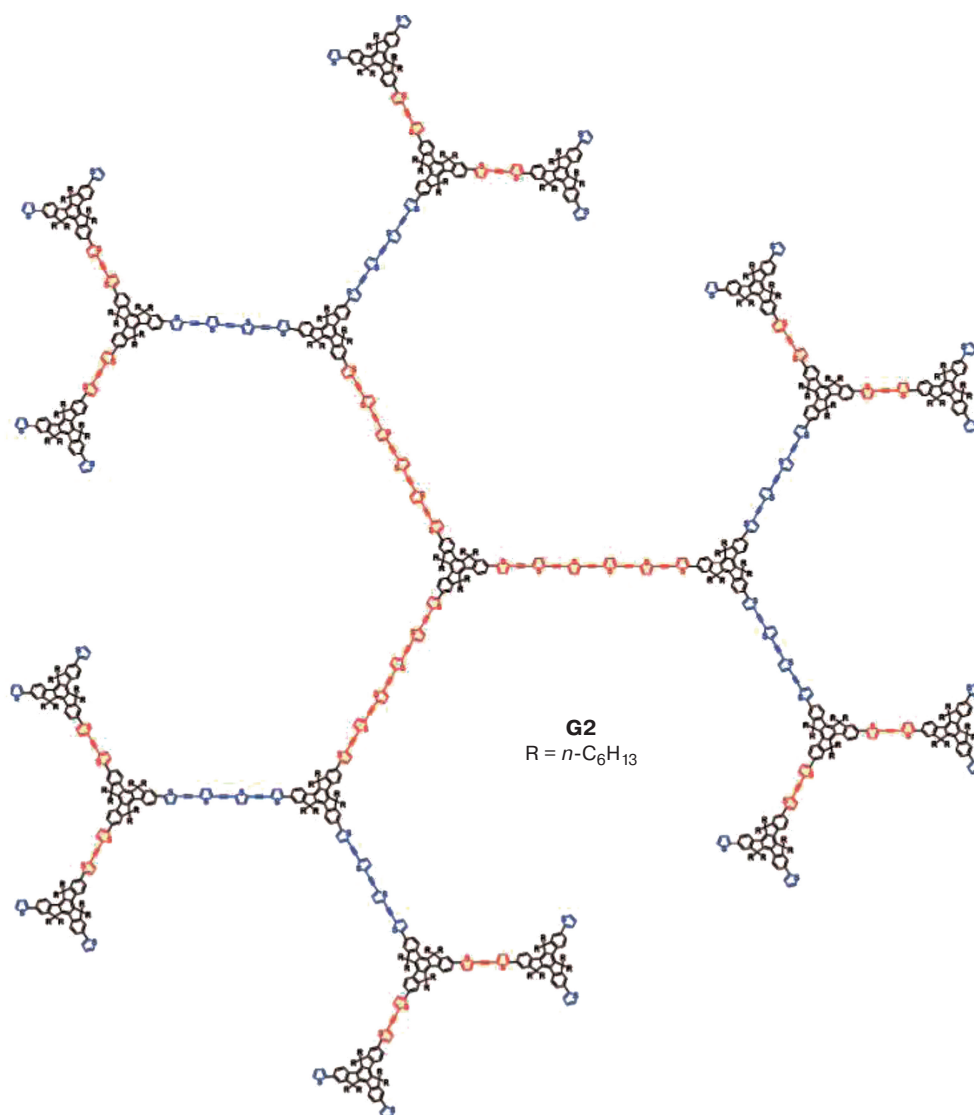


Рис. 8. Структура G2 модельных соединений⁹⁸.

показали синтез сверхразмерного π -сопряженного дендримера G2, который содержит 22 строительных блока в качестве узлов и олиго-тиенилэтинилен различной длины в качестве разветвляющихся фрагментов (рис. 8). Диаметр полученного дендримера составлял 9.6 нм, а мо-

лекулярная масса — 27 кДа. Такие дендримеры могут быть использованы как материалы для преобразования солнечной энергии и органических лазеров.

В работе⁹⁹ получили серию гигантских флуоресцентных полифениленовых дендримеров за

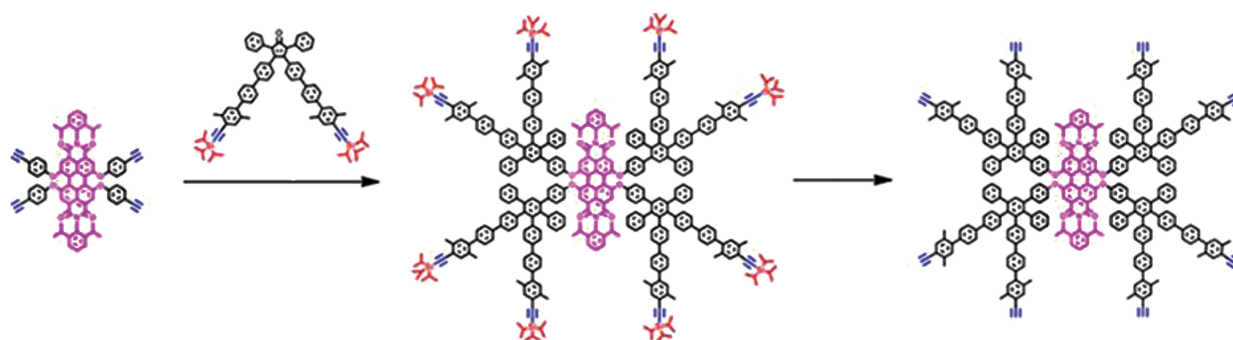
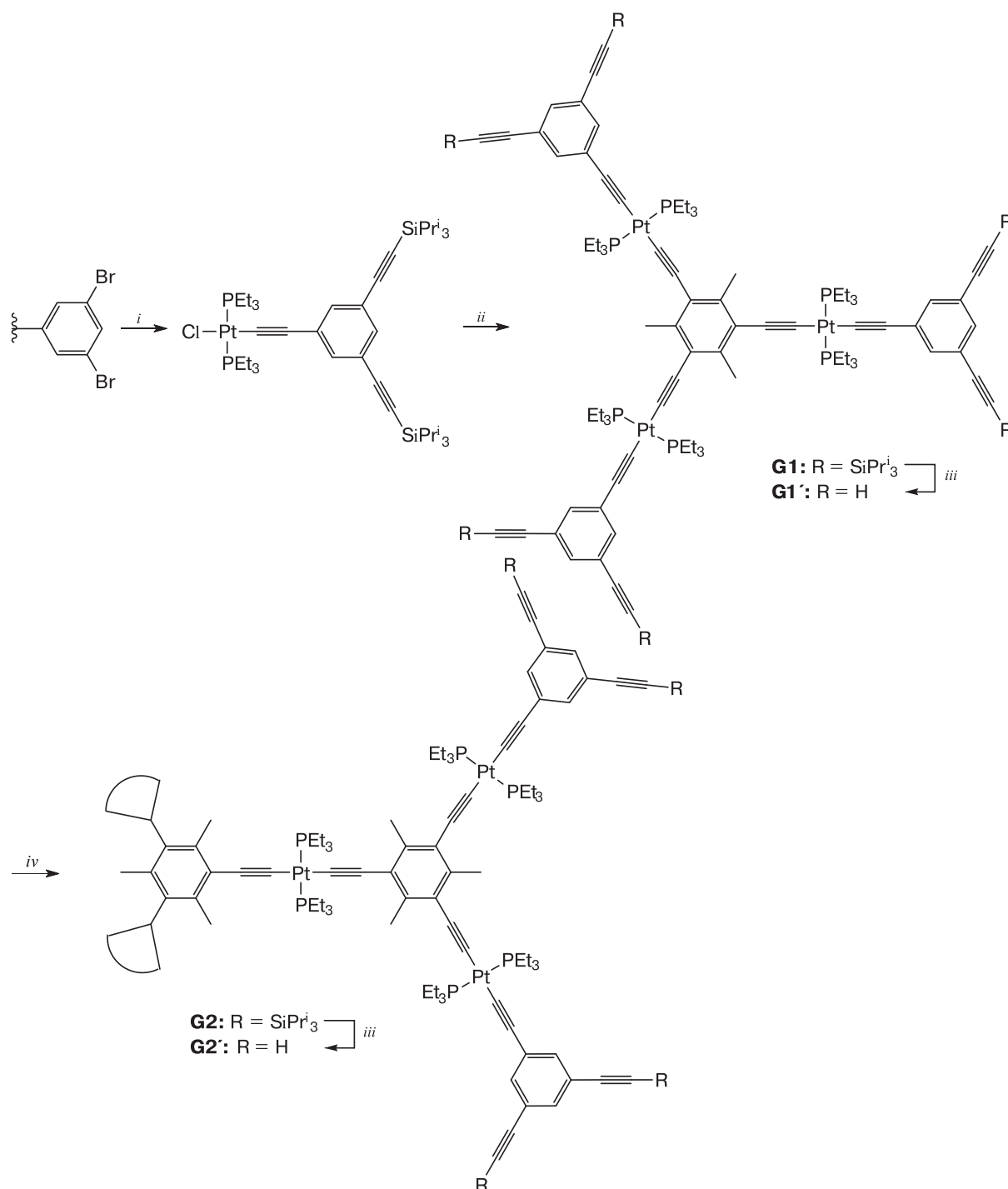


Рис. 9. Схема синтеза дендримеров дивергентным синтезом по реакции Дильса—Альдера⁹⁹.

счет использования длинных ароматических спейсеров (рис. 9). Самым крупным представителем этой серии является дендример девятой генерации (**G9**) с молекулярной массой до 1.9 МДа и диаметром до 33 нм, содержащий 18402 бензольных кольца и 2048 концевых групп. В процессе синтеза использовали дивергентный синтез и реакцию циклоприсоединения Дильса—Альдера. Авторам удалось достигнуть уникальных резуль-

татов благодаря трем основным преимуществам: а) использованию легкодоступных расширенных дендритных разветвлений в сочетании с относительно объемным каркасом перилендиимида; б) проведению тщательной трехступенчатой очистки каждой генерации дендримера; в) хранению открытого раствора дендримера при низкой температуре и в темноте с постепенным удалением растворителя. Таким образом, был преодолен

Схема 11



Реагенты и условия: i. Стадия I; ii. Стадия II; iii. Стадия III; iv. Стадия IV.

синтетический предел роста полифениленовых дендримеров за счет увеличения количества ароматических звеньев в спейсере и получен дендример 9-й генерации.

Крупные металлоорганические дендримеры, вплоть до шестого поколения и имеющие диаметр более 10 нм, были синтезированы дивергентным методом с использованием моноядерного платино-ацетилидного комплекса. Для дивергентного синтеза использовали моноядерный платино-ацетилидный комплекс, полученный из 1-бром-3,5-дииодобензола, с защитой концевых ацетиленовых групп триметилсилильными и триизопропилсилильными группами. Синтез первой генерации дендримера показал, что он проходит достаточно быстро в мягких условиях, при комнатной температуре в течение 24 ч с использованием катализатора CuCl и растворителя диэтиламина (схема 11). Размер молекулы дендримера шестого поколения был измерен методом малоуглового рассеяния нейтронов и состав-

лял 12 нм. По мнению авторов, такие дендримеры открывают потенциальный путь к получению новых наноразмерных металлоорганических материалов, однако это не было показано в последующих работах¹⁰⁰.

В работе¹⁰¹ описывали изменение межмолекулярных встречных π — π -взаимодействий между дендритными молекулами на основе триазина с формированием жидкокристаллических (ЖК) фаз посредством молекулярного дизайна (рис. 10). Разобраны три подхода к получению дендримеров на основе триазина с мезогенной фазой при термической обработке. Первый заключается во включении мезогенных звеньев в структуру триазина и пиперазина простым вариантом молекулярного конструирования, второй подход — в смешивании компонентов с образованием ЖК-дендритных смесей путем регулирования межмолекулярных π — π -взаимодействий, что ценно для ЖК-дендримеров на основе 1,3,5-триамино-*s*-триазина. Третий подход представляет

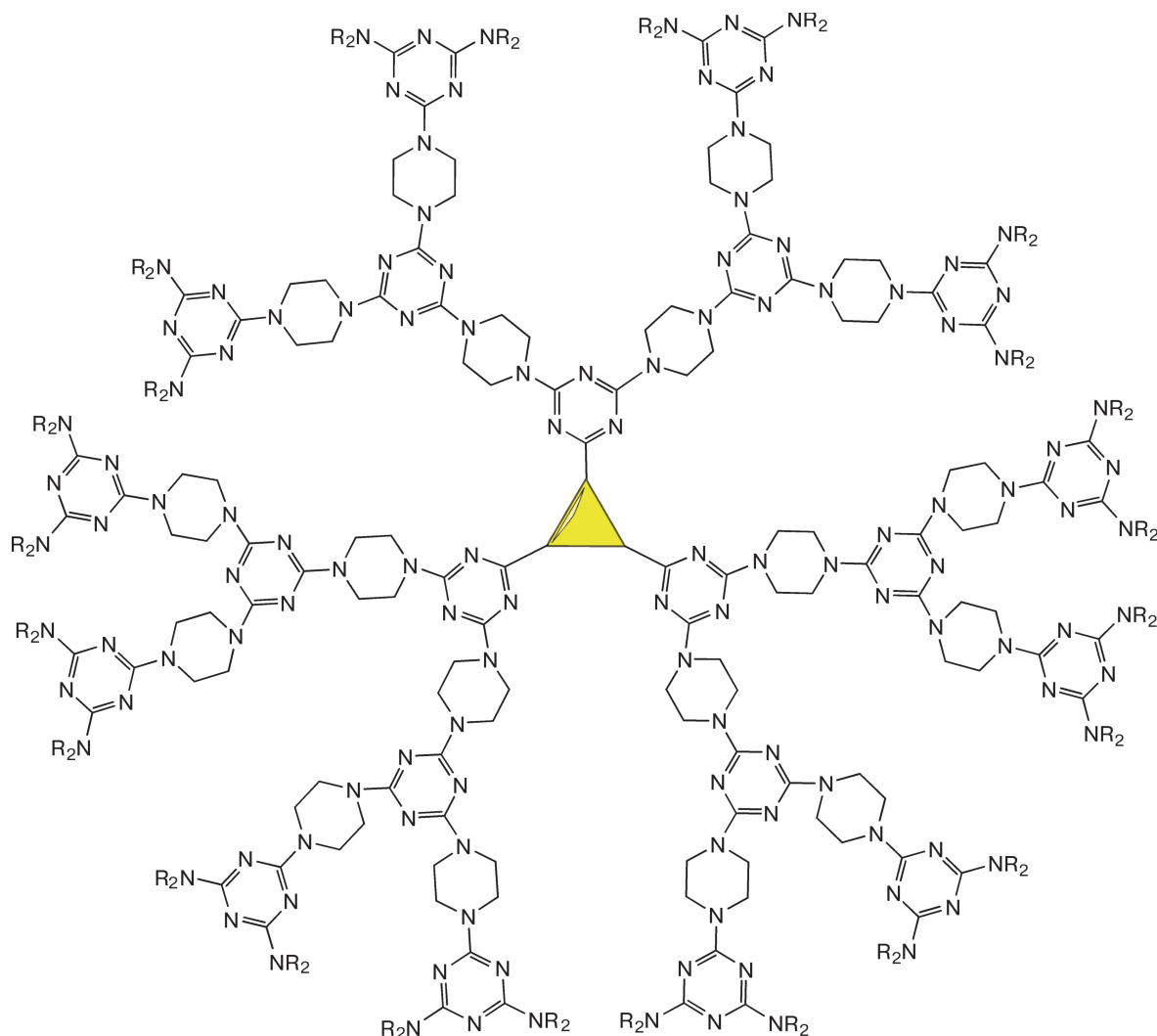


Рис. 10. Структура дендримера с C(3)-симметрией¹⁰¹.

собой включение специальных функциональных групп на периферию дендронов, которые придают желаемые физические свойства дендритным смесям на основе ЖК-триамина¹⁰¹.

Не менее интересна серия гигантских молекул с различными супрамолекулярными структурами, описанная в работе¹⁰². Такие молекулы были успешно синтезированы путем функционализации различного количества изобутиловых полиэдральных олигомерных силесквиоксанов на внешней части дискообразных треугольных ядер. Обнаружено, что благодаря балансу между укладкой клеточных ядер и эффектом стерических помех, эти гигантские молекулы могут контролируемо самоорганизовываться в цилиндрическую или сферическую фазу Франка—Каспера A15. Две различные молекулы были получены с использованием реакции Соногаширы (*Sonogashira coupling*), в то время как две другие молекулы синтезировали методом CuAAC. В качестве ядер были выбраны 1,3,5-триэтинилбензол и 1,3,5-тритриазолбензол, так как оба этих сферических ядра способны образовывать столбчатые жидкокристаллические фазы. Три или шесть довольно жестких и крупных изобутил-олигосилесквиоксанов вводились для уменьшения стерических помех, чтобы расширить применение полученных молекул для оптоэлектронных устройств и полевых транзисторов.

Выводы

Таким образом, мы рассмотрели современные тенденции в химии создания дендримерных молекул. Новые подходы дали возможность существенно сократить время синтеза и увеличили доступность дендримеров различного строения. Однако описание свойств новых объектов существенно отстает от разработки новых форм. Если говорить о фундаментальных свойствах дендримеров, то очевидно, что такие исследования необходимы в силу особой природы дендримеров относительно других полимеров.

Среди объектов, рассмотренных в настоящем обзоре, представлены гибкоцепные, жесткоцепные дендримеры, которые могут содержать полимерные спейсеры или ядра, разнообразные ЖК или объемные фрагменты. Это означает, что по своей доступности и многообразию химия дендримеров вышла на тот уровень, когда можно прогнозировать их свойства и поведение путем управления структурой и размерами в зависимости от поставленных целей.

Быстрый синтез, особенно с использованием эффективных клик-реакций присоединения, является логичным сценарием развития химии создания молекул дендримеров. Очевидно, что данное направление приобрело дополнительный импульс развития, получив не только ориентиры в виде реперных точек, в которых происходят качественные изменения свойств в зависимости от номера генерации и геометрических особенностей той или иной структуры, но и удобные инструменты для достижения поставленных целей.

В настоящее время актуальным является объединение достижений в области исследования свойств дендримеров как полимерных материалов нового типа и успехов в разработке синтеза дендримеров высоких генераций. Если добавить к этому возможности в использовании дендримеров как молекулярных композитов, становится очевидным, что мы находимся на пороге создания дендримерного материаловедения. И если в начале нашего обзора мы искусственно выделили отдельные направления для удобства анализа, то по его результатам можно констатировать, что эти направления неразрывно связаны друг с другом и представляют собой отдельные грани общего явления, которое мы называем химией дендримеров.

Возвращаясь в заключение к «быстрой сборке», следует отметить ее опережающее развитие. Особое внимание привлекают объекты, объединяющие быстрый синтез дендримеров методами клик-химии с использованием длинных спейсеров в сочетании с дендримерными разветвляющимися центрами. Такие системы очевидно потребуют дополнительного осмысления в координатах структура—свойства, поскольку в новых структурно-геометрических масштабах с трудом добытые знания в «скучной» части исследований могут оказаться недостаточными. Новые подходы к быстрому, дешевому и эффективно-му синтезу дендритных молекул в комбинации с подробным исследованием их свойств с учетом различий в генерациях позволят существенно расширить области практического применения дендримеров.

Финансирование

Глава «Стратегия синтеза с использованием клик-химии: азид-алкинового циклоприсоединения и тиол-ен-присоединение» написана при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00459).

Глава «Стратегии с использованием полимеризации» написана при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-30030).

Глава «Перспективные методы синтеза дендримеров» написана при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FFSM-2024-0001).

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Тульской области (Постановление № 899 от 30 декабря 2021 г.) в рамках Соглашения № 899. 11, 7 сентября 2022 г.

Работа выполнена в рамках программы государственной поддержки центров Национальной технологической инициативы на базе образовательных организаций высшего образования и научных организаций.

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит описания исследований с использованием в качестве объектов животных и людей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

Список литературы

1. E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* (Stuttg), 1978, **2**, 155—158.
2. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.*, 1985, **17**, 117—132; DOI: 10.1295/polymj.17.117.
3. B. K. Nanjwade, H. M. Bechra, G. K. Derkar, F. V. Manvi, V. K. Nanjwade, *Eur. J. Pharmaceutical Sci.*, 2009, **38**, 185—196; DOI: 10.1016/j.ejps.2009.07.008.
4. D. Astruc, E. Boisselier, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1857—1959, DOI: 10.1021/cr900327d.
5. G. K. Newkome, Z. Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *Cascade Molecules: A. J. Organic Chemistry*, 1985, **50**, 2003; DOI: 10.1021/JO00211A052/SUPPL_FILE/JO00211A052_SI_001.PDF.
6. M. Ballauf, *Dendrimers III: Design, Dimension, Function*; Springer Science & Business Media, 2000, **3**; ISBN: 354067828X.
7. A. M. Muzafarov, E. A. Rebrov, *Polymer Science. Ser. C*, 2000, **42**, 55—77.
8. D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, 2001, **1**; ISBN: 0471638501.
9. M. Gauthier, *Silicon-Containing Dendritic Polymers*, 2009, **131**; ISBN: 9781402081736.
10. P. R. Dvornic, M. J. Owen, *Silicon-Containing Dendritic Polymers*, Springer Science & Business Media, 2009, **2**; ISBN: 140208174X.
11. A. M. Muzafarov, E. A. Tatarinova, N. V. Vasilenko, G. M. Ignat'eva, *Elsevier Inc.*, 2017; ISBN: 9780128142141.
12. E. Yu. Katarzhnova, G. M. Ignat'eva, E. A. Tatarinova, *INEOS OPEN*, 2023; DOI: 10.32931/io2224r.
13. P. G. de Gennes, H. Hervet, *Starburst Polymers. Mechanical Engineering*, 1991, **113**, 60—63.
14. R. M. Crooks, M. Zhao, L. Sun, V. Chechik, L. K. Yeung, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 181—190; DOI: 10.1021/ar000110a.
15. L. Balogh, D. R. Swanson, D. A. Tomalia, G. L. Hagnauer, A. T. McManus, *Nano Lett.*, 2001, **1**, 18—21; DOI: 10.1021/nl005502p.
16. P. A. Tikhonov, N. G. Vasilenko, G. V. Cherkaev, V. G. Vasil'ev, N. V. Demchenko, E. A. Tatarinova, A. M. Muzafarov, *Mendeleev Commun.*, 2019, **29**, 625—627; DOI: 10.1016/j.mencom.2019.11.
17. N. G. Vasilenko, E. A. Rebrov, A. M. Muzafarov, B. Eßwein, B. Striegel, M. Möller, *Preparation of Multi-Arm Star Polymers with Polyolithiated Carbosilane Dendrimers*, 1998, **199**.
18. N. A. Novozhilova, O. A. Serenko, V. I. Roldughin, A. A. Askadskii, A. M. Muzafarov, *Silicon*, 2015, **7**, 155—164; DOI: 10.1007/s12633-014-9223-1.
19. O. V. Novozhilov, N. G. Vasilenko, M. I. Buzin, M. A. Shcherbina, S. N. Chvalun, *News of the Academy of Sciences*, 2011, **5**, 994—996.
20. N. N. Smirnova, S. S. Sologubov, Yu. A. Sarmini, A. V. Markin, N. A. Novozhilova, E. A. Tatarinova, A. M. Muzafarov, *J. Phys. Chem.*, 2017, 2030—2038; DOI: 10.7868/s0044453717110310.
21. Y. N. Luponosov, S. A. Ponomarenko, N. M. Surin, O. V. Borshchev, E. A. Shumilkina, A. M. Muzafarov, *Chemistry of Materials*, 2009, **21**, 447—455; DOI: 10.1021/cm8022488.
22. V. Percec, C. Grigoras, T. K. Bera, B. Barboiu, P. Bissel, *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* 2005, **43**, 4894—4906; DOI: 10.1002/pola.20864.
23. A. M. Muzafarov, N. G. Vasilenko, E. A. Tatarinova, G. M. Ignat'eva, V. M. Myakushev, M. A. Obrezkova, I. B. Meshkov, N. V. Voronina, O. V. Novozhilov, *Proceedings of the Polymer Science. Ser. C*, 2011, **53**, 48—60.
24. D. A. Tomalia, *Advances in Polymer Science*, 2013, **261**, 321—390; DOI: 10.1007/12_2013_252.
25. A. Filippov, A. I. Amirova, T. Kirila, E. V. Belyaeva, N. A. Sheremetyeva, A. M. Muzafarov, *Polym. Int.*, 2015, **64**, 780—786; DOI: 10.1002/pi.4852.
26. G. R. Newkome, Z. Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, P. S. Russo, M. J. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 849—850; DOI: 10.1021/ja00264a054.
27. G. R. Newkome *Pure and Applied Chemistry*, 1998, **70**, 2337—2343; DOI: 10.1351/pac199870122337.
28. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.*, 1985, **17**, 117—132.
29. J. F. G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-Van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 1206—1209; DOI: 10.1002/anie.199512061.
30. F. Vögtle, H. Fakhrnabavi, O. Lukin, S. Müller, J. Friedhofen, C. A. Schalley, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4717—4724; DOI: 10.1002/ejoc.200400472.

31. F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, *Calixarenes and Resorcinarenes Modern Supramolecular Chemistry Analytical Methods in Supramolecular Chemistry Cyclodextrins and Their Complexes*, 2009; ISBN: 9783527320660.
32. V. G. Vasil'ev, E. Y. Kramarenko, E. A. Tatarinova, S. A. Milenin, A. A. Kalinina, V. S. Papkov, A. M. Muzafarov, *Polymer (Guildf)*, 2018, **146**, 1–5; DOI: 10.1016/j.polymer.2018.05.016.
33. A. V. Bakirov, E. A. Tatarinova, S. A. Milenin, M. A. Shcherbina, A. M. Muzafarov, S. N. Chvalun, *Soft Matter*, 2018, **14**, 9755–9759; DOI: 10.1039/c8sm02145g.
34. A. V. Bakirov, S. V. Krashenninnikov, M. A. Shcherbina, I. B. Meshkov, A. A. Kalinina, V. V. Gorodov, E. A. Tatarinova, A. M. Muzafarov, S. N. Chvalun, *Polymers (Basel)*, 2023, **15**; DOI: 10.3390/polym15010048.
35. S. L. Mekuria, C. Song, Z. Ouyang, M. Shen, A. Janaszewska, B. Klajnert-Maculewicz, X. Shi, *Bioconjug Chem.*, 2021, **32**, 225–233; DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.1c00005.
36. S. N. Ardabevskaia, S. A. Milenin, *Ineos Open*, 2022, **4**, 176–188; DOI: 10.32931/io2122r.
37. F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, *Calixarenes and Resorcinarenes Modern Supramolecular Chemistry Analytical Methods in Supramolecular Chemistry Cyclodextrins and Their Complexes*, 2009; ISBN: 9783527320660.
38. A. Moreno, G. Lligadas, J. Adamson, D. S. Maurya, V. Percec, *Polymer*, 2023, **15**, № 5, 1075; DOI: 10.3390/polym15051075.
39. G. Franc, A. K. Kakkar, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1536–1544; DOI: 10.1039/b913281n.
40. U. Soiberman, S. P. Kambhampati, T. Wu, M. K. Mishra, Y. Oh, R. Sharma, J. Wang, A. E. Al Towerki, S. Yiu, W. J. Stark, *Biomaterials*, 2017, **125**, 38–53; DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.02.016.
41. F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Advances*, 1996, **1**, 5326–5327; DOI: 10.1021/ja960317s.
42. P. Antoni, Y. Hed, A. Nordberg, D. Nyström, H. von Holst, A. Hult, M. Malkoch, *Angew. Chem.*, 2009, **121**, 21602164; DOI: 10.1002/ange.200804987.
43. X. Cao, Y. Shi, W. Gan, H. Gao, *Chemistry — A Eur. J.*, 2018, **24**, 5974–5981; DOI: 10.1002/chem.201800683.
44. R. Spindler, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1993, 913–918; DOI: 10.1039/p19930000913.
45. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, 2001, **40**, 2004–2021; DOI: 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.
46. D. Astruc, L. Liang, A. Rapakousiou, J. Ruiz, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 630–640; DOI: 10.1021/ar200235m.
47. A. Tarasenkova, E. Getmanova, E. Tatarinova, N. Surin, A. Muzafarov, *Macromol. Symp.*, 2012, **317–318**, 293–300; DOI: 10.1002/masy.201200019.
48. J. D. Nickels, J. Atkinson, E. Papp-Szabo, C. Stanley, S. O. Diallo, S. Perticaroli, B. Baylis, P. Mahon, G. Ehlers, J. Katsaras, *Biomacromolecules*, 2016, **17**, 735–743; DOI: 10.1021/acs.biomac.5b01393.
49. C. N. Likos, M. Schmidt, H. Löwen, M. Ballauff, D. Pötschke, P. Lindner, *Macromolecules*, 2001, **34**, 2914–2920; DOI: 10.1021/ma001346x.
50. K. J. Naidoo, S. J. Hughes, J. R. Moss, *Macromolecules*, 1999, **32**, 331–341; DOI: 10.1021/ma981135g.
51. S. Haber-Pohlmeier, W. Eimer, *J. Physical Chem.*, 1993, **97**, 3095–3097; DOI: 10.1021/j100115a006.
52. J. Recio-Ruiz, R. Carloni, S. Ranganathan, L. Muñoz-Moreno, M. J. Carmena, M. F. Ottaviani, F. J. de la Mata, S. García-Gallego, *Chemistry of Materials*, 2023, **35**, 2797–2807; DOI: 10.1021/acs.chemmater.2c03436.
53. F. Ottaviani, M. Cangiotti, L. Fiorani, A. Fattori, T. Wasiak, D. Appelhans, B. Klajnert, *Curr. Med. Chem.*, 2012, **19**, 5907–5921; DOI: 10.2174/092986712804143259.
54. S. K. Dubey, M. Kali, S. Hejmady, R. N. Saha, A. Alexander, P. Kesharwani, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2021, **164**, 105890; DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105890.
55. R. V. de Araújo, S. da Silva Santos, E. I. Ferreira, J. Giarolla, *Molecules*, 2018, **23**, 1–27; DOI: 10.3390/molecules23112849.
56. M. V. Walter, M. Malkoch, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 4593–4609; DOI: 10.1039/c2cs35062a.
57. S. A. Milenin, E. V. Selezneva, P. A. Tikhonov, V. G. Vasil, A. I. Buzin, N. K. Balabaev, A. O. Kurbatov, M. V. Petoukhov, E. V. Shtykova, L. A. Feigin, *Polymers*, 2021, **13**, No 4, 606; DOI: 10.3390/polym13040606.
58. S. A. Milenin, G. V. Cherkaev, N. V. Demchenko, E. S. Serkova, I. Y. Krasnova, E. V. Selezneva, M. I. Buzin, A. V. Bakirov, V. G. Vasil'ev, Z. B. Shifrina, et al. *Macromolecules*, 2020, **53**, 9706–9716; DOI: 10.1021/acs.macromol.0c01453.
59. S. N. Ardabevskaia, E. S. Chamkina, I. Y. Krasnova, S. A. Milenin, E. A. Sukhova, K. L. Boldyrev, A. V. Bakirov, O. A. Serenko, Z. B. Shifrina, A. M. Muzafarov, *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**; DOI: 10.3390/ijms232415461.
60. Y. Liu, X. Y. Yan, Q. Y. Guo, H. Lei, X. you Liu, X. han Li, Y. Wu, W. Zhang, G. X. Liu, S. Z. D. Cheng, *Macromol. Chem. Phys.*, 2022, **2200357**, 1–11; DOI: 10.1002/macp.202200357.
61. E. A. Татаринова, Е. А. Ребров, В. Д. Мякушев, И. Б. Мешков, Н. В. Демченко, А. В. Быстрова, О. В. Лебедева, А. М. Музафаров, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2004, **53**, 2484 [E. A. Tatarinova, E. A. Rebrov, V. D. Myakushev, I. B. Meshkov, N. V. Demchenko, A. V. Bystrova, O. V. Lebedeva, A. M. Muzafarov, *Russ. Chem. Bull.*, 2004, **53**, 2591–2600; DOI: 10.1007/s11172-005-0159-x].
62. E. A. Rebrov, I. D. Leshchiner, A. M. Muzafarov, *Macromolecules*, 2012, **45**, 8796–8804; DOI: 10.1021/ma300957d.
63. Н. А. Шереметьева, О. А. Серенко, Е. А. Татаринова, М. И. Бuzин, Ф. В. Дроздов, И. В. Эльманович, М. О. Галлямов, А. М. Музафаров *Изв. АН. Сер. хим.*, 2018, **67**, 1440 [N. A. Sheremetyeva, O. A. Serenko, E. A. Tatarinova, M. I. Buzin, F. V. Drozdov, I. V. Elmanovich, M. O. Gallyamov, A. M. Muzafarov, *Russ. Chem. Bull.*, 2018, **67**, 1440; DOI: 10.1007/s11172-018-2237-x].

64. J. Ruiz, G. Lafuente, S. Marcen, C. Ornelas, S. Lazare, E. Cloutet, J. C. Blais, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 7250—7257; DOI: 10.1021/ja021147o.
65. D. Astruc, J. C. Blais, M. C. Daniel, S. Gatard, S. Nlate, J. Ruiz, *Comptes Rendus Chimie*, 2003, **6**, 1117—1127; DOI: 10.1016/j.crci.2003.06.004.
66. S. Nlate, J. Ruiz, J. C. Blais, D. Astruc, *Chem. Commun.*, 2000, 417—418; DOI: 10.1039/a908791e.
67. S. Nlate, J. Ruiz, V. Sartor, R. Navarro, J. C. Blais, D. Astruc, *Chemistry — A Eur. J.*, 2000, **6**, 2544—2553; DOI: 10.1002/1521-3765(20000717)6:14<2544::AID-CHEM2544>3.0.CO;2-J.
68. J. Ruiz, G. Lafuente, S. Marcen, C. Ornelas, S. Lazare, E. Cloutet, J.-C. Blais, D. Astruc, *ACS Symposium Ser.*, 2005, **917**, No 25, 347—361; DOI: 10.1021/bk-2005-0917.ch025.
69. C. Orneias, J. Ruiz, C. Belin, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 590—601; DOI: 10.1021/ja8062343.
70. D. Astruc, *New J. Chemistry*, 2011, **35**, 764—772; DOI: 10.1039/c0nj00875c.
71. D. Astruc, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 1679—1687; DOI: 10.1002/asia.201100101.
72. D. P. Poudel, R. T. Taylor, *ACS Omega*, 2021, **6**, 12375—12381; DOI: 10.1021/acsomega.1c01609.
73. D. P. Poudel, R. T. Taylor, *Reactions*, 2021, **3**, 12—29; DOI: 10.3390/reactions3010002.
74. Z. Zhang, S. Feng, J. Zhang, *Macromol Rapid. Commun.*, 2016, **37**, 318—322; DOI: 10.1002/marc.201500607.
75. H. Cai, P. Tan, X. Chen, M. Kopytynski, D. Pan, X. Zheng, L. Gu, Q. Gong, X. Tian, Z. Gu, *Adv. Materials*, 2022, **34**, 1—15; DOI: 10.1002/adma.202108049.
76. S. García-Gallego, O. C. J. Andrén, M. Malkoch, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 1501—1509; DOI: 10.1021/jacs.9b11726.
77. A. K. Agrahari, S. Kumar, A. Sharma, V. K. Tiwari, *J. Chem.*, 2021, **2021**; DOI: 10.1155/2021/4209514.
78. S. V. Pawar, P. K. Upadhyay, S. Burade, N. Kumbhar, R. Patil, D. D. Dhavale, *Carbohydr. Res.*, 2019, **485**, 107815; DOI: 10.1016/j.carres.2019.107815.
79. A. Muñoz, D. Sigwalt, B. M. Illescas, J. Luczkowiak, L. Rodríguez-Pérez, I. Nierengarten, M. Holler, J. S. Remy, K. Buffet, S. P. Vincent, *Nat. Chem.*, 2016, **8**, 50—57; DOI: 10.1038/nchem.2387.
80. A. Muñoz, D. Sigwalt, B. M. Illescas, J. Luczkowiak, L. Rodríguez-Pérez, I. Nierengarten, M. Holler, J. S. Remy, K. Buffet, S. P. Vincent, *Nat. Chem.*, 2016, **8**, 50—57; DOI: 10.1038/nchem.2387.
81. J. Ramos-Soriano, J. J. Reina, B. M. Illescas, N. De La Cruz, L. Rodríguez-Pérez, F. Lasala, J. Rojo, R. M. Delgado, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 15403—15412; DOI: 10.1021/jacs.9b08003.
82. G. Rousseau, H. Fensterbank, K. Bacsko, M. Cano, E. Allard, C. Larpent, *Macromolecules*, 2012, **45**, 3513—3522; DOI: 10.1021/ma300126h.
83. M. Ujihara, T. Imae, *J. Coll. Interface Sci.*, 2006, **293**, 333—341; DOI: 10.1016/j.jcis.2005.06.041.
84. C. Liu, R. Wang, Y. Sun, C. Yin, Z. Gu, W. Wu, X. Jiang, *ACS Cent. Sci.*, 2022, **8**, 258—267; DOI: 10.1021/acscentsci.1c01382.
85. J. Lim, G. M. Pavan, O. Annunziata, E. E. Simanek, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 1942—1945; DOI: 10.1021/ja210122z.
86. J. Lim, M. Kostianen, J. Maly, V. C. P. Da Costa, O. Annunziata, G. M. Pavan, E. E. Simanek, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 4660—4663; DOI: 10.1021/ja400432e.
87. A. Miranda, R. Lopez-Blanco, J. Lopes-Nunes, A. M. Melo, M. P. C. Campello, A. Paulo, M. C. Oliveira, J.-L. Mergny, P. A. Oliveira, E. Fernandez-Megia, *Pharmaceutics*, 2022, **14**, 2456.
88. S. P. Amaral, M. Fernandez-Villamarin, J. Correa, R. Riguera, E. Fernandez-Megia, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4522—4525; DOI: 10.1021/ol201677k.
89. S. P. Amaral, M. H. Tawara, M. Fernandez-Villamarin, E. Borrajo, J. Martínez-Costas, A. Vidal, R. Riguera, E. Fernandez-Megia, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, 2018, **57**, 5273—5277; DOI: 10.1002/anie.201712244.
90. A. Miranda, R. Lopez-Blanco, J. Lopes-Nunes, A. M. Melo, M. P. C. Campello, A. Paulo, M. C. Oliveira, J.-L. Mergny, P. A. Oliveira, E. Fernandez-Megia, *Pharmaceutics*, 2022, **14**, 2456.
91. C. Li, P. Sun, W. Shi, J. Wang, *China Petroleum Processing and Petrochemical Technology*, 2016, **18**, 83—91.
92. V. Percec, C. Grigoras, T. K. Bera, B. Barboiu, P. Bissel, *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.*, 2005, **43**, 4894—4906; DOI: 10.1002/pola.20864.
93. W. Zou, J. He, *Macromolecules*, 2021, **54**, 8143—8153; DOI: 10.1021/acs.macromol.1c00851.
94. D. Messmer, M. Kröger, A. D. Schlüter, *Macromolecules*, 2018, **51**, 5420—5429; DOI: 10.1021/acs.macromol.8b00891.
95. Y. Liao, Y. T. Chan, V. Molakaseema, A. Selvaraj, H. T. Chen, Y. M. Wang, Y. M. Choo, C. L. Kao, *ACS Omega*, 2022, **7**, 22896—22905; DOI: 10.1021/acsomega.2c02708.
96. Y. Jiang, Y. X. Lu, Y. X. Cui, Q. F. Zhou, Y. Ma, J. Pei, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4539—4542; DOI: 10.1021/ol702063e.
97. Y. Jiang, L. Wang, Y. Zhou, Y. X. Cui, J. Wang, Y. Cao, J. Pei, *Chem. Asian. J.*, 2009, **4**, 548—553; DOI: 10.1002/asia.200800329.
98. J. L. Wang, J. Yan, Z. M. Tang, Q. Xiao, Y. Ma, J. Pei, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 9952—9962; DOI: 10.1021/ja803109r.
99. T. T. T. Nguyen, M. Baumgarten, A. Rouhanipour, H. J. Räder, I. Lieberwirth, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 4183—4186; DOI: 10.1021/ja311430r.
100. K. Onitsuka, A. Shimizu, S. Takahashi, *Chem. Commun.*, 2003, **4**, 280—281; DOI: 10.1039/b210830e.
101. Y. C. Lu, H. F. Hsu, L. L. Lai, *Nanomaterials*, 2021, **11**, 1—14; DOI: 10.3390/nano11082112.
102. J. Jiang, Y. Wang, L. Jin, C. H. Hsu, S. Zhang, J. Mao, W. Yin, T. Li, B. Ni, Z. Su, *ACS Appl. Nano Mater.*, 2020, **3**, 2952—2958; DOI: 10.1021/acsanm.0c00231.

Поступила в редакцию 1 апреля 2024;
после доработки — 13 мая 2024;
принята к публикации 15 мая 2024