University of Reading

Thiol-ene "click reactions" as a promising approach to polymer materials

Article

Accepted Version

Kazybayeva, D. S., Irmukhametova, G. S. and Khutoryanskiy, V. V. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7221-2630 (2022) Thiol-ene "click reactions" as a promising approach to polymer materials. Polymer Science, Series B, 64. pp. 1-16. ISSN 1555-6123 doi: 10.1134/S1560090422010055 Available at https://centaur.reading.ac.uk/102334/

It is advisable to refer to the publisher's version if you intend to cite from the work. See Guidance on citing.
Published version at: https://link.springer.com/article/10.1134/S1560090422010055#article-info
To link to this article DOI: http://dx.doi.org/10.1134/S1560090422010055

Publisher: Springer

All outputs in CentAUR are protected by Intellectual Property Rights law, including copyright law. Copyright and IPR is retained by the creators or other copyright holders. Terms and conditions for use of this material are defined in the End User Agreement.

www.reading.ac.uk/centaur

CentAUR

University of Reading

Central Archive at the University of Reading

Reading's research outputs online

УДК

Тиол-ен “клик” реакции как перспективный способ синтеза полимерных материалов

© 2021 г. Казыбаева Д.С.*, Ирмухаметова Г.С.*, Хуторянский В.В.*,**

*Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, 050040, Алматы, Казахстан

**Университет Рединга, RG6 6AH, Рединг, Беркшир, Великобритания

Поступила в редакцию

Принята в печать

Настоящий обзор посвящен относительно молодому и перспективному способу синтеза новых органических соединений и полимерных материалов, основанному на концепции “клик” химии (click chemistry). Описаны типы “клик” реакций (циклоприсоединения, нуклеофильное открытие колец, карбонильная химия неальдольного типа, присоединения к углерод-углеродным кратным связям) и приведены их примеры. Наиболее подробно авторы остановились на тиол-ен “клик” реакциях, основанных на присоединении тиола к непредельным функциональным группам органических молекул. Описаны различные условия и механизмы их протекания, такие как радикальный, нуклеофильный или основный катализ, при очевидном отсутствии добавленного катализатора в высокополярных растворителях, или с помощью супрамолекулярного катализа. Показана разнообразная и обширная область применения тиол-ен “клик” химии для получения биосовместимых материалов, материалов для культивирования и инкапсулирования клеток, синтеза блок сополимеров, создания деградируемых материалов, создания новых гомогенных и гибридных сетевых структур, в хроматографии, гликополимерном синтезе, иммобилизации белков, стабилизация/функционализация капсул и многослойных систем, функционализированных микро-, наногелей и частиц, в том числе для применения в наномедицине и при создании противоопухолевых препаратов. Кроме того, к наиболее перспективным областям применения тиол-ен “клик” химии можно отнести получение материалов, способных адсорбировать или определять различные ионы тяжелых металлов, токсичных органических соединений в сточных водах, продуктах питания и т.п.; материалов для ликвидации последствий разлива нефти, нефтепродуктов и очистки от них сточных вод; создание супергидрофобных или биоадгезивных поверхностей.

Ключевые слова: клик химия, тиол-ен химия, модификация, сополимеризация, гидрогели, наночастицы

E-mail: v.khutoryanskiy@reading.ac.uk (Хуторянский Виталий Викторович)

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.Введение
2.Основные принципы тиол-ен “клик” реакций
3.Применение тиол-ен “клик” химии
- Биомедицина
- Протеомика и функционализация белков
- Распознавание и разделение веществ
- Очистка выбросов
- Получение супергидрофобных покрытий
- Создание адгезивных материалов

4.Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Природа не перестает удивлять нас своим многообразием структур. По сей день химики-синтетики открывают сотни новых молекул и тем самым расширяют горизонты химического мира. В химии структура (форма) и назначение (функция) молекул неразрывно связаны между собой. Функции молекул приобретают наибольшее значение, так как создание новой функции осуществляет цель всех химических исследований от открытия фармацевтических препаратов до получения новых композиционных материалов.

За последние два столетия были сформированы основные принципы построения органических молекул. Одна из главных задач, стоящая перед учеными – оптимизировать синтезы сложных веществ таким образом, чтобы они были легкими в исполнении и при этом эффективными. В этом преуспела группа ученых, возглавляемая Sharpless [1], обозначившая новую концепцию синтеза органических молекул с помощью реакций, которые не дают побочных продуктов и позволяют получать гетероатомные молекулярные системы с высоким выходом в различных мягких условиях. Данный подход обозначается одним емким термином - “клик” химия. Данный термин происходит от английского “click” и обозначает соединение молекулярных блоков так же легко, как соединение двух частей пряжки ремня безопасности. Свое название он получил неслучайно, так как суть этого понятия заключается в подражании природе. Как природа создает новые вещества скреплением маленьких блоков, так и ученые могут проводить синтезы сложных структур из небольших модулей.

Химическая реакция должна удовлетворять ряду критериев, чтобы подходить под концепцию “клик” химии: реакция должна быть

модульной, с широкой областью применения, давать высокие выходы, генерировать только безопасные побочные продукты, которые могут быть удалены нехроматографическими методами, и быть стереоспецифической (но не обязательно энантиоселективной). Требуемые характеристики процесса включают в себя: простые условия реакции (в идеале, процесс должен быть нечувствительным к кислороду и воде), легкодоступные исходные материалы и реагенты, отсутствие растворителя или использование мягкого растворителя (такого как вода) или легко удаляемого растворителя, и простая изоляция продукта. Очистка, если требуется, должна осуществляться нехроматографическими методами, такими как кристаллизация или дистилляция, и продукт должен быть стабильным в физиологических условиях [1].

К “клик” реакциям можно отнести несколько типов реакций:

• Циклоприсоединения - к ним в основном относятся 1,3-диполярные циклоприсоединения [2], но также включают в себя гетеро-реакцию циклоприсоединения Дильса [3].

• Нуклеофильное открытие колец - к ним относятся открытия напряженных гетероциклических электрофилов, таких как азиридины, эпоксиды, циклические сульфаты, ионы азиридиния, ионы эписульфония и т. д. [1]

• Карбонильная химия неальдольного типа - примеры включают образование мочевин, тиомочевин [4], гидразонов, простых эфиров оксимов [5], амидов, ароматических гетероциклов и т.д. [6] Карбонильные реакции альдольного типа обычно имеют низкие термодинамические движущие силы, следовательно, они имеют более длительное время реакции и дают побочные продукты, и поэтому не могут рассматриваться как “клик” реакции.

• Присоединения к углерод-углеродным кратным связям - примеры включают эпоксидирование [7], азиридинирование, дигидроксилирование [8], присоединение сульфенилгалогенидов, присоединения нитрозилгалогенидов и некоторые реакции присоединения Михаэля [9].

Впервые представленная научной группой Sharpless в 1999 году на 217-м ежегодном собрании Американского химического общества, “клик” химия на данный момент является достаточно широко развивающимся направлением, о чем свидетельствует почти экспоненциальный рост количества публикаций. Поиск литературы с помощью Web of Science™, проведенный в середине июля 2021 года, выявил в общей сложности свыше 27 тысяч публикаций, содержащих ключевые слова “клик-химия” или “клик-реакция”, которые включали

журнальные статьи, обзоры, препринты, рефераты, патенты и диссертации.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТИОЛ-ЕН “КЛИК” РЕАКЦИЙ

В данной обзорной статье мы подробнее остановимся на так называемых тиол-ен “клик” реакциях. Термин “тиол-ен” будет использоваться для обозначения присоединения тиола к двойной связи независимо от механизма реакции. То есть в общем смысле к этому термину будут относиться как реакции радикального присоединения, так и основание/нуклеофил-опосредованные реакции тиол присоединения с активированными субстратами. Следует отметить, что термин “тиол-ен” уже начал использоваться в русскоязычной литературе [10].

Тиол-еновая реакция, известная более 100 лет [11], представляет собой простое гидротиолирование связи C = C (Рисунок 1).

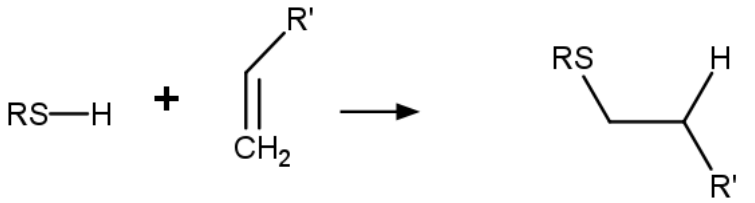

Рисунок 1. Схема гидротиолирования связи C=C

Следует привести несколько причин, почему тиол-ен реакции считаются перспективным и достаточно привлекательным инструментом в органическом синтезе. Во-первых, такие реакции гидротиолирования могут протекать в различных условиях, включая радикальный путь [12], через каталитические процессы, опосредованные нуклеофилами, кислотами и основаниями [13,14], при очевидном отсутствии добавленного катализатора в высокополярных растворителях, таких как вода или диметилформамид [15], или с помощью супрамолекулярного катализа с использованием, например, β-циклодекстрина [16]. Во-вторых, роль субстрата может выполнять широкий спектр соединений с непредельными связями, включая активированные и неактивированные частицы, а также многократно замещенные олефиновые связи (Рисунок 2).

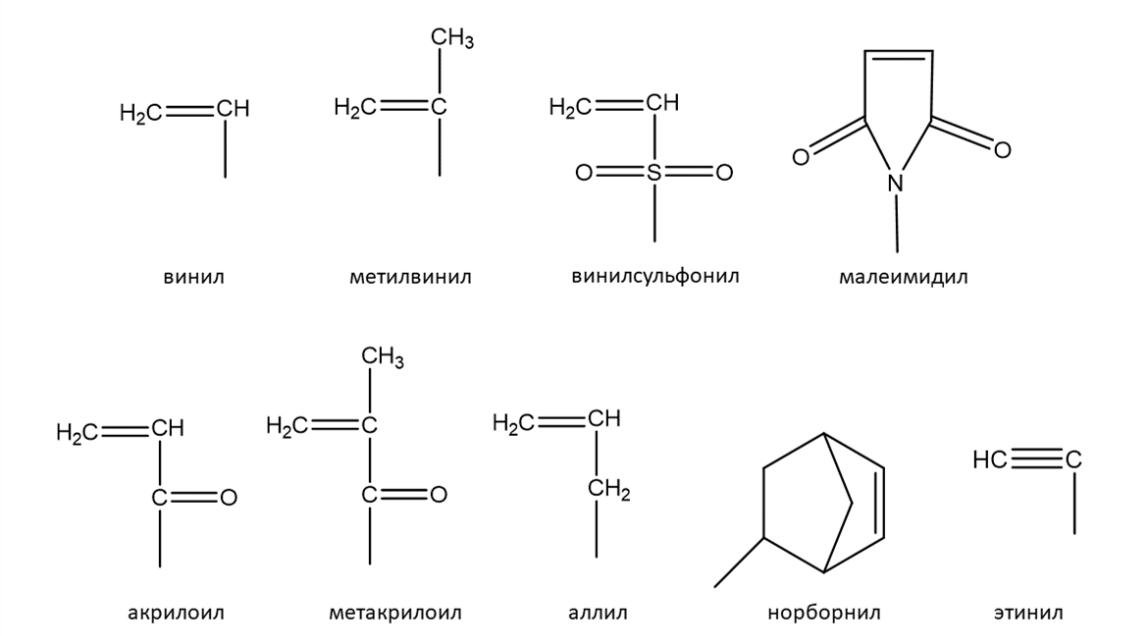

Рисунок 2. Примеры непредельных функциональных групп, способных к “клик” реакциям с тиолами

Однако реакционная способность может значительно меняться в зависимости от механизма реакции и характера замещения по связи C=C. В-третьих, в реакции может участвовать практически любой тиол, в том числе многофункциональные соединения, хотя реакционная способность может зависеть от прочности связи S-H и механизма расщепления, т.е. гомолитический и гетеролитический разрыв. Наконец, такие реакции, как правило, очень быстрые и могут длиться всего секунды (даже при температуре и давлении окружающей среды), устойчивы к присутствию воздуха/кислорода и влаги (при условии, что концентрация кислорода не приближается к концентрации тиола), и приводят к почти количественному образованию соответствующего тиоэфира региоселективным образом.

Взаимодействие тиолов с ненасыщенными соединениями широко изучается с начала 20 века, и работы до 1940 г. были рассмотрены в обзоре Mayo и Walling [17]. Присоединение тиолов к изолированным двойным связям может происходить двумя путями: присоединение в соответствии с правилом Марковникова происходит в присутствии серы и серной кислоты, тогда как в отсутствие добавленного катализатора присоединение происходит вопреки данному правилу по свободно-радикальному механизму. Последней реакции способствуют кислород, органические пероксиды и свет, и она ингибируется гидрохиноном и пиперидином [18].

Как правило, тиол-ен реакции проводятся в радикальных условиях. В таких условиях они протекают как типичный цепной процесс со стадиями инициирования, роста и обрыва цепи (Рисунок 3).

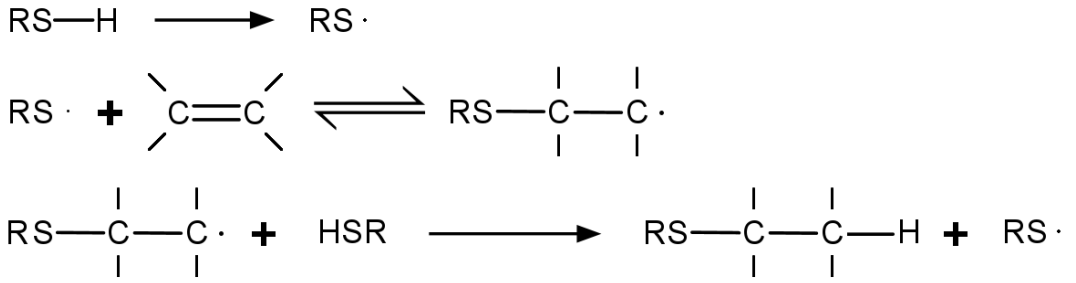

Рисунок 3. Схема радикального механизма тиол-ен реакции [19]

Инициирование осуществляется добавлением пероксидов, азосоединений и т.д., или воздействием ультрафиолетового или другого излучения, что приводит к образованию тиильного радикала RS·, а также других побочных продуктов [19]. Термическое расщепление связи S – H также можно использовать для образования тиильных радикалов [20]. Рост цепи — это двухэтапный процесс, включающий сначала прямое присоединение тиильного радикала через связь C = C с образованием промежуточного углеродно-центрированного радикала, за которым следует передача цепи на вторую молекулу тиола с получением продукта присоединения тиолена с антимарковниковской ориентацией с сопутствующим образованием нового тиильного радикала. Возможные реакции обрыва включают типичные процессы радикал-радикального присоединения [21].

Помимо тиол-ен реакций, опосредованных радикалами, гидротиолирование может быть легко осуществлено при слабом щелочном или нуклеофильном катализе. Оно несколько менее универсальное, чем тиол-ен реакция по радикальному механизму, поскольку для эффективности необходима активация C = C связи, то есть наличие электронакцепторных групп, обуславливающих дефицит электронов. Однако, учитывая большое количество коммерчески доступных активированных соединений с двойными связями, в том числе многофункциональных соединений, очевидна дальнейшая перспектива синтеза новых многообещающих материалов [22].

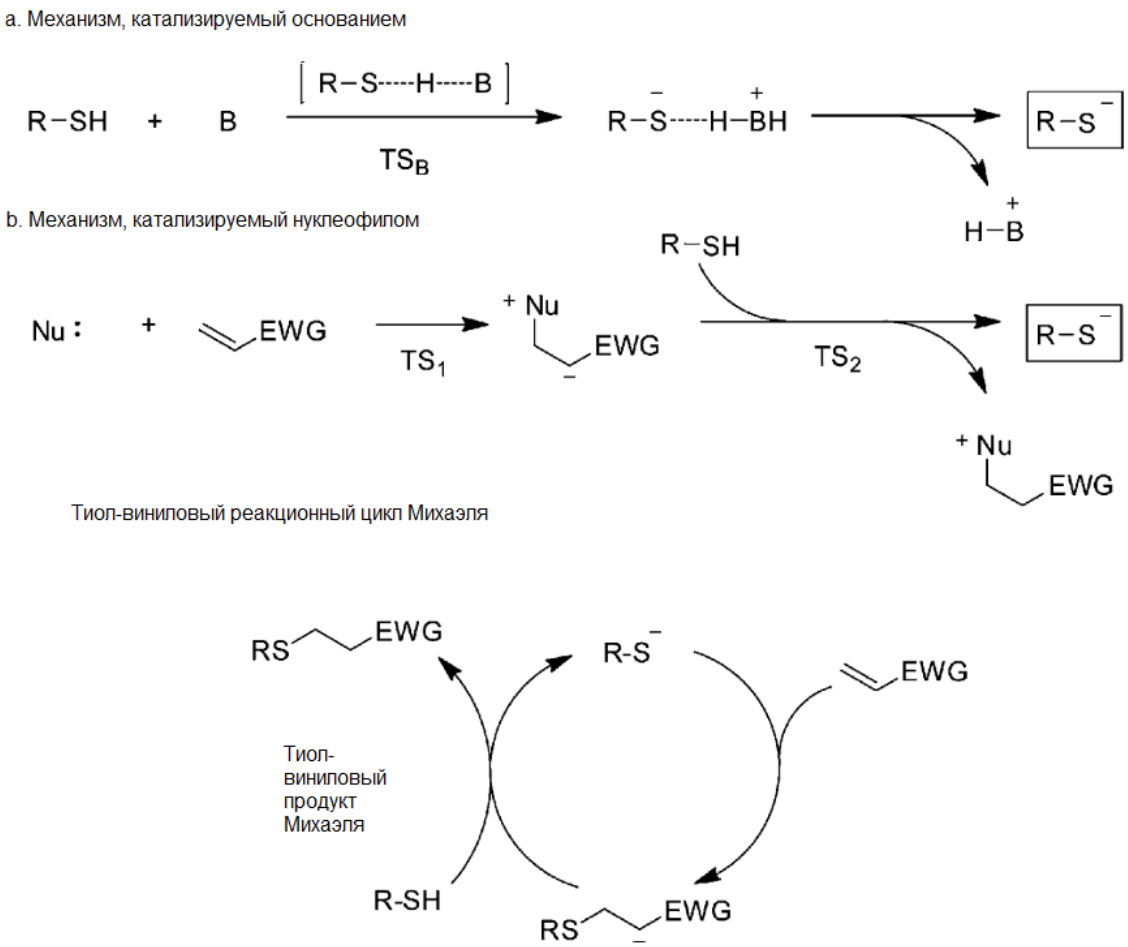

Рисунок 4. Схема механизмов, катализируемых основанием (a), нуклеофилом (b). B – основание, EWG – электроноакцепторная группа. Перепечатано из [23] с разрешением American Chemical Society

Как показано на Рисунке 4, реакция присоединения Михаэля, катализируемая основанием, включает использование каталитических количеств основания (например, амина) для облегчения реакции между тиолом и электроно-дефицитной винильной группой с образованием продукта присоединения тиоэфира. Обычно путь реакции выглядит следующим образом: в присутствии общего основания, такого как триэтиламин, протон отделяется от тиола с образованием тиолат-аниона вместе с сопряженной кислотой. Тиолат-анион обычно является сильным нуклеофилом, инициирующим присоединение аниона через электроно-дефицитный бета-углерод соединения с двойной связью с образованием промежуточного углерод-центрированного аниона, который, будучи сильным основанием, отнимает водород от конъюгированной кислоты и дает в виде продукта тиоэфир [24].

Исследования [13,25] установили, что, хотя и основание, и нуклеофил способны успешно катализировать реакцию присоединения тиол-Михаэля, фосфины способны катализировать реакцию присоединения тиол-Михаэля с метакрилатами с минимальными побочными реакциями, и, по сравнению с основанием, нуклеофильные фосфины катализируют реакцию намного быстрее и эффективнее. Было показано, что в пути, опосредованном нуклеофилами, сам нуклеофил не катализирует реакцию; вместо этого он реагирует с электроно-дефицитной связью C=C с образованием сильного основания.

В зависимости от того, какие комбинации мономеров используются в той или иной тиол-ен “клик” реакции возможно формирование различных структур. Так взаимодействие монофункциональных мономеров приводит к образованию только одиночных аддуктов, тогда как дифункциональные мономеры могут образовывать линейные полимеры. Использование мономеров с более высокой функциональностью (больше двух) ведет к формированию сшитых полимерных сеток [26]. Соответственно образование тиол-ен полимеров достижимо двумя способами: радикальная тиол-ен “клик” полимеризация мономеров и постмодификация уже существующей полимерной цепи, так называемого макромономера, тиол-ен “клик” реакцией [27].

Первые наблюдения по полимеризации реакцией тиол-ен присоединения были опубликованы Braun и Murjahn [28], которые получили нелетучий продукт при попытке синтеза пропен-2-тиола-1. Радикальная тиол-ен полимеризация – это ступенчатый процесс, для которого желательно стехиометрическое соотношение тиольных и непредельных функциональных групп 1:1 во избежание протекания побочных реакций [29]. Радикальная полимеризация состоит из нескольких стадий: инициирования, роста цепи и обрыва, а также стадии передачи цепи, как изображено на рисунке 5.

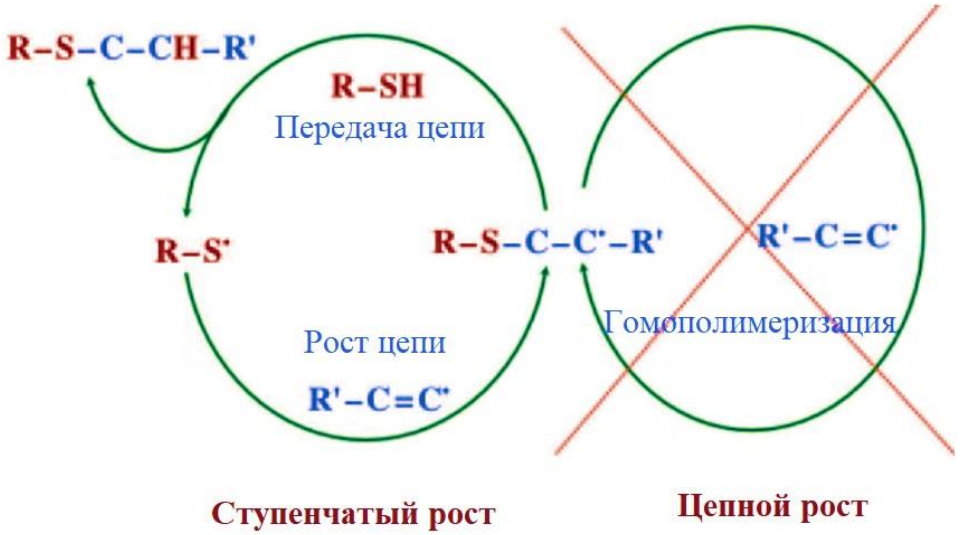

Рисунок 5. Схема идеализированной свободнорадикальной тиол-ен полимеризации. Перепечатано из [22] с разрешения John Wiley and Sons

Сначала происходит образование тиильных радикалов за счет разложения тиола, которое может быть фото- или термоинициировано, с участием инициаторов или без них. Далее тиильный радикал атакует двойную связь и присоединяется к олефину. Наконец, происходит передача цепи, и неспаренный электрон от углеродно-центрированного радикала переносится на другую тиольную группу, тем самым генерируя новый тиильный радикал, что повторно запускает цикл. Обрыв цепи осуществляется путем рекомбинации радикалов [30–32].

Кинетика полимеризации относительно проста на протяжении большей части процесса полимеризации, так как молекулярная масса в данной системе растет медленно в результате прохождения стадии передачи цепи после каждой стадии роста цепи, сначала образуя димеры, тримеры и так далее, пока не будут достигнуты высокая молекулярная масса и гелеобразование. Лимитирующая стадия тиол-ен полимеризации определяется отношением кинетической константы роста цепи k_P к кинетической константе передачи цепи $k_{ПЦ}$, то есть $k_P/k_{ПЦ}$. Можно выделить три случая касательно данного соотношения: (1) кинетические константы двух стадий приблизительно равны $k_{ПЦ} \approx k_P$; (2) передача цепи является медленной стадией $k_{ПЦ} << k_P$; и (3) рост цепи является медленной стадией $k_{ПЦ} >> k_P$. Когда одна из стадий реакции по своей природе медленнее и имеет более низкую кинетическую константу, то эта стадия становится лимитирующей [22]. Так, Cramer с коллегами [26] обнаружили, что передача цепи является

лимитирующей стадией при идеальной ступенчатой тиол-ен реакции, где отсутствует гомополимеризация. В таком случае углеродно-центрированный радикал всегда переносится на тиольный фрагмент. Использование нескольких типов непредельных функциональных групп и / или непредельных групп, склонных к гомополимеризации (таких как акрилаты и метакрилаты), приводит к дополнительной стадии гомополимеризационного роста цепи [33]. При этом углерод-центрированный радикал гомополимеризуется с другой непредельной функциональной группой, образуя продукт гомополимеризационного роста цепи, и другой углерод-центрированный радикал.

Одним из важнейших факторов, влияющих на кинетику полимеризации, является химическое строение используемых мономеров. Существует большое количество различных типов непредельных функциональных групп, которые можно использовать в тиол-ен полимеризации. В работе [12] была предложена приблизительная последовательность изменения реакционной способности непредельных соединений: Норборнен > Виниловый эфир > Пропенил > Алкен ≈ Этенилат > N-Виниламиды > Аллиловый эфир ~ Аллилтриазин ~ Аллилизоцианурат > Акрилат > Ненасыщенный сложный эфир > N-замещенный малеимид > Акрилонитрил ~ Метакрилат > Стирол > Сопряженные диены.

Реакционная способность непредельных соединений снижается с уменьшением электронной плотности углерод-углеродной двойной связи за некоторым исключением. Норборнен, метакрилат, стирол и сопряженные диены не подчиняются общей закономерности. Скорость свободнорадикального присоединения тиолов к норборнену исключительно высока, поскольку добавление тиильного радикала через двойную связь значительно снимает напряжение кольца, и последующее отщепление водорода от тиолированного водорода углерод-центрированным радикалом происходит быстрее. Углеродно-центрированные радикалы, которые образуются при взаимодействии тиильного радикала с углерод-углеродной связью метакрилата, стирола или сопряженного диена, очень стабильны и образуют радикалы (метакриловые, бензильные или аллильные), которые по своей сути имеют низкие константы скорости отщепления водорода. Также стоит отметить, что несопряженные диены в отличие от сопряженных диенов участвуют в тиол-ен реакциях достаточно быстро в соответствии с точным положением непредельной связи.

Функциональные группы тиолов в свою очередь менее разнообразны по сравнению с непредельными соединениями, что могут вступать в тиол-ен полимеризацию; наиболее

распространенными тиолами являются алкилтиолы, тиолпропионаты, тиолгликолаты и тиолфенолы [33]. В работе [34] было изучено влияние степени замещенности тиолов на кинетику тиол-ен полимеризации. В целом увеличение замещения тиола не влияет на кинетическую скорость тиол-ен реакции при типичных условиях полимеризации, и для наблюдения значительного различия в скорости реакции требуются ухудшенные условия инициирования. Так первичный тиол реагировал наиболее быстро, за ним следуют вторичные, а затем третичные тиолы, что объясняется стерическими эффектами от увеличения замещения.

В работе [35] было рассмотрено влияние растворителя на кинетику тиол-ен полимеризации. Проведенные исследования показали, что полярность растворителя незначительно влияет на константу скорости роста цепи, тогда как значения константы скорости передачи цепи больше зависят от растворителя и могут быть увеличены при использовании неполярных растворителей.

В отличие от традиционной радикальной полимеризации, кислород не является ингибитором в случае тиол-ен полимеризации. В присутствии кислорода происходят дополнительные реакции передачи цепи, кислород включается в растущие полимерные цепи в виде пероксил-радикала, который участвует в стадии передачи цепи на тиол, образуя тиильный радикал [36].

Таким образом, мы рассмотрели кинетические особенности тиол-ен полимеризации, которая используется для получения тиол-ен полимеров. Далее немного остановимся на основных аспектах использовании макромономеров в тиол-ен реакциях. С помощью тиол-ен “клик” реакций можно получать макромолекулярные системы сложной архитектуры, например гребнеобразные, звездообразные, дендритные полимеры [37].

В работе [38] функционализированные гребнеобразные полимеры получают введением тиольных функциональных групп в реакционноспособную основную цепь, а именно тиоглюкозы в цепь с непредельными группами. Звездообразные полимеры можно получать с помощью двух подходов: сначала-ядро и сначала-лучи. Последний позволяет намного легче достигать этой цели. Сначала получают тиол-функциональный полимер, который затем можно легко «прикрепить» к многолучевому ядру, несущему реакционноспособные непредельные группы [39]. Тиол-ен реакцию можно использовать и для синтеза циклических полимеров [40]. Двумя основными типами синтетических методологий циклизации являются следующие: реакции с замыканием цикла и полимеризация с расширением цикла. В работе [41] α, ω-малеимидо-функциональные стереорегулярные поли (лактиды) были

успешно циклизованы с использованием бифункциональных тиолов, что является примером реакции с замыканием цикла. Подобные реакции следует эффективно проводить при более низких концентрациях, поскольку при увеличении молекулярной массы побочные реакции ступенчатого роста будут преобладать над реакциями циклизации. В то же время полимеризация с расширением кольца позволяет получать определенные типы полимеров в концентрированном состоянии без осложнений в виде узлов или связанных колец. Для полимеризации с расширением цикла мономер вставляется в циклический инициатор с образованием более крупного кольца. Тиол-ен реакции также можно применять для синтеза дендритных полимеров, использование тиол-ен реакций для получения дендримеров описано в следующей главе.

Koo и другие [42] исследовали условия и ограничения полимер-полимерной конъюгации с помощью радикальных тиол-ен реакций. Несмотря на высокие скорость реакции и эффективность радикальных тиол-ен реакций в высоких концентрациях, сложности возникают при проведении этой реакции в условиях разбавления, которые часто необходимы для полимер-полимерной конъюгации, поскольку полимеры характеризуются ограниченной растворимостью [43]. Были выявлены следующие закономерности: конъюгация полимера с аналогом небольшой молекулы происходит успешно, даже если для достижения высокой эффективности конъюгации необходимо использовать избыток низкомолекулярного соединения, при этом конъюгация полимера с молекулой более высокой молекулярной массы менее эффективна; полимер-полимерная конъюгация зачастую не удается, если исходные материалы используются в эквимолярных соотношениях (или близких к ним). Эффективность тиол-ен взаимодействия между двумя макромолекулами снижается из-за конкурирующих реакций бимолекулярного обрыва. Если скорость обрыва близка или превышает скорости инициирования, роста и передачи цепи, конверсия будет строго ограничена, и образование побочных продуктов может быть значительным. Соответственно эффективность конъюгации и степень образования побочного продукта зависит от инициатора, непредельной группы и тиолсодержащего компонента [44].

ПРИМЕНЕНИЕ ТИОЛ-ЕН “КЛИК” ХИМИИ

Тиол-ен “клик” химия имеет обширную область применения, включая, но не ограничиваясь, получением биосовместимых сетчатых материалов [45], синтезом блок сополимеров [44], созданием деградируемых материалов [46], синтезом дендримеров [47], созданием новых гомогенных [48] и гибридных сетевых структур [49], функционализированных микросфер [50] и наночастиц [51], хроматографией [52], нанопечатью и литографией [53], жидкие кристаллы [54], оптические [55] и голографические материалы [56], гликополимерный синтезом [38], иммобилизацией белков [57], стабилизацией/функционализацией капсул и многослойных систем [58].

Биомедицина

Группа Bowman осуществила первичные исследования в направлении деградации тиол-еновых полимеров. Reddy, Bowman и Anseth [59] изучали, в частности, разлагаемые тиол-акрилатные фотополимеры. Они представляют собой новый класс биоматериалов, особенностью которых является быстрая полимеризация в физиологических условиях при воздействии ультрафиолетового света, в присутствии фотоинициаторов или без них, и на глубине более 10 см. Эти материалы формируются *in situ*, и однородность их химического состава обеспечивает высокую степень контроля над конечными свойствами материала. В работе [46] был получен биодеградируемый гель на основе циклического ацетального мономера с реагирующей диаллильной группой и многофункциональных тиолов также методом тиол-ен фотополимеризации. Vandenbergh с соавторами занимались синтезом биодеградируемых линейных поли(β-тиоэфиров) ступенчатой тиол-ен полимеризацией из простых дитиолов и диакрилатов [60,61]. Авторы [62] получали дифункциональные деградируемые 2-оксазолины тиол-ен реакцией димеркаптоацетата гликоля или 2,2 '- (этилендиокси) диэтантиола и 2-бут-3'-енил-2-оксазолина или 2-дец-9'-енил-2-оксазолина. Наиболее вероятно, что деградация полимеров в упомянутых выше работах происходит за счет гидролиза сложноэфирных связей, как это было показано в работах [63,64].

Наша группа получила деградируемые гели на основе пентаэритритолтетракис(3-меркаптопропионата) (ПЭМП) с пентаэритритолтетраакрилатом (ПЭТА) и триметилолпропантриакрилатом посредством тиол-ен “клик” реакции [65]. На рисунке 6 приведено предлагаемое нами строение этих гелей. Биодеградация этих материалов изучалась в различных условиях *in vitro*. Было установлено, что гели подвергаются очень медленной

гидролитической деградации, и этот процесс не ускоряется в присутствии эстеразы. Окислительная деградация этих материалов протекает более интенсивно и в некоторых случаях приводит к полному распаду полимерной сетки на мелкие частицы.

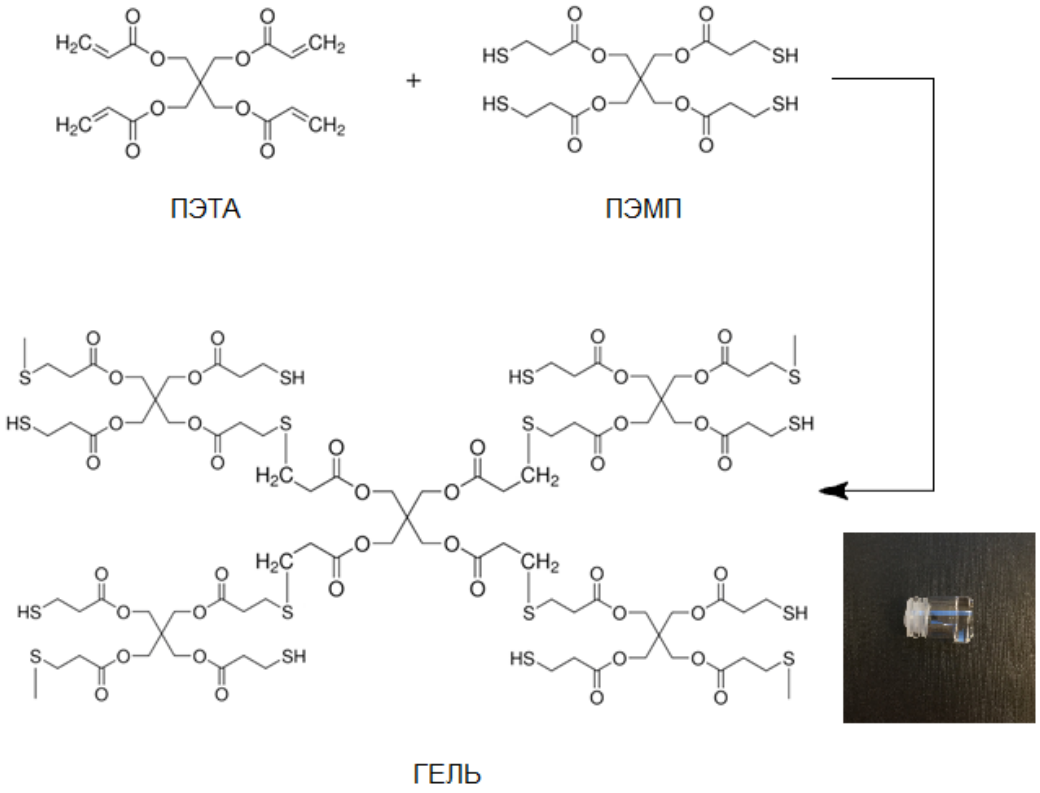

Рисунок 6. Предполагаемая схема, описывающая реакцию между ПЭТА и ПЭМП, приводящую к образованию сшитой сетки. Перепечатано из [65] с разрешения John Wiley and Sons

Деградация полимеров может быть использована в создании материалов биомедицинского назначения для доставки малых лекарственных молекул [66], а также белковых молекул [67,68]. Гидрогели полиэтиленгликоля (ПЭГ), полученные в результате тиол-ен “клик” реакций, создают подходящие условия для устойчивой и локализованной доставки биоактивных малых молекул, например, глюкокортикоидов [69]. Для подтверждения концепции синтетический глюкокортикоид дексаметазон (ДКС) был присоединен к N-концу пептида, разлагаемого матричной металлопротеиназой (ММП), который затем легко сополимеризовался в каркасы геля ПЭГ с помощью механизма тиол-ен полимеризации. Конъюгированный ДКС был локально изолирован до высвобождения путем расщепления ММП-разлагаемого пептидного линкера, инициированного

секретируемыми клетками ММП, и был доступен только для поглощения локальными совместно инкапсулированными клетками. В работе [70] гидрогели на основе полиэтиленгликоля, сшитые с бычьим сывороточным альбумином, чувствительным к нейтрофильной эластазе человека, были получены путем тиол-ен фотополимеризации. Данные гидрогели показали способность к разложению при распознавании клеточного ответа на участках воспаления. Авторы продемонстрировали, что синтезированный гидрогель можно использовать в качестве платформы для доставки белковых лекарств, и, возможно он также подходит для контролируемого высвобождения многих других гидрофильных лекарств, чтобы избежать их денатурации из-за гидрофобного взаимодействия в организме. Бычий сывороточный альбумин (БСА) поместили в полимерную матрицу данного материала, и он выборочно высвобождался при воздействии нейтрофильной эластазы человека.

Следует уделить внимание еще одному биомедицинскому применению тиол-ен “клик” химии, такому как создание материалов для культивирования клеток [71]. Разработка имитаторов внеклеточного матрикса приобрела популярность как способ создания легко настраиваемых материалов, которые напоминают естественную среду вокруг клеток [72]. В работе [73] сополимерные прекурсоры гидрогеля на основе метоксиполиэтиленгликоль акрилата, Цис-Арг-Гли-Асп-Сер, 5-норборнен-2-метиламина были синтезированы с использованием комбинации RAFT-полимеризации и постполимеризационного аминолиза и тиол-ен “клик” реакций. Прекурсор был сшит в видимом свете тиол-ен “клик” реакцией с использованием эозина-Y в качестве катализатора, как более щадящей методикой фотосшивки по отношению к клеткам, чем УФ. Наконец, применение этих гидрогелей в 3D-культурах клеток было продемонстрировано с использованием клеток аденокарциномы протоков поджелудочной железы (ППЖ) ($Kras^{G12D}$, $p53^{R172H}$), полученных из модели мыши KPC, подтверждая пригодность этих гидрогелей в качестве имитаторов для трехмерных культур клеток. Такие платформы очень удобны для изучения роста, морфогенеза, лекарственной устойчивости и экспрессии маркеров раковых стволовых клеток в клетках аденокарциномы ППЖ, культивируемых в 3D как в работе [74]. Авторы синтезировали десмоплазий-имитирующие гидрогели, т.е. гидрофильные полимерные материалы, способные имитировать опухолевые ниши, путем сшивания полиэтиленгликоля-тетра-норборнена с пептидным субстратом с бис-цистеиновыми концевыми группами посредством тиол-ен

полимеризации. Пептидный сшивающий агент обладает высокой специфичностью в отношении матричной металлопротеиназы мембранного типа 1. Таким образом, этот пептидный линкер позволяет осуществлять клеточную инфильтрацию в соседнюю матрицу, вызванную активностью протеазы, связанной с мембраной. Клетки ППЖ включали в гидрогели, имитирующие десмоплазию, путем инкапсуляции *in situ*.

В работах [75–77] стратегия тиол-ен “клик” реакций применяется для получения гидрогелей, используемых в инкапсулировании клеток. Гидрогели обеспечивают трехмерные каркасы с эластичностью, подобной тканям, и высокой проницаемостью для культивирования терапевтически важных клеток или тканей. Авторы [77] получили гидрогели на основе метакрилированной гиалуроновой кислоты и мульти-тиол-функционализированного цвиттер-ионного сополимера на основе поли(карбоксибетаин метакрилата) и N,N'-бис(акрилоил)цистамина в физиологических условиях без присутствия какого-либо медного катализатора и УФ-излучения. Благодаря превосходным противообрастающим свойствам цвиттер-ионного компонента, гидрогели продемонстрировали устойчивость к адсорбции белков и антиклеточную адгезию. Результаты также свидетельствуют о регулируемой деградации полученных гидрогелей. Наиболее важно то, что полученный материал был биосовместим с мезенхимальными стволовыми клетками человека с отсутствием цитотоксичности и мог поддерживать клеточную метаболическую активность, когда клетки были инкапсулированы внутрь гелевой сетки. В работе [78] были получены гидрогелевые каркасы для тканевой инженерии на основе функционализированного полиэтиленгликоля, бис(ангидрида аллилпропионовой кислоты) (БАПА), 3-меркаптопропионовой кислоты и п-толуолсульфоновой кислоты (Рисунок 7).

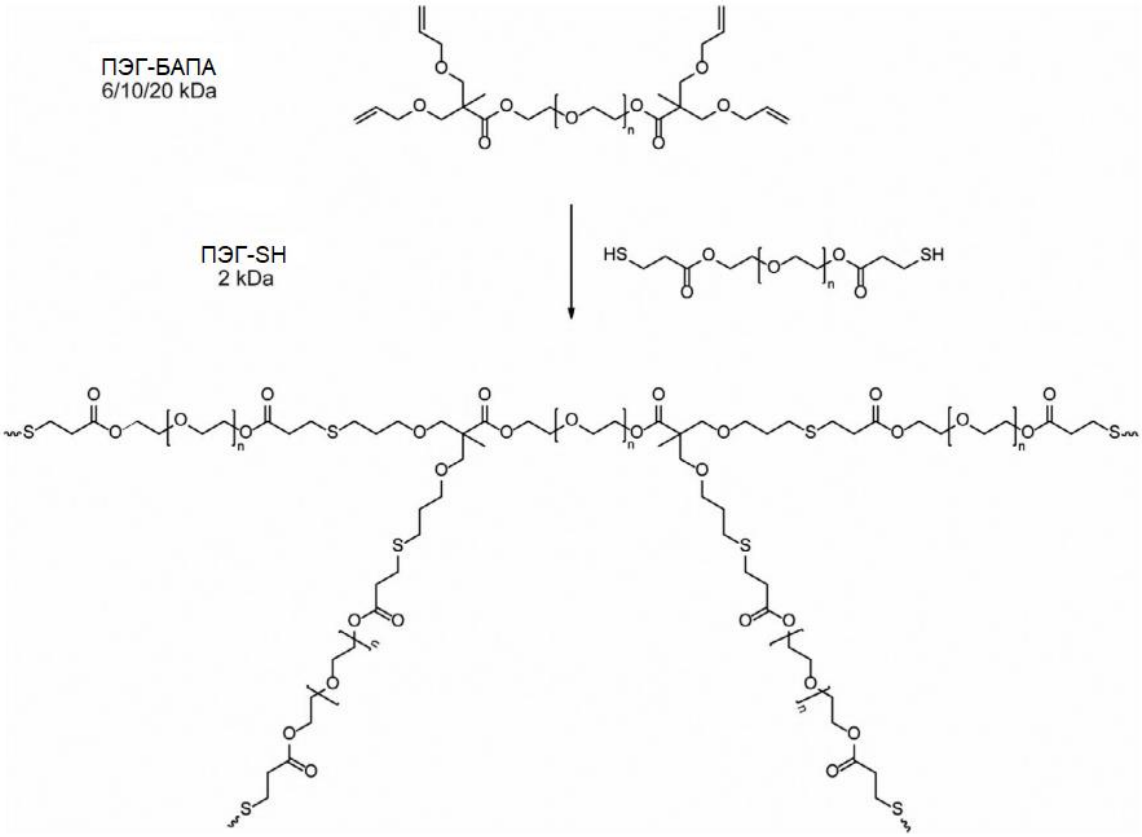

Рисунок 7. Формирование сетки МоДПЭГ (модульный, разлагаемый ПЭГ) посредством сшивания ПЭГ-БАПА и ПЭГ-SH. Перепечатано из [78] с разрешением John Wiley and Sons

В набухшем состоянии гидрогели по содержанию воды аналогичны мягким тканям; их каркасы постепенно деградируют в результате гидролиза в течение нескольких дней или недель. Также показано, что человеческие дермальные фибробласты и мышиные макрофаги Raw 264.7 могут выжить и способны производить внеклеточные белковые выделения, будучи заключенными в 3D-гидрогели, вопреки их синтетической природе.

Наряду с обычными гидрогелями методом тиол-ен “клик” химии возможно получать различные микро- и наногели [79,80]. Даже если макромасштабные гидрогели можно вводить и отверждать *in situ* [81,82], их применение все еще ограничено в значительной степени из-за пониженной проницаемости биологически значимых макромолекул. Эти недостатки можно преодолеть используя микро- или наночастицы гидрогеля или микро- и наногели [83]. Авторы [84] синтезировали фотодеградируемые микрочастицы со средним диаметром 22 мкм методом обратной суспензионной полимеризации. Сшивание этих фотодеградируемых микрогелей было достигнуто посредством реакции сопряжения Михаэля между полиэтиленгликоль тетратиолом

и фотолабильным ПЭГ-диакрилатом. TGF-β1 загружали в микросферы и высвобождали со светом в линию клеток-репортеров, чтобы продемонстрировать, что захваченный и высвобожденный белок оставался биоактивным. В работе [85] тиол-ен фото-клик реакцией были получены микрогели на основе ПЭГ через три различные системы двухфазной суспензионной полимеризации жидкость-жидкость. В одной из систем были использованы гексан в качестве органической фазы и 1% Спан-80/Твин-80 (1:3) в качестве поверхностно-активных веществ. Водный преполимерный раствор состоял из 10 масс% макромера ПЭГ-тетра-нонборнен (ПЭГ4НБ), сшивающего агента дитиотреитол (ДТТ) в стехиометрическом соотношении к нонборненовым группам и фотоинициатора Эозин-Y. Обратную суспензию вода-в-масле готовили путем встряхивания двухфазной системы, а сшивание геля происходило под воздействием видимого света в течение 30 секунд, что изображено схематично на рисунке 8.

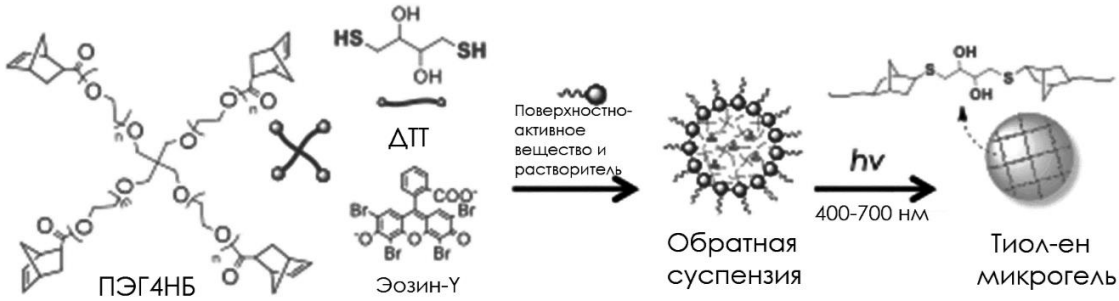

Рисунок 8. Схема обратной суспензии и инициируемой видимым светом тиол-ен реакции для образования микрогелей. Перепечатано из [85] с разрешением John Wiley and Sons

Были сформированы полидисперсные тиол-ен микрогели (10–130 мкм) со средним диаметром 70 ± 3 мкм. Также в данной работе были успешно получены двуслойные микрогели, которые являются достаточно перспективными материалами в области биомедицины.

В последние годы множество полимерных наноносителей, таких как наногели, наночастицы, нанокапсулы, дендримеры и полимерные мицеллы, широко исследуются в качестве потенциальных систем доставки лекарств [86]. В работе [87] были получены pH-чувствительные наногели с орто-сложноэфирными связями на основе диакриламида сложного ортоэфира, пентаэритритол тетра(3-меркаптопропионата) и метоксилполиэтиленгликоль акрилата. Показано, что размер наногелей можно регулировать на уровне 100-200 нм с относительно узким распределением. Доксорубицин (ДРБ) загружали в наногели (НГ) и эффективность загрузки лекарственного

средства составила до 73,7%. В результате исследования высвобождения лекарственного средства *in vitro* было установлено, что высвобождение ДРБ из наногелей до 75,9% происходит за 24 часа при pH 5,0 из-за гидролиза ортоэфира. Исследования подтвердили, что загруженные доксорубицином наногели (НГ/ДРБ) могут легко усваиваться двумерными клетками, что приводит к повышению противоопухолевой эффективности раковых клеток. Для дальнейшей оценки противоопухолевого эффекта НГ/ДРБ *in vitro* использовали трехмерные (3D) сфероиды многоклеточной опухоли. В сравнении со свободным доксорубицином НГ/ДРБ продемонстрировал повышенное проникновение и ингибирование роста многоклеточных опухолей в трехмерных сфероидах.

В работе [88] тиол-ен сополимеризацией пентаэритритолтетра(3-меркаптопропионата), полиэтиленгликоль диакрилата, метоксилполиэтиленгликоль акрилата и N-акрилоил-3-аминофенилбороновой кислоты в одном реакторе был получен новый чувствительный к глюкозе наногель. Высокая чувствительность к глюкозе в фосфатно-солевом буфере была определена с помощью метода динамического светового рассеяния и флуоресцентной техники и она проявляется благодаря присутствию фенилбороновой кислоты. О глюкозочувствительности материалов на основе фенилбороновой кислоты упоминается также во множестве других источников [89–91]. В глюкозочувствительный наногель были загружены Ализарин красный С и инсулин. Профили высвобождения *in vitro* показали, что высвобождение лекарственного средства из наногеля может быть вызвано присутствием глюкозы. Увеличение количества глюкозы в среде приводит к повышению и ускорению высвобождения лекарственного средства. Кроме того, с помощью пробы метилтиазолилтетразолия *in vitro*, пробы лактатдегидрогеназы и гемолизного теста была продемонстрирована биосовместимость наногеля. Из чего следует, что данный наногель может иметь отличную перспективу для саморегулируемого высвобождения лекарственного средства.

Storha и др. [51] описали синтез тиолированных и акриловых функциональных наночастиц из пентаэритритолтетракис(3-меркаптопропионата) и пентаэритритолтетраакрилата методом тиол-ен “клик” химии как попытку получить тиолированные нано-носители со способностью к набуханию в органических растворителях для их последующей загрузки физиологически-активными веществами. Этот синтез был предпринят как альтернатива ранее полученным тиолированным кремний-содержащим наночастицам на основе 3-

меркаптопропилтриметоксисилана [92–94]. В работе Storha с соавторами [45] было установлено, что реакции в среде диметилформамида приводили к образованию макроскопических прозрачных гелей или наночастиц в зависимости от общей концентрации и соотношения тетратиола к тетраакрилату. При этом наночастицы преимущественно образовывались при более низких концентрациях и менее стехиометрических соотношениях реагентов. Частицы, несущие избыточные тиольные группы и ранее флуоресцентно-меченные посредством тиол-ен “клик” реакции с флуоресцеин-5-малеимидом, были использованы как потенциальные мукоадгезивные носители. Тиолированные наночастицы были мукоадгезивными аналогично тиол-содержащим полимерам, которые широко применяются при разработке новых лекарственных форм для трансмукозальной доставки лекарств [95].

В работе Khutoryanskiy и Tirelli [96] тиол-ен “клик” реакция была использована в ходе синтеза наночастиц, чувствительных к окислению (Рисунок 9).

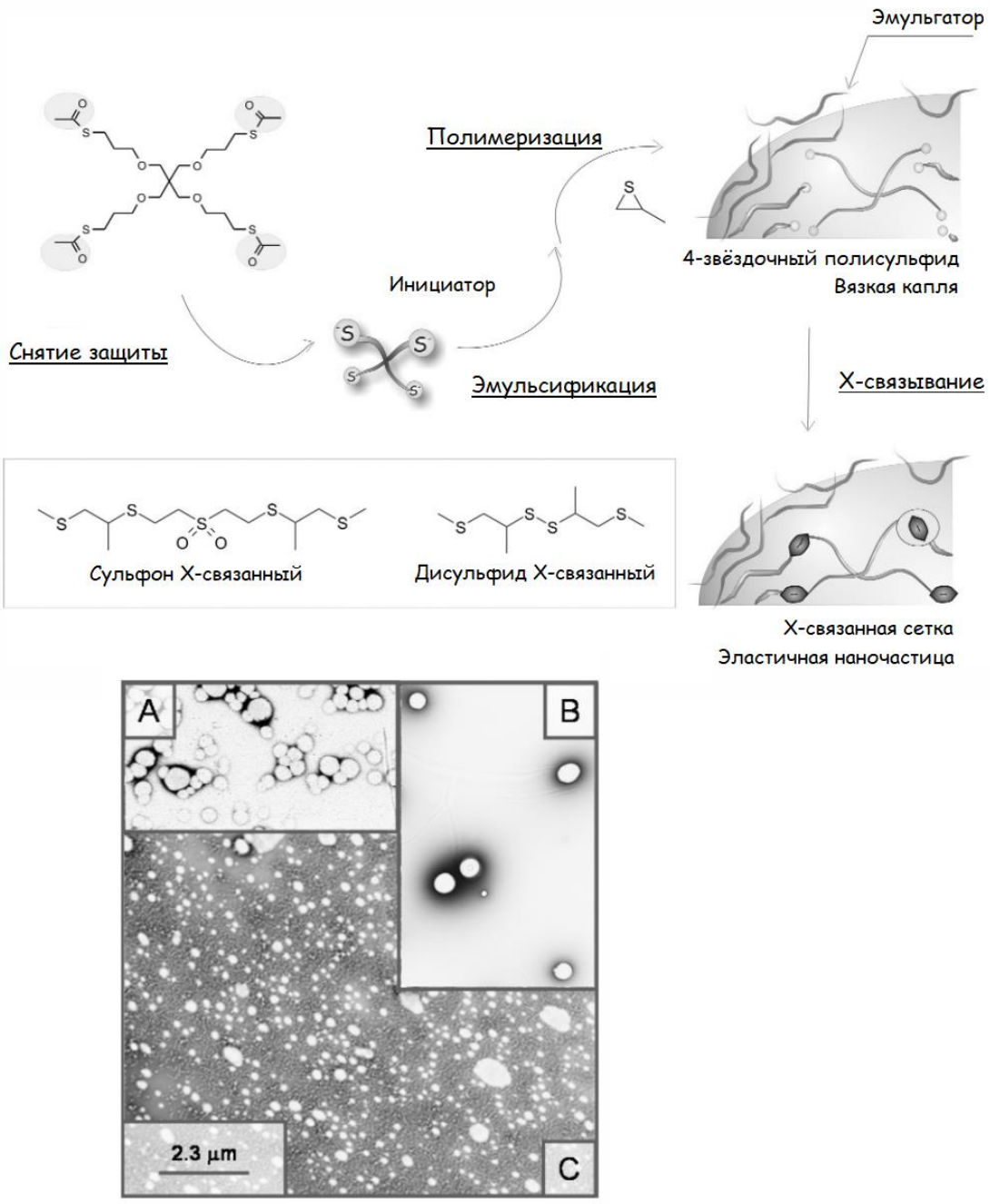

Рисунок 9. Схема метода получения сшитых наночастиц полипропиленсульфида. Сшивки основаны на сульфонах (частицы A), 50:50 сульфонах/ дисульфидах (частицы B) или дисульфидах (частицы C). Перепечатано из [96] с разрешением International Union of Pure and Applied Chemistry

Такие наночастицы были получены эмульсионной полимеризацией пропилен сульфида с раскрытием цикла при использовании тетрафункционального инициатора. Данная полимеризация приводила

к образованию поли(пропилен сульфида) с активными тиолат ионами на конце растущих цепей. Полимеризация терминировалась путем введения дивинилсульфона, что приводило к сшиванию образующихся крестообразных макромолекул и формированию эластичных наночастиц. Данные наночастицы проявляли гидрофобную природу в водных дисперсиях, но при их контакте с окислителями (например, перекись водорода), преобразовывались в гидрофильные частицы. Авторами обсуждаются возможности применения таких наночастиц для доставки лекарств при лечении воспалительных процессов.

В работах Mansfield и др. [97,98] тиол-ен реакции использовались для получения флюоресцентно-меченых наночастиц, а также для их функционализации коротко-цепными поли(2-оксазолинами). Тиолированные наночастицы на основе 3-меркаптопропилтриметоксисилана метили флуоресцеин-О-метакрилатом и Alexa 546 с концевым малеимидом или BODIPY TMR C5 малеимидом. Флюоресцентный краситель прикреплялся к наночастицам посредством тиол-ен “клик” реакции. Модификация поверхности наночастиц поли(2-оксазолинами) осуществлялась посредством взаимодействия тиолов с поли(2-оксазолинами), содержащими непредельную (алкин) концевую группу.

Метод тиол-ен “клик” химии широко используется в синтезе различных видов частиц. Авторы [99] сообщают о “клик” синтезе биоразлагаемых наночастиц (НЧ) и нанокапсул (НК) посредством УФ-индуцированного тиол-ен сшивания полимеров-прекурсоров на основе полилактида в прозрачных миниэмульсиях. В работе [100] показано, что резорцинарен тиол кавитанд может образовывать полые полимерные нанокапсулы разной толщины и жесткости с различными алкенами реакцией тиол-ен “клик” химии. Также стоит отметить потенциал данного синтеза нанокапсул для применения в качестве нанореакторов и в наномедицине. Авторы [101] синтезировали НК сшитого полимера с цвиттер-ионными внешними оболочками УФ-индуцированной тиол-ен “клик” реакцией между дитиольным сшивающим агентом и гидрофобным аллил-функционализированным блоком сополимера в периферийной области наноскопических масляных нанокапель в миниэмульсии. Полученные нанокапсулы имели средний гидродинамический диаметр 136 нм. Поглощение НК раковыми клетками MIA PaCa-2 было показано в исследовании *in vitro*. *In vivo* исследование продемонстрировало, что НК имеют более длительное время циркуляции по сравнению с маленькими молекулами красителей, что способствует их накоплению в опухолях для визуализации раковых опухолей. Нанокапсулы обладают такими

важными биомедицинскими характеристиками как биоразлагаемость, биосовместимость и высокая коллоидная стабильность, что делает их достаточно привлекательными материалами для диагностики рака.

В работе [102] полиаллильные карбосилановые дендримеры третьего поколения были модифицированы объемными тиолами фотоинициируемым тиол-ен присоединением, таким образом было показано, что гидротиолирование применимо для сборки и получения дендримеров следующих поколений. В работе [47] стратегия дивергентного роста в комбинации с тиол-ен “клик” химией (Рисунок 10) и традиционных реакций этерификации были использованы для получения дендримеров четвертого поколения.

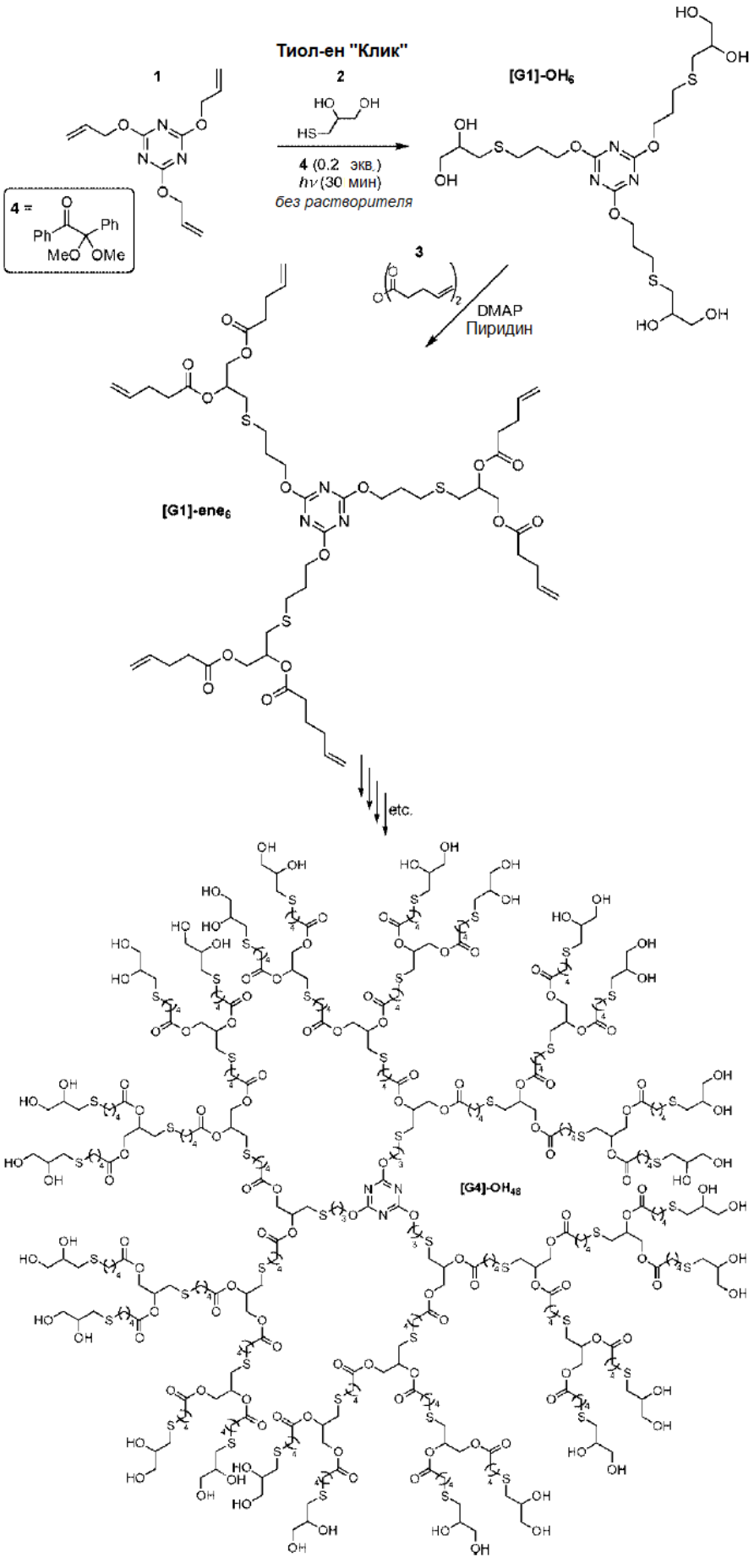
Тиол-ен "Клик"
1
2
[G1]-OH6
4 (0.2 экв.)
hν (30 мин)
без растворителя
4 =
3
DMAP
Пиридин
[G1]-ene6
etc.
[G4]-OH48

Рисунок 10. Схема синтеза дендримера с использованием тиол-ен “клик” химии. Перепечатано из [47] с разрешением American Chemical Society

Отсутствие растворителя, комнатная температура, облучение УФ-светом были основными условиями тиол-ен “клик” реакции. Дендримеры были впоследствии функционализированы фрагментами тиогликолевой кислоты, 4-(пирен-1-ил)-бутил-2-меркаптоацетата и 9-флуоренилметоксикарбонил цистеина посредством тиол-ен “клик” реакций. Авторы [103] предложили ускоренный синтез серии дендримеров пятого поколения на основе 2,2-бис(гидроксиметил)пропионовой кислоты комбинацией тиол-ен “клик” реакций и реакций этерификации с использованием библиотеки сменных модульных мономеров AB2/CD2 всего за пять стадий, исключив необходимость в выполнении стадий защиты/снятия защиты. В работе [104] также была разработана эффективная стратегия ортогонального связывания для получения многофункциональных дендримеров с использованием углеводных строительных блоков, основанная на сочетании тиол-ен и SN2 реакций. В исследованиях поверхностного плазмонного резонанса дендример, покрытый β-D-галактопиранозидом, проявлял нМ связывающую аффинность с бактериальным лектином, экстрагированным из *Pseudomonas aeruginosa*.

В работе [105] статистические и блок-сополимеры на основе поли(2-гидроксиэтилметакрилата) и поли[олиго-(этиленгликоль) метилэфирметакрилата] были модифицированы пент-4-еновым ангидридом для получения полимеров с боковой винильной группой. Последующая конъюгация с цис-диамминдихлороплатиной (II) приводит к образованию полимеров с подвешенными платино-содержащими физиологически-активными веществами. Гидрофобность препарата придала блок-сополимерам амфифильный характер, что привело к образованию мицелл. Авторы [106] синтезировали ряд биоразлагаемых полиэфиров с несколькими боковыми меркапто-группами поликонденсацией в расплаве диола полиэтиленгликоля, 1,4-бутандиола и меркаптоянтарной кислоты в присутствии трифторметансульфоната скандия [$Sc(OTf)_3$] в качестве катализатора. Затем сшиванием *in situ* блоков гидрофобного полиэфира с помощью тиол-ен “клик” химии в водной среде были получены ядро-сшитые (ЯС) мицеллы, нагруженные паклитакселом (ПТЛ). В качестве сшивающего агента был использован 2,2’-дитиодиэтанолдиакрилат. Эти мицеллы ЯС-SS, загруженные ПТЛ, проявляли поведение,

реагирующее на присутствие веществ с восстанавливающими свойствами, такими как дитиотреитол (ДТТ). Мицеллы ЯС-SS, загруженные ПТЛ, стабильны в крови, эффективно поглощаются опухолевыми клетками за счет эффекта повышенной проницаемости и удерживания, быстро высвобождают противоопухолевые препараты в ответ на высокую концентрацию глютатиона в опухолевых клетках и, наконец, убивают опухолевые клетки, что делает их перспективным кандидатом на роль биоразлагаемого и биосовместимого наноносителя для противоопухолевой химиотерапии.

Стоит отметить, что недеградируемые тиол-ен “клик” полимеры также находят перспективные биомедицинские применения в качестве стоматологических реставрационных композитов, благодаря некоторым характеристикам, таким как быстрая скорость полимеризации, высокая конверсия функциональных групп и снижение усадочного напряжения при полимеризации [107,108]. В работе [109] олигомеры, функционализированные тиолами, были образованы посредством реакций присоединения Михаэля с использованием синтезированных мономеров тетра(2-меркаптоэтил) силана и дивинилсульфона. Затем полученные олигомеры фотополимеризовали с эквимолярным количеством двойных связей триметилпропандиаллилового эфира. Тиол-ен стоматологические смолы без эфиров показали улучшенные механические характеристики, ограниченный потенциал поглощения воды/выщелачивания/разложения и низкое напряжение усадки при полимеризации.

Протеомика и функционализация белков

Принципы тиол-ен “клик” химии широко используются в изучении белков [110]. Одним из перспективных направлений в этой области является создание ферментных реакторов [111–113], которые имеют большой потенциал в наблюдении за перевариванием белков в реальном времени, экспресс-анализе и характеристике белков. Авторы [113] получили реактор с иммобилизованным ферментом (РИФ) на основе органического монолита триметилолпропантриметакрилата (ТРИМ) тиол-ен “клик” реакцией. Поскольку скелет ТРИМ имеет особую поверхность, содержащую множество остаточных двойных связей после полимеризации, он может связать фермент реакцией со свободными тиольными группами трипсина при комнатной температуре. Переваривание стандартного белка БСА было использовано для оценки эффективности РИФ и сравнивалось с методом переваривания в растворе. Степень охвата последовательности БСА при использовании РИФ в течение 5 мин

составила 79,41%, что было аналогично расщеплению в растворе в течение 12 часов (82,7%). Оценка применимости РИФ в сложных образцах была осуществлена путем переваривания экстрактов сырого протеина из яичного белка и печени мыши. При этом было идентифицировано 28 (104 пептида) и 843 (3916 пептидов) белков, соответственно. В работе [114] монолитные колонки на основе тетраметоксисилана и винилтриметоксисилана, функционализированные октадецилом, были адаптированы для протеомного анализа с использованием капиллярной жидкостной хроматографии и масс спектрометрии cLC–MS/MS. Функционализация монолитных колонок была проведена тиол-ен “клик” реакцией винильных групп с 1-октадекантиолом, 3-меркапто-1-пропансульфонатом натрия и 2,2-α-(этилендиокси)диэтантиол/винилфосфоновой кислотой, соответственно. Было обнаружено, что полученная монолитная колонка 37 см в длину и 75 мм в диаметре может идентифицировать 3918 уникальных пептидов и 1067 уникальных белков в триптическом переваривании белков из клеток HeLa.

Функционализация самих белков также может быть осуществлена с помощью тиол-ен “клик” реакций [115], а именно ПЭГилирование некоторых белков за счет взаимодействия их тиольных групп с малеимидами [116], гликозилирование белков с образованием гликопротенов [117,118], полимер-протеин конъюгация [119,120] и т.д. Все эти реакции являются частными примерами образования сополимеров, например в работе [121] один из полимеров был винил-терминирован, а второй имел свободные SH-группы, тогда как в работе [122] бисмалеимид, 1,8-бис-малеимидодиэтиленгликоль, был использован для соединения RAFT-полимеризованного термочувствительного поли (N-изопропилакриламида) и овальбумина двумя последовательными тиол-ен реакциями.

Распознавание и разделение веществ

Хроматография — это наиболее широко используемый метод разделения в химических лабораториях, он используется для анализа, выделения и очистки соединений. В создании хроматографических и экстракционных материалов [52] часто применяются методы тиол-ен “клик” химии, а именно для приготовления монолитных колонок [123,124], стационарных фаз [125–128], сорбентов [129,130]. Например, в работе [126] тиол-ен “клик” реакции были применены в иммобилизации полиакриламида на алкенил-модифицированном диоксиде кремния для получения новой стационарной фазы для

гидрофильной жидкостной хроматографии. Ряд типичных полярных соединений использовался для оценки ее хроматографических характеристик, а нуклеозиды и олигосахариды были выбраны для изучения потенциального применения при разделении полярных соединений.

Фталаты — это сложные эфиры, образованные фталевой кислотой и спиртами с различной структурой углеродной цепи, которые широко используются в пластмассовых изделиях. Проникновение данных соединений из упаковочных материалов в пищу или воду вызывает нарушения эндокринной системы и неблагоприятные последствия для здоровья человека и обусловлено тем, что между фталатами и пластификаторами существуют не химические, а физические связи. Поскольку существуют жесткие требования касательно концентрации фталатов, возникла необходимость в быстром, надежном и недорогом аналитическом методе для мониторинга фталатов в образцах пищевых продуктов. В исследовании [129] новый адсорбент на основе аптамера для определения фталатов был приготовлен “однореакторным” методом и тиол-ен “клик” реакцией между тиольной группой аптамера и двойной связью мономера, что привело к успешной иммобилизации аптамера на полимерной подложке. Аптамер проявил хорошую групповую селективность по сложноэфирным и бензоильным группам, поэтому адсорбент на основе аптамера продемонстрировал хорошие характеристики для распознавания фталатов с извлечением 66,10-108,90%; так его применяли для очистки образцов питьевой воды и сока от фталатов.

Материалы для обнаружения других веществ, в том числе и ионов металлов [131,132], также можно синтезировать с использованием тиол-ен “клик” химии. Загрязнение природных вод тяжелыми металлами остается нерешенной экологической проблемой, требующей развития технологий очистки. В статье [133] предложена разработка новой биогубки для адсорбции тяжелых металлов. Биогубка представлена альгинатной биополимерной сеткой, инкапсулированной восстановленным оксидом графена, модифицированным наночастицами оксида железа, и ковалентно присоединенными молекулами мультитиола (пентаэритритолтетракисмеркаптопропионата) с использованием фотоинициированной тиол-ен “клик” химии. Графеновая биогубка с SH-функционализацией превзошла коммерческие и опубликованные в литературе адсорбенты в высококонкурентных исследованиях селективности с использованием сосуществующих ионов тяжелых металлов (Cu, Co, Pb и Cd) - морская вода, продемонстрировав высокую

адсорбционную способность по Pb (II): 101,01 мг/г и Cd (II): 102,99 мг/г. Работа [134] сообщает о тиол-ен “клик” синтезе нового магнитного мезопористого композита диоксид кремния/хитозан для селективного улавливания Hg (II) и высокой каталитической активности отработанного Hg (II) адсорбента.

Очистка выбросов

Быстрая и эффективная ликвидация утечки или выбросов органических соединений, таких как нефть и другие масла, является одной из приоритетных экологических проблем, так как подобные загрязнения наносят серьезный урон экосистемам и безопасности людей. В последнее время использование трехмерных (3D) пористых материалов, обладающих супергидрофобностью и высокой пористостью, рассматривается как потенциально эффективный метод удаления нефти. Благодаря сродству к маслу и водоотталкивающим свойствам эти специальные трехмерные материалы могут избирательно поглощать масла из воды. В работе [135] для удаления масел были получены супергидрофобные меламиновые губки с использованием тиол-ен “клик” химии. Получение материала состояло из двух стадий: формирование слоя тиольных групп реакцией меркаптосиланов со вторичными аминогруппами на поверхности меламиновой губки и дальнейшее взаимодействие этих групп с длинноцепочечными метакрилатами для придания супергидрофобности. Контактный угол смачивания водой для полученных губок составил 152,8°, что обуславливает их отличные водоотталкивающие свойства. Кроме того, меламиновые губки могли не только абсорбировать различные органические соединения с абсорбционной способностью в 72-160 раз больше собственного веса, но также избирательно и непрерывно удалять масло из воды. После 16-кратного повторного использования путем сорбции/отжима губка все еще сохраняла высокую впитывающую способность. Подобные губки также были получены на основе целлюлозы и полиуретана в работах [136,137].

В последнее время мембранная технология привлекает к себе особенный интерес при очистке нефтесодержащих сточных вод. Причиной стали их высокая эффективность разделения, низкое энергопотребление и экономичные производственные процессы. В частности, мембранные технологии открывают путь к эффективному отделению эмульсий от воды. Несмотря на эти преимущества мембранной технологии, используемые полимерные мембраны имеют некоторые недостатки. Например, они легко загрязняются или даже

забиваются масляными веществами в процессе фильтрации, что приводит к значительному сокращению срока службы этих мембран. Одним из эффективных путей улучшения противообрастающих свойств мембраны является гидрофильная модификация. В работе [138] описывается высокогидрофильная полиакрилонитрильная (ПАН) мембрана, успешно разработанная с помощью тиол-ен “клик” химии. Эффективность разделения ПЭГилированной мембраны для нескольких видов эмульсий “масло в воде” достигает 99,9%, что свидетельствует об отличных характеристиках разделения. А в работе [139] полиакрилонитрильная мембрана была модифицирована цвиттер-ионным поли (сульфобетаинметакрилат)ом с помощью тиол-ен “клик” химии (Рисунок 11).

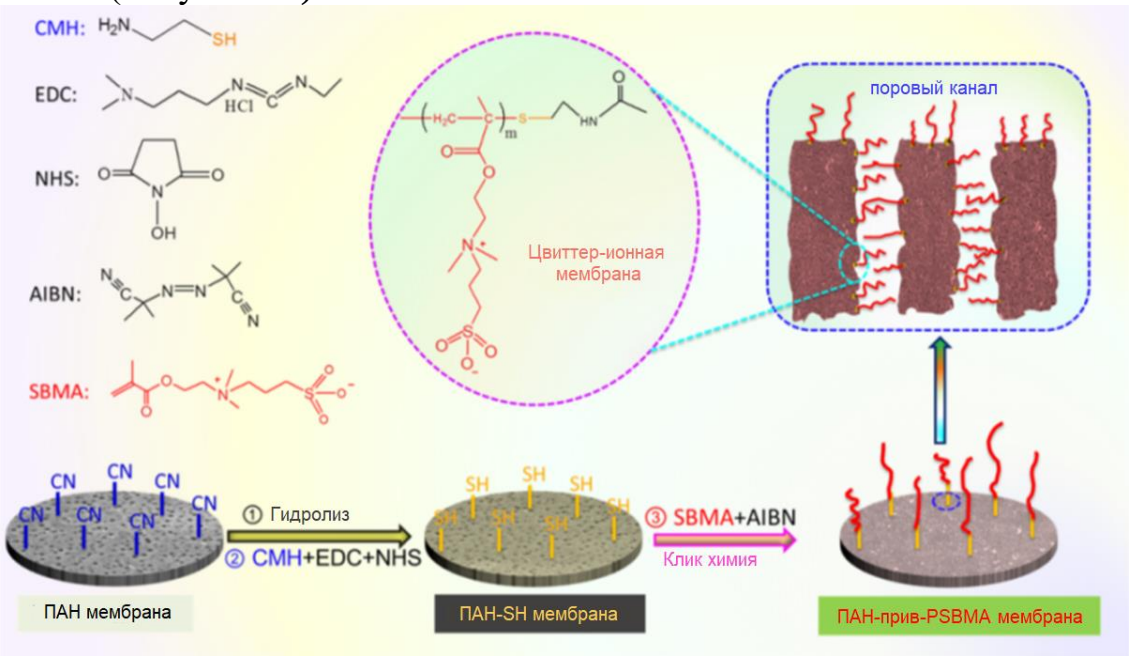

Рисунок 11. Схема построения цвиттер-ионной ПАН мембраны с помощью тиол-ен клик химии. Перепечатано из [139] с разрешением American Chemical Society

Чтобы изготовить мембрану, первичную мембрану из ПАН сначала гидролизовали, а затем подвергли реакции амидирования, чтобы создать тиолированную поверхность. После этого цвиттер-ионный поли (сульфобетаинметакрилат) был привит на тиолированную поверхность посредством тиол-ен “клик” реакции. Измерения контактного угла смачивания чистой воды и маслянистых соединений подтвердили, что полученной цвиттер-ионной структуре была характерна супергидрофильность, подводная суперолиофобность и устойчивость к масляному загрязнению мембраны. Цвиттер-ионная мембрана продемонстрировала высокую эффективность разделения с

удалением более 99,4% масла при разделении некоторых эмульсий типа “масло в воде”. Многоцикловая фильтрация была использована для исследования противообрастающей способности мембран из цвиттер-ионного полиакрилонитрила.

Получение супергидрофобных покрытий

Супергидрофобные материалы могут быть представлены не только в виде губок и мембран, также супергидрофобные покрытия можно наносить на различные поверхности. В последние годы очень популярным стало изготовление супергидрофобных поверхностей, то есть нанесение супергидрофобных покрытий на стекло, бумагу, дерево, металл и ткани. В работах [140,141] были получены супергидрофобные хлопчатобумажные ткани с использованием тиол-ен “клик” химии. Chen и др. провели реакцию между винилтриметоксисиланом и меркаптаном в ультрафиолетовом свете с образованием гидрофобного реагента и его дальнейшего гидролиза в соответствующих условиях [141]. Супергидрофобность достигается обезвоживанием гидролизованного продукта и конденсацией с помощью хлопчатобумажной ткани при высоких температурах. Контактный угол смачивания данных поверхностей водой составлял 159°, а угол скольжения - 7,2°.

Создание адгезивных материалов

Помимо использования тиол-ен “клик” химии для создания и модификации материалов, такие реакции могут обеспечивать усиленную способность полимеров к адгезии по отношению к биологическим поверхностям. Так, в ряде работ последних лет была показана усиленная адгезивность полимеров функционализированных акрилоильными [142–144], метакрилоильными [145,146] и малеимидными [147–150] группами, по отношению к слизистым поверхностям человека и животных. Данная способность обусловлена возможностью образования ковалентных связей между материалами, содержащими непредельные группы и муцинами, содержащими тиольные группы и присутствующими на поверхности слизистых мембран. Важно отметить, что такие “клик” реакции происходят довольно быстро при физиологических условиях. Это дает возможность использования полимеров и коллоидных частиц с поверхностными непредельными группами в качестве био- и мукоадгезивных носителей лекарственных веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы надеемся, что этот обзор дал некоторое представление о принципах и применении тиол-ен “клик” химии, поскольку данный метод в последние годы получил широкое распространение в разнообразных областях науки, медицины и техники. Значительный вклад был внесен в создание материалов биомедицинского назначения, чему мы посвятили большую часть данного обзора. Помимо этого, тиол-ен “клик” химия является отличным инструментом для синтеза материалов специализированного назначения. Так, с помощью тиол-ен “клик” реакций получают хроматографические и экстракционные материалы, супергидрофобные материалы для ликвидации выбросов органических соединений. Исследования с использованием тиол-ен “клик” химии продолжают набирать обороты, а значит впереди будет еще множество разработок, раскрывающих многообразие прикладных возможностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B.* // Angew. Chemie - Int. Ed. 2001. V. 40, № 11. P. 2004–2021.
2. *Li P.-Z., Wang X.-J., Zhao Y.* // Coord. Chem. Rev. 2019. V. 380. P. 484–518.
3. *Gregoritza M., Brandl F.P.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015. V. 97. P. 438–453.
4. *Štrukil V.* // Beilstein J. Org. Chem. 2017. V. 13. P. 1828–1849.
5. *Ulrich S., Boturyn D., Marra A., Renaudet O., Dumy P.* // Chem. – A Eur. J. 2014. V. 20, № 1. P. 34–41.
6. *Mirjafari A.* // Chem. Commun. 2018. V. 54, № 24. P. 2944–2961.
7. *Guzmán D., Ramis X., Fernández-Francos X., De la Flor S., Serra A.* // Prog. Org. Coatings. 2018. V. 114. P. 259–267.
8. *Kolb H.C., VanNieuwenhze M.S., Sharpless K.B.* // Chem. Rev. 1994. V. 94, № 8. P. 2483–2547.
9. *Kolb H.C., Sharpless K.B.* // Drug Discov. Today. 2003. V. 8, № 24. P. 1128–1137.
10. *Свидченко Е.А., Тарасенков А.Н., Сурин Н.М., Айсин Р.Р., Демченко Н.В., Черкаев Г.В., Музафаров А.М.* // Высокомолекулярные Соединения Б. 2019. V. 61, № 3. P. 184–194.
11. *Posner T.* // Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft. 1905. V. 38, № 1. P. 646–657.
12. *Hoyle C.E., Lee T.Y., Roper T.* // J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2004. V. 42, № 21. P. 5301–5338.
13. *Chan J.W., Hoyle C.E., Lowe A.B.* // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131, № 16. P. 5751–5753.
14. *Chan J.W., Yu B., Hoyle C.E., Lowe A.B.* // Chem. Commun. 2008. № 40. P. 4959–4961.
15. *Kakwere H., Perrier S.* // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131, № 5. P. 1889–1895.
16. *Krishnaveni N.S., Surendra K., Rao K.R.* // Chem. Commun. 2005. № 5. P. 669–671.
17. *Mayo F.R., Walling C.* // J. Org. Chem. 1940. V. 27, № 2. P. 351–412.
18. *Knuth C., Bavley A., Lazier W.A.* // J. Org. Chem. 1954. V. 19, № 5. P. 845–850.
19. *Griesbaum K.* // Angew. Chemie Int. Ed. English. 1970. V. 9, № 4. P. 273–287.
20. *Voronkov M.G., Deryagina E.N.* // Russ. Chem. Rev. 1990. V. 59, № 8. P. 778–791.
21. *Sinha A.K., Equbal D.* // Asian J. Org. Chem. 2019. V. 8, № 1. P. 32–47.

22. *Hoyle C.E., Bowman C.N.* // Angew. Chemie - Int. Ed. 2010. V. 49, № 9. P. 1540–1573.
23. *Xi W., Wang C., Kloxin C.J., Bowman C.N.* // ACS Macro Lett. 2012. V. 1, № 7. P. 811–814.
24. *Nair D.P., Podgórski M., Chatani S., Gong T., Xi W., Fenoli C.R., Bowman C.N.* // Chem. Mater. 2014. V. 26, № 1. P. 724–744.
25. *Liu M., Tan B.H., Burford R.P., Lowe A.B.* // Polym. Chem. 2013. V. 4, № 11. P. 3300–3311.
26. *Cramer N.B., Davies T., O'Brien A.K., Bowman C.N.* // Macromolecules. 2003. V. 36, № 12. P. 4631–4636.
27. *Smith A.D., Tennyson A.G., Smith R.C.* // Sustain. Chem. 2020. V. 1, № 3. P. 209–237.

29. *Morgan C.R., Magnotta F., Ketley A.D.* // J Polym Sci Polym Chem Ed. 1977. V. 15, № 3. P. 627–645.
30. *Cramer N.B., Scott J.P., Bowman C.N.* // Macromolecules. 2002. V. 35, № 14. P. 5361–5365.
31. *Cramer N.B., Reddy S.K., O'Brien A.K., Bowman C.N.* // Macromolecules. 2003. V. 36, № 21. P. 7964–7969.
32. *Cook W.D., Chen F., Pattison D.W., Hopson P., Beaujon M.* // Polym. Int. 2007. V. 56, № 12. P. 1572–1579.
33. *Cramer N.B., Bowman C.N. //* Thiol-X Chemistries in Polymer and Materials Science. The Royal Society of Chemistry, 2013. № 6. P. 1–27.
34. *Long K.F., Bongiardina N.J., Mayordomo P., Olin M.J., Ortega A.D., Bowman C.N.* // Macromolecules. 2020. V. 53, № 14. P. 5805–5815.
35. *Munar I., Flndlk V., Degirmenci I., Aviyente V.* // J. Phys. Chem. A. 2020. V. 124, № 13. P. 2580–2590.
36. *O'Brien A.K., Cramer N.B., Bowman C.N.* // J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2006. V. 44, № 6. P. 2007–2014.
37. *Geng Z., Shin J.J., Xi Y., Hawker C.J.* // J. Polym. Sci. 2021. V. 59, № 11. P. 963–1042.
38. *Chen G., Amajjahe S., Stenzel M.H.* // Chem. Commun. 2009. № 10. P. 1198–1200.
39. *Chan J.W., Yu B., Hoyle C.E., Lowe A.B.* // Polymer (Guildf). 2009. V. 50, № 14. P. 3158–3168.
40. *Jia Z., Monteiro M.J.* // J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2012. V. 50, № 11. P. 2085–2097.
41. *Stanford M.J., Pflughaupt R.L., Dove A.P.* // Macromolecules. 2010. V. 43, № 16. P. 6538–6541.
42. *Koo S.P.S., Stamenović M.M., Prasath R.A., Inglis A.J., Du Prez F.E.,*

Barner-Kowollik C., Van Camp W., Junker T. // J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2010. V. 48, № 8. P. 1699–1713.
43. *Derboven P., D'Hooge D.R., Stamenovic M.M., Espeel P., Marin G.B., Du Prez F.E., Reyniers M.F.* // Macromolecules. 2013. V. 46, № 5. P. 1732–1742.
44. *Fairbanks B.D., Love D.M., Bowman C.N.* // Macromol. Chem. Phys. 2017. V. 218, № 18. P. 1–11.
45. *Machado T.O., Sayer C., Araujo P.H.H.* // Eur. Polym. J. 2017. V. 86. P. 200–215.
46. *Wang K., Lu J., Yin R., Chen L., Du S., Jiang Y., Yu Q.* // Mater. Sci. Eng. C. 2013. V. 33, № 3. P. 1261–1266.
47. *Killops K.L., Campos L.M., Hawker C.J.* // J. Am. Chem. Soc. 2008. V. 130, № 15. P. 5062–5064.
48. *Li Q., Zhou H., Hoyle C.E.* // Polymer (Guildf). 2009. V. 50, № 10. P. 2237–2245.
49. *Sangermano M., Colucci G., Fragale M., Rizza G.* // React. Funct. Polym. 2009. V. 69, № 9. P. 719–723.
50. *Yang X., Zhu L.-W., Wan L.-S., Zhang J., Xu Z.-K.* // J. Mater. Res. 2013. V. 28, № 4. P. 642–650.
51. *Štorha A., Mun E.A., Khutoryanskiy V. V.* // RSC Adv. 2013. V. 3, № 30. P. 12275.
52. *Ghamat S.N., Talebpour Z., Mehdi A.* // TrAC - Trends Anal. Chem. 2019. V. 118. P. 556–573.
53. *Campos L.M., Meinel I., Guino R.G., Schierhorn M., Gupta N., Stucky G.D., Hawker C.J.* // Adv. Mater. 2008. V. 20, № 19. P. 3728–3733.
54. *Li Y., Zhang Y., Goswami M., Vincent D., Wang L., Liu T., Li K., Keum J.K., Gao Z., Ozcan S., Gluesenkamp K.R., Rios O., Kessler M.R.* // Soft Matter. 2020. V. 16, № 7. P. 1760–1770.
55. *Zuo J., Liu Z., Luo C., Lin F.* // Prog. Org. Coatings. 2021. V. 151. P. 106048.
56. *Hu Y., Kowalski B.A., Mavila S., Podgórski M., Sinha J., Sullivan A.C., McLeod R.R., Bowman C.N.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2020. V. 12, № 39. P. 44103–44109.
57. *Jonkheijm P., Weinrich D., Köhn M., Engelkamp H., Christianen P.C.M., Kuhlmann J., Maan J.C., Nüsse D., Schroeder H., Wacker R., Breinbauer R., Niemeyer C.M., Waldmann H.* // Angew. Chemie Int. Ed. 2008. V. 47, № 23. P. 4421–4424.
58. *Connal L.A., Kinnane C.R., Zelikin A.N., Caruso F.* // Chem. Mater. 2009. V. 21, № 4. P. 576–578.
59. *Rydholm A.E., Bowman C.N., Anseth K.S.* // Biomaterials. 2005. V. 26, № 22. P. 4495–4506.

60. *Vandenbergh J., Ranieri K., Junkers T.* // Macromol. Chem. Phys. 2012. V. 213, № 24. P. 2611–2617.
61. *Vandenbergh J., Peeters M., Kretschmer T., Wagner P., Junkers T.* // Polymer (Guildf). 2014. P. 1–8.
62. *Luef K.P., Petit C., Ottersböck B., Oreski G., Ehrenfeld F., Grassl B., Reynaud S., Wiesbrock F.* // Eur. Polym. J. The Authors, 2017. V. 88. P. 701–712.
63. *Nair L.S., Laurencin C.T.* // Prog. Polym. Sci. 2007. V. 32, № 8–9. P. 762–798.
64. *Leja K., Lewandowicz G.* // Polish J. Environ. Stud. 2010. V. 19, № 2. P. 255–266.
65. *Kazybayeva D.S., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V. V* // Polym. Adv. Technol. 2021. V. 32. P. 2682– 2689.
66. *Shih H., Lin C.C.* // Biomacromolecules. 2012. V. 13, № 7. P. 2003–2012.
67. *Rehmann M.S., Garibian A.C., Kloxin A.M. //* Macromol Symp. 2014. V. 329, № 1. P. 58–65.
68. *McCall J.D., Anseth K.S.* // Biomacromolecules. 2012. V. 13, № 8. P. 2410–2417.
69. *Yang C., Mariner P.D., Nahreini J.N., Anseth K.S.* // J Control Release. 2012. V. 162, № 3. P. 612–618.
70. *Aimetti A.A., Machen A.J., Anseth K.S.* // Biomaterials. 2009. V. 30, № 30. P. 6048–6054.
71. *Sawicki L.A., Kloxin A.M.* // Biomater. Sci. 2014. V. 2, № 11. P. 1612–1626.
72. *Nicolas J., Magli S., Rabbachin L., Sampaolesi S., Nicotra F., Russo L.* // Biomacromolecules. 2020. V. 21, № 6. P. 1968–1994.
73. *Tan V.T.G., Nguyen D.H.T., Utama R.H., Kahram M., Ercole F., Quinn J.F., Whittaker M.R., Davis T.P., Justin Gooding J.* // Polym. Chem. 2017. V. 8, № 39. P. 6123–6133.
74. *Ki C.S., Lin T.Y., Korc M., Lin C.C.* // Biomaterials. 2014. V. 35, № 36. P. 9668–9677.
75. *Lin C.C., Raza A., Shih H.* // Biomaterials. 2011. V. 32, № 36. P. 9685–9695.
76. *Kuang L., Damayanti N.P., Jiang C., Fei X., Liu W., Narayanan N., Irudayaraj J., Campanella O., Deng M.* // J. Appl. Polym. Sci. 2019. V. 136, № 5. P. 47212.
77. *Zhang Y., Liu S., Li T., Zhang L., Azhar U., Ma J., Zhai C., Zong C., Zhang S.* // Carbohydr. Polym. 2020. V. 236. P. 116021.
78. *Lüchow M., Fortuin L., Malkoch M.* // J. Polym. Sci. 2020. V. 58, № 22. P. 3153–3164.

79. *Zhang X., Malhotra S., Molina M., Haag R.* // Chem. Soc. Rev. 2015. V. 44, № 7. P. 1948–1973.
80. *Jiang Y., Chen J., Deng C., Suuronen E.J., Zhong Z.* // Biomaterials. 2014. V. 35, № 18. P. 4969–4985.
81. *Christopher D. Pritchard* // Biomaterials. 2011. V. 32, № 2. P. 587–597.
82. *Liu Y., Liu M., Zhang Y., Cao Y., Pei R.* // New J. Chem. 2020. V. 44, № 27. P. 11420–11432.
83. *Oh J.K., Drumright R., Siegwart D.J., Matyjaszewski K.* // Prog. Polym. Sci. 2008. V. 33, № 4. P. 448–477.
84. *Tibbitt M.W., Han B.W., Kloxin A.M., Anseth K.S.* // J. Biomed. Mater. Res. - Part A. 2012. V. 100 A, № 7. P. 1647–1654.
85. *Fraser A.K., Ki C.S., Lin C.C.* // Macromol. Chem. Phys. 2014. V. 215, № 6. P. 507–515.
86. *Venditti I.* // J. King Saud Univ. - Sci. 2019. V. 31, № 3. P. 398–411.
87. *Wang J., Wang X., Yan G., Fu S., Tang R.* // J. Colloid Interface Sci. 2017. V. 508. P. 282–290.
88. *Zhao L., Xiao C., Ding J., He P., Tang Z., Pang X., Zhuang X., Chen X.* // Acta Biomater. 2013. V. 9, № 5. P. 6535–6543.
89. *Lacina K., Skládal P., James T.D.* // Chem. Cent. J. 2014. V. 8, № 1. P. 60.
90. *Nurpeissova Z.A., Alimkhanova S.G., Mangazbayeva R.A., Shaikhutdinov Y.M., Mun G.A., Khutoryanskiy V. V.* // Eur. Polym. J. 2015. V. 69. P. 132–139.
91. *Elsherif M., Hassan M.U., Yetisen A.K., Butt H.* // ACS Nano. 2018. V. 12, № 3. P. 2283–2291.
92. *Irmukhametova G.S., Mun G.A., Khutoryanskiy V. V.* // Langmuir. 2011. V. 27. P. 9551–9556.
93. *Irmukhametova G.S., Fraser B.J., Keddie J.L., Mun G.A., Khutoryanskiy V. V.* // Langmuir. 2012. V. 28. P. 299–306.
94. *Al Mahrooqi J.H., Mun E.A., Williams A.C., Khutoryanskiy V. V.* // Langmuir. 2018. V. 34, № 28. P. 8347–8354.
95. *Bernkop-Schnürch A.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2005. V. 57, № 11. P. 1569–1582.
96. *Khutoryanskiy V. V., Tirelli N.* // Pure Appl. Chem. 2008. V. 80. P. 1703.
97. *Mansfield E.D.H., Sillence K., Hole P., Williams A.C., Khutoryanskiy V. V.* // Nanoscale. 2015. V. 7, № 32. P. 13671–13679.
98. *Mansfield E.D.H., de la Rosa V.R., Kowalczyk R.M., Grillo I., Hoogenboom R., Sillence K., Hole P., Williams A.C., Khutoryanskiy V. V* // Biomater. Sci. 2016. V. 4, № 9. P. 1318–1327.

99. *Zou J., Hew C.C., Themistou E., Li Y., Chen C.K., Alexandridis P., Cheng C.* // Adv. Mater. 2011. V. 23, № 37. P. 4274–4277.
100. *Balasubramanian R., Han S., Chamberlayne C.* // RSC Adv. 2013. V. 3, № 29. P. 11525–11528.
101. *Sun H., Yan L., Carter K.A., Zhang J., Caserto J.S., Lovell J.F., Wu Y., Cheng C.* // Langmuir. 2019. V. 35, № 5. P. 1440–1449.
102. *Tarasenkov N., Getmanova E. V., Tatarinova E.A., Buzin I., Demchenko N. V., Cherkaev G. V., Muzafarov A.M.* // Russ. Chem. Bull. 2017. V. 66, № 9. P. 1675–1685.
103. *Montañez M.I., Campos L.M., Antoni P., Hed Y., Walter M. V, Krull B.T., Khan A., Hult A., Hawker C.J., Malkoch M.* // Macromolecules. 2010. V. 43. P. 6004–6013.
104. *Kottari N., Chabre Y.M., Shiao T.C., Rej R., Roy R.* // Chem. Commun. 2014. V. 50, № 16. P. 1983–1985.
105. *Huynh V.T., Chen G., Souza P. De, Stenzel M.H.* // Biomacromolecules. 2011. V. 12, № 5. P. 1738–1751.
106. *Huang Y., Sun R., Luo Q., Wang Y., Zhang K., Deng X., Zhu W., Li X., Shen Z.* // J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem. 2016. V. 54, № 1. P. 99–107.
107. *Lu H., Carioscia J.A., Stansbury J.W., Bowman C.N.* // Dent. Mater. 2005. V. 21, № 12. P. 1129–1136.
108. *Carioscia J.A., Lu H., Stanbury J.W., Bowman C.N.* // Dent. Mater. 2005. V. 21, № 12. P. 1137–1143.
109. *Podgorski M., Becka E., Claudino M., Flores A., Shah P.K., Stansbury J.W., Bowman C.N.* // Dent. Mater. 2015. V. 31, № 11. P. 1255–1262.
110. *Nolan M.D., Scanlan E.M.* // Front. Chem. 2020. V. 8. P. 1060.
111. *Chen Y., Wu M., Wang K., Chen B., Yao S., Zou H., Nie L.* // J. Chromatogr. A. 2011. V. 1218, № 44. P. 7982–7988.
112. *Zhao X., Fan P.R., Mo C.E., Huang Y.P., Liu Z.S.* // J. Chromatogr. A. Elsevier B.V., 2020. V. 1611. P. 460618.
113. *Fan P.R., Zhao X., Wei Z.H., Huang Y.P., Liu Z.S.* // Eur. Polym. J. 2020. V. 124. P. 109456.
114. *Liu Z., Liu J., Liu Z., Wang H., Ou J., Ye M., Zou H.* // J. Chromatogr. A. 2017. V. 1498. P. 29–36.
115. *Tang W., Becker M.* // Chem. Soc. Rev. 2014. V. 43. P. 7013–7039.
116. *Porfiryeva N.N., Moustafine R.I., Khutoryanskiy V. V.* // Polym. Sci. - Ser. C. 2020. V. 62, № 1. P. 62–74.
117. *Dondoni A., Massi A., Nanni P., Roda A.* // Chem. – A Eur. J. 2009. V. 15, № 43. P. 11444–11449.
118. *Dondoni A., Marra A.* // Chem. Soc. Rev. 2012. V. 41, № 2. P. 573–586.

119. *Jones M.W., Mantovani G., Ryan S.M., Wang X., Brayden D.J., Haddleton D.M.* // Chem. Commun. 2009. № 35. P. 5272–5274.
120. *Slavin S., Khoshdel E., Haddleton D.M.* // Polym. Chem. 2012. V. 3, № 6. P. 1461–1466.
121. *Grover G.N., Alconcel S.N.S., Matsumoto N.M., Maynard H.D.* // Macromolecules. 2009. V. 42, № 20. P. 7657–7663.
122. *Li M., De P., Li H., Sumerlin B.S.* // Polym. Chem. 2010. V. 1, № 6. P. 854–859.
123. *Liu Z., Ou J., Zou H.* // TrAC - Trends Anal. Chem. 2016. V. 82. P. 89–99.
124. *Ribeiro L.F., Masini J.C., Svec F.* // TrAC - Trends Anal. Chem. 2019. V. 118. P. 606–624.
125. *Yao X., Tan T.T.Y., Wang Y.* // J. Chromatogr. A. 2014. V. 1326. P. 80–88.
126. *Yang D., Yu D.P., Dong X.F., Shen A.J., Jin G.W., Guo Z.M., Yan J.Y., Liu M.Y., Liang X.M.* // Chinese J. Anal. Chem. 2015. V. 43, № 10. P. 1439–1444.
127. *Tang X., Li X., Sun Y., Xiao Y., Wang Y.* // J. Sep. Sci. 2018. V. 41, № 13. P. 2710–2718.
128. *Yin C., Chen W., Zhang J., Zhang M., Zhang J.* // Sep. Purif. Technol. 2019. V. 210. P. 175–181.
129. *Chu Q., Liu Y., Jiang S., Zhu Y., Lyu H., Xie Z.* // Anal. Chim. Acta. 2021. V. 1146. P. 109–117.
130. *Mompó-Roselló Ó., Vergara-Barberán M., Lerma-García M.J., Simó-Alfonso E.F., Herrero-Martínez J.M.* // Microchem. J. 2021. V. 164. P. 106018.
131. *Zuo Y., Zhang Y., Gou Z., Lin W.* // Sensors Actuators, B Chem. Elsevier, 2019. V. 291. P. 235–242.
132. *Cao J., Zuo Y., Lu H., Yang Y., Feng S.* // J. Photochem. Photobiol. A Chem. 2018. V. 350. P. 152–163.
133. *Yap P.L., Auyoong Y.L., Hassan K., Farivar F., Tran D.N.H., Ma J., Losic D.* // Chem. Eng. J. 2020. V. 395. P. 124965.
134. *He H., Meng X., Yue Q., Yin W., Gao Y., Fang P., Shen L.* // Chem. Eng. J. 2021. V. 405. P. 126743.
135. *Hou K., Jin Y., Chen J., Wen X., Xu S., Cheng J., Pi P.* // Mater. Lett. 2017. V. 202. P. 99–102.
136. *Wu Z., Li Y., Zhang L., Zhong Y., Xu H., Mao Z., Wang B., Sui X.* // RSC Adv. 2017. V. 7, № 33. P. 20147–20151.
137. *Liang L., Dong Y., Liu Y., Meng X.* // Polymers (Basel). 2019. V. 11, № 12. P. 2072.
138. *Shen X., Liu P., He C., Xia S., Liu J., Cheng F., Suo H., Zhao Y., Chen*

L. // Sep. Purif. Technol. 2021. V. 255. P. 117418.
139. *Shen X., Liu T., Xia S., Liu J., Liu P., Cheng F., He C.* // Ind. Eng. Chem. Res. 2020. V. 59, № 46. P. 20382–20393.
140. *Meng G., Yan J., Wu J., Zhang W., Wang Y., Wang Q., Liu Z., Guo X.* // Fibers Polym. 2020. V. 21, № 2. P. 245–251.
141. *Chen X., Chu R., Xing T., Chen G.* // Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp. 2021. V. 611. P. 125803.
142. *Davidovich-Pinhas M., Bianco-Peled H.* // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2010. V. 21, № 7. P. 2027–2034.
143. *Brannigan R.P., Khutoryanskiy V. V* // Colloids Surfaces B Biointerfaces. 2017. V. 155. P. 538–543.
144. *Porfiryeva N.N., Nasibullin S.F., Abdullina S.G., Tukhbatullina I.K., Moustafine R.I., Khutoryanskiy V. V* // Int. J. Pharm. 2019. V. 562. P. 241–248.
145. *Kolawole O.M., Lau W.M., Khutoryanskiy V. V* // Int. J. Pharm. 2018. V. 550, № 1. P. 123–129.
146. *Agibayeva L.E., Kaldybekov D.B., Porfiryeva N.N., Garipova V.R., Mangazbayeva R.A., Moustafine R.I., Semina I.I., Mun G.A., Kudaibergenov S.E., Khutoryanskiy V. V* // Int. J. Pharm. 2020. V. 577. P. 119093.
147. *Tonglairoum P., Brannigan R.P., Opanasopit P., Khutoryanskiy V. V.* // J. Mater. Chem. B. 2016. V. 4, № 40. P. 6581–6587.
148. *Shtenberg Y., Goldfeder M., Schroeder A., Bianco-Peled H.* // Carbohydr. Polym. 2017. V. 175. P. 337–346.
149. *Sahatsapan N., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Opanasopit P., Tonglairoum P.* // Carbohydr. Polym. 2018. V. 202. P. 258–264.
150. *Kaldybekov D.B., Filippov S.K., Radulescu A., Khutoryanskiy V. V* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2019. V. 143. P. 24–34.