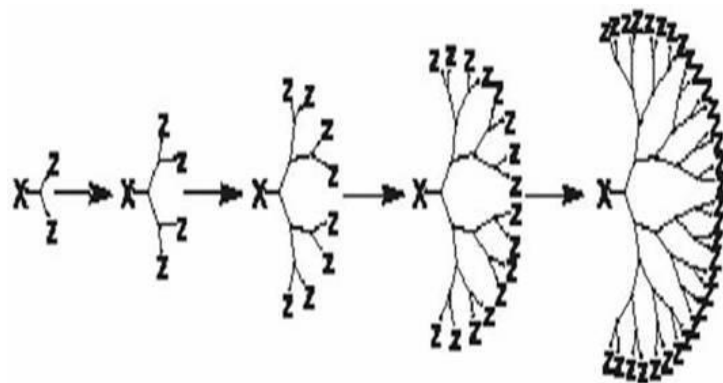
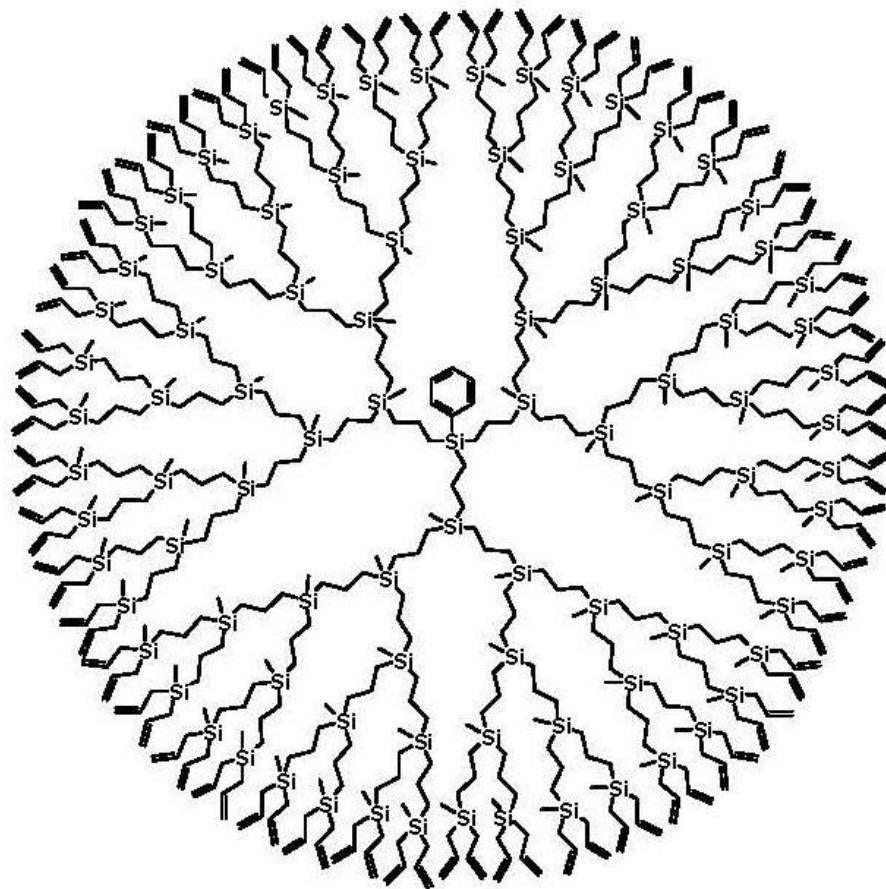


Дендримеры

Дендример или арборол (англ. dendrimer) — макромолекула с симметричной древообразной с регулярными ветвлениями структурой.

Дендримеры — это наномолекулы, синтезированные из мономеров, которые, объединяясь, образуют древоподобную структуру



В последние десятилетия активно развивается новая область химии высокомолекулярных соединений, связанная с синтезом трехмерных суперразветвленных полимеров, названных дендримерами (от греческого dendron – дерево). При их получении с каждым элементарным актом присоединения мономера количество разветвлений

увеличивается, что приводит к увеличению молекулярной массы, изменению формы и жесткости молекул и тем самым изменению физико-химических свойств таких, как плотность, растворимость, вязкость и др.

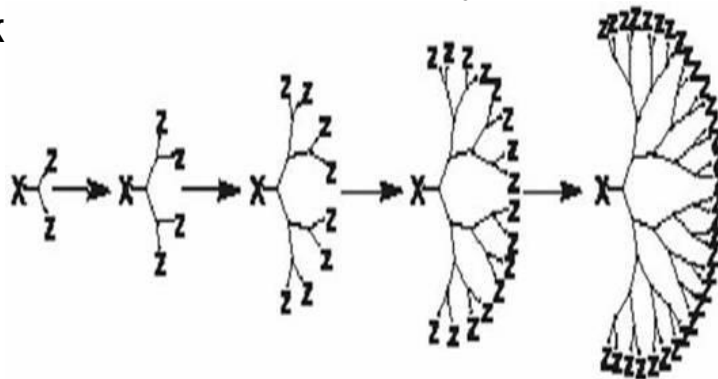
Возможность получения сверхразветвленных макромолекул обсуждалась П. Флори (Flory) ещё в 1952 г. Он установил, что полимеризация с образованием разветвлённых молекулярных цепей не может привести к образованию макроскопической пространственной сетки, а остановится на образовании отдельных высокоразветвлённых макромолекул.

Наука о дендримерах находится на стыке молекулярной химии и химии полимеров. Дендримеры получают направленным многостадийным синтезом, контролируемым шаг за шагом, но они также являются представителями полимеров по причине их повторяющейся структуры, образованной из мономеров. Априорно для их исследования могут быть использованы аналитические методы, применяемые в органическом

В пространственной архитектуре дендримеров выделяют три основных компонента: **ядро, или корень, боковые дендроны (или ветви) и концевые (терминальные) группы.**

- 1) ядро, которым может быть либо один атом, либо группа, имеющая не менее двух одинаковых реакционноспособных центров;
- 2) ветви из повторяющихся звеньев, идущие от ядра с как минимум одной точкой разветвления; наращивание звеньев происходит в геометрической прогрессии, при этом формируются концентрические слои, называемые генерациями;
- 3) различные терминальные функциональные группы, в основном локализованные на внешней стороне дендримера (на его поверхности), которые играют важную роль в свойствах этих наномолекул

Молекула дендримера состоит из 1 - 4 крон (**дендронов**), растущих из одного корня (рис. 1). В зависимости от степени разветвлённости дендритных заместителей говорят о дендримерах первого, второго и т.д. поколений, или генераций (G1, G2, ...). Дендример первого поколения (первой генерации) имеет одну точку ветвления в каждой ветви, второго поколения – две точки ветвления и т.д. Номер генерации дендритных заместителей, а также их химическое строение определяют свойства макромолекул. Рост ветвей возможен во всех направлениях, и уже после 3 – 4 генераций молекула приобретает близк



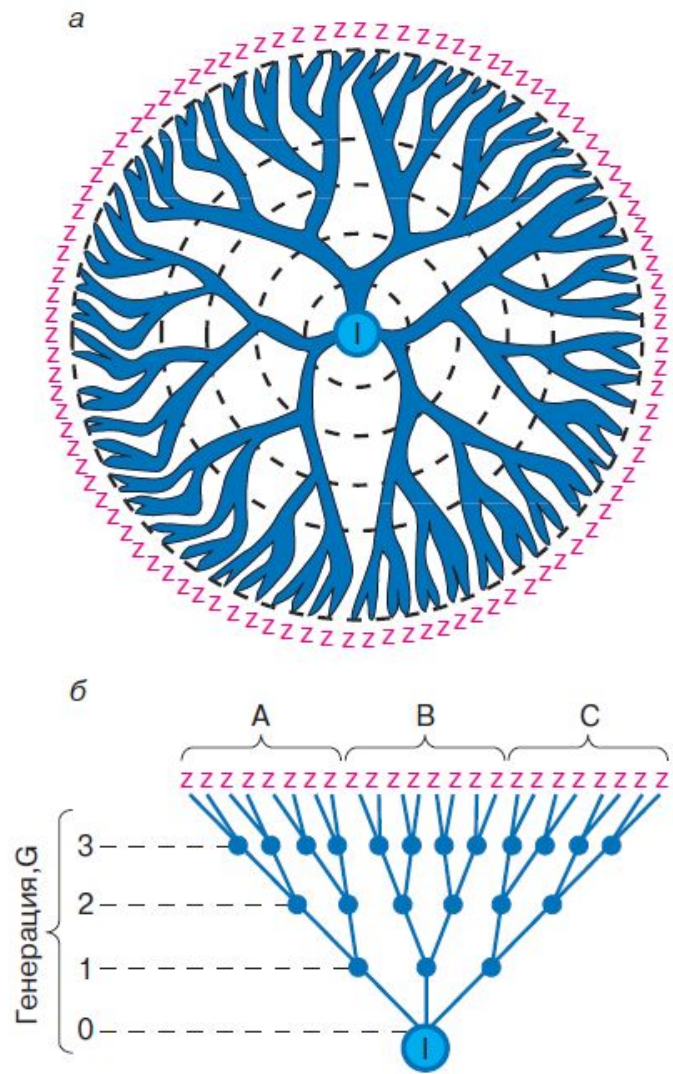


Рис. 1. Химический граф (б) и стилизованное изображение молекулы дендримера (а), относящейся к классу тридендронов. I – ядро, G – генерации или поколения ветвлений; А, В, С – дендроны, Z – терминальные функциональные группы

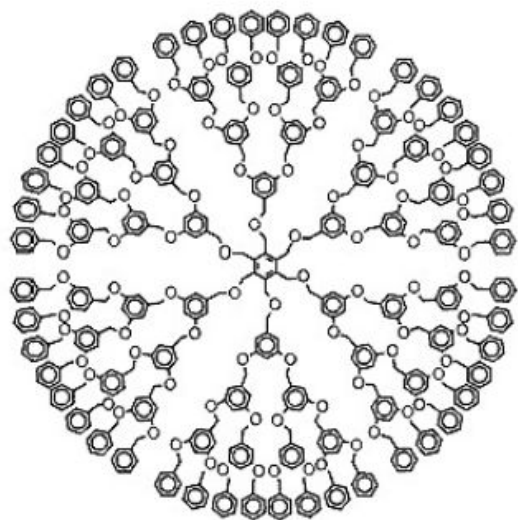
Так как все макромолекулы на каждой стадии контролируемого синтеза увеличивают молекулярную массу на одинаковую величину, то образующиеся полимеры являются **монодисперсными**, т.е. содержат макромолекулы одинаковой массы и размера.

Регулярность строения дендрона, известные значения длин связей и углов позволяют с большой точностью рассчитать размеры и молекулярную массу дендритной макромолекулы. Современные методы позволяют получать регулярные дендримеры, макромолекулы которых имеют строго определенную молекулярную массу и одинаковую структуру, которые незначительно отличаются от теоретически рассчитанных:

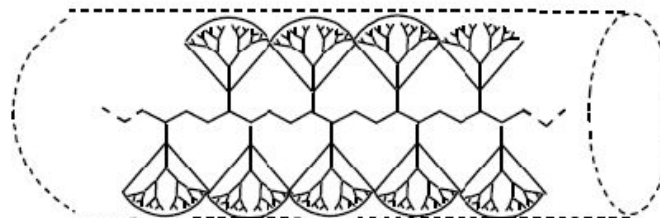
G	M _{теор.}	M _{эксп.}	d _{теор.} , Å	d _{эксп.} , Å
3	5154	5200	24,1...51,2	32
4	10633	10700	30,6...65,6	40

В зависимости от пространственного строения макромолекулы выделяют:
сферические дендримеры (разветвлённые группы исходят из центрального ядра),
Цилиндрические,
линейные дендримеры (ответвления происходят из точек, расположенных вдоль основной поперечной цепи)

а)



б)



в)

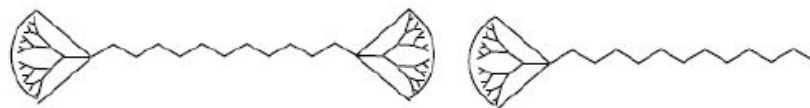
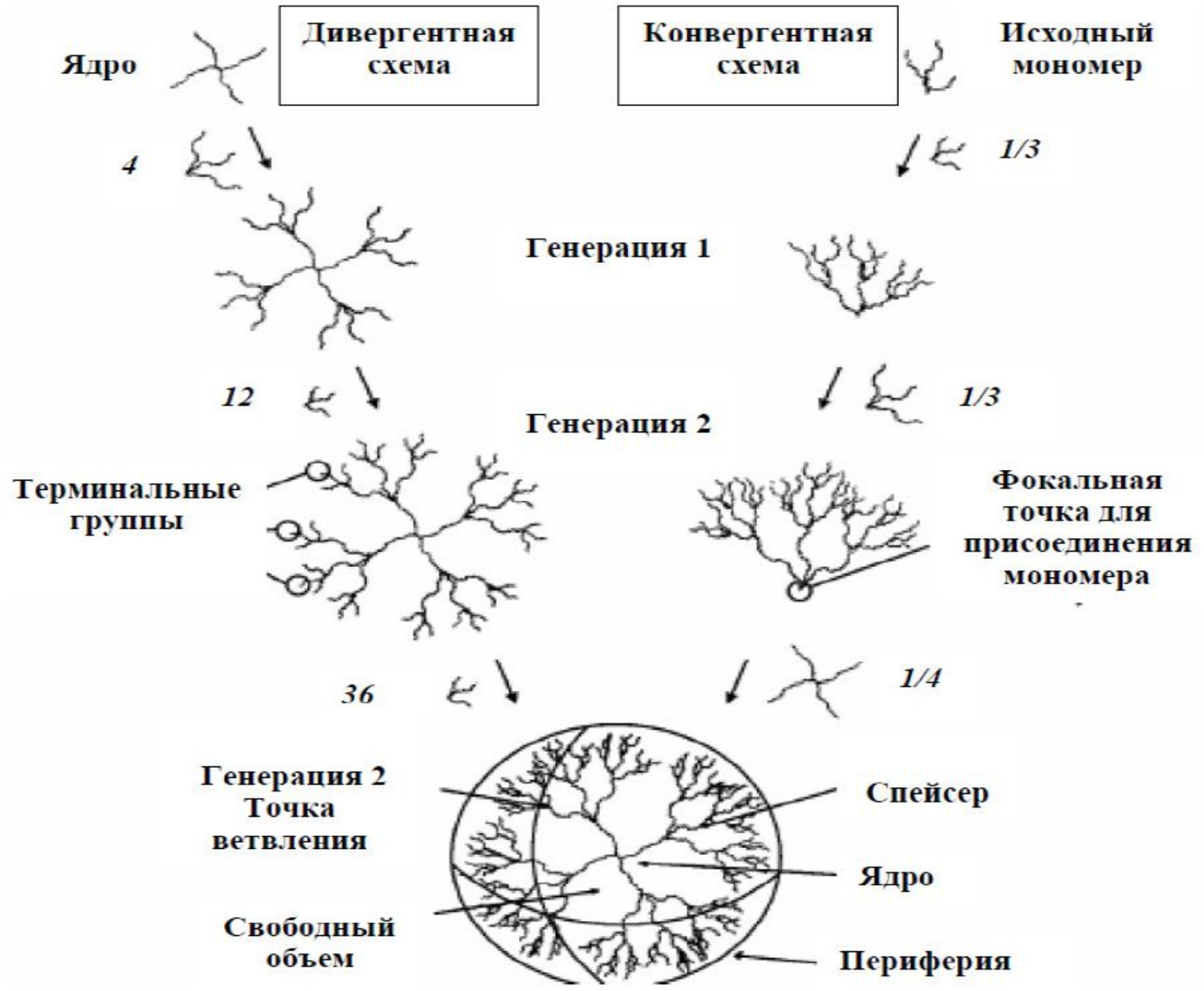


Рис. 3. Структура макромолекулы дендримера: а) сферического;
б) цилиндрического; в) линейного

Синтез дендримеров проводят по **дивергентной** или **конвергентной** схемам.

При **дивергентном синтезе** новые слои наращиваются вокруг центрального ядра или главной полимерной цепи. Достоинством такой схемы является возможность расположить функциональные группы в поверхностном слое, однако из-за побочных или не идущих до конца реакций трудно обеспечить чистоту продукта.

При **конвергентном синтезе** вначале выращиваются периферические дендроны и только на последней стадии они присоединяются к ядру. При этом структурные дефекты можно свести к минимуму, а нужные функциональные группы расположить либо на поверхности, либо внутри молекулы. В результате образуется законченная дендритная макромолекула. Основным достоинством этого метода является возможность синтезировать монодендроны – идеальные строительные блоки для капсулирования конкретного центра внутри дендритной структуры



Ядро

Дивергентная
схема

Конвергентная
схема

Исходный
мономер

4

Генерация 1

12

Генерация 2

Терминальные
группы

Фокальная
точка для
присоединения
мономера

36

1/3

1/3

1/4

Генерация 2
Точка
ветвления

Спейсер

Ядро

Свободный
объем

Периферия

История

□ Первый синтез был осуществлен в середине 80х **Дональдом Томалиа**. Слегка ветвиться могут полисахариды (крахмал, гликоген) и в некоторой степени жиры – триглицериды. Но никто до середины 1980-х гг. не мог представить себе, что можно синтезировать полимеры, ветвящиеся наподобие лучей взрывающейся сверхновой звезды. Первые дендримеры в виде полиамидоаминов их разработчик **Дональд Томалиа** назвал *star burst* («взрыв звезды»).

Чисто фундаментальные опыты Томалиа не устраивали воротил промышленного синтеза из гигантского концерна «Доу кемикал» (США), в котором он работал. «Их интересовали только крупнотоннажные поставки стиральных порошков и удобрений», – сетовал потом ученый, вынужденно покинувший ведущий американский концерн и перебравшийся в более академически настроенный исследовательский институт в Мидленде (США, штат Мичиган). Его звездный час настал в самом начале 1990-х гг.

«Томалиа создал совершенно новую область химии»,

«Томалиа продолжал привлекать внимание к своим дендримерам и в конце концов убедил всех, что этим стоит заниматься».

С тех пор Томалиа и его сотрудники синтезировали множество дендримерных семейств, характерной чертой которых является сферическая форма мицелл

свойства дендримеров

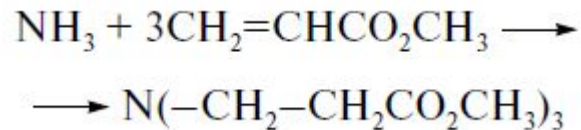
- Плотность упаковки звеньев внутри молекулы сферического дендримера высока по сравнению с линейными полимерами, что объясняет отсутствие эффектов набухания дендримеров в растворителе. По реологическим свойствам растворы сферических дендримеров ближе к свойствам коллоидных растворов.
- Для дендримеров, имеющих строго регулярное строение, такие свойства полимеров, как волокно- и пленкообразование, набухание, высокая вязкость растворов, мало характерны. Некоторые из дендримеров образуют пленки, но они не так прочны, как пленки линейных гибкоцепных полимеров.
- Свойства дендримеров определяются максимально возможным диаметром нулевой генерации, числом генераций и строением скелета макромолекулы.
- Несмотря на свои довольно большие размеры, дендримеры хорошо растворимы, причем некоторые из них - даже в воде.
- Поражает также гигантская поверхность дендримеров – порядка 1000 м^2 в пересчете на грамм. Такая поверхность обладает повышенной свободной энергией (катализ).
- Дендримеры легко выделяются из реакционной смеси с помощью фильтровальной бумаги или сопоставимыми по сложности методами. Дендримеры, как показал Томалиа, способны образовывать и нерастворимые пленки, в которых они соединены перекрестными связями. Такие пленки используют для разделения ничтожных количеств газов, изотопов, а также энзимов и других белков. Регулируя размеры мицелл и расстояния между ними, можно делать молекулярные сита со строго

Дендримеры 3-го и более высоких поколений характеризуются высокой плотностью молекулярной структуры и имеют близкую к сферической форму. Растворы дендримеров обладают гораздо меньшей вязкостью, чем растворы других веществ с такой же молекулярной массой. Свойства дендримеров во многом определяются типом функциональных групп на их поверхности. Так, дендримеры с гидрофильными концевыми группами (например, карбоксильными) растворимы в воде, а с фторорганическими — в сверхкритическом CO₂

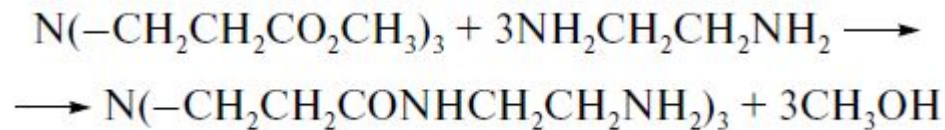
Дивергентный синтез по

Томалиа

Первый направленный синтез по дивергентной схеме был осуществлен в 80-х годах Томалиа. Для формирования центра или ядра макромолекулы был использован аммиак, который количественно реагирует с метилакрилатом (А) по реакции Михаэля:

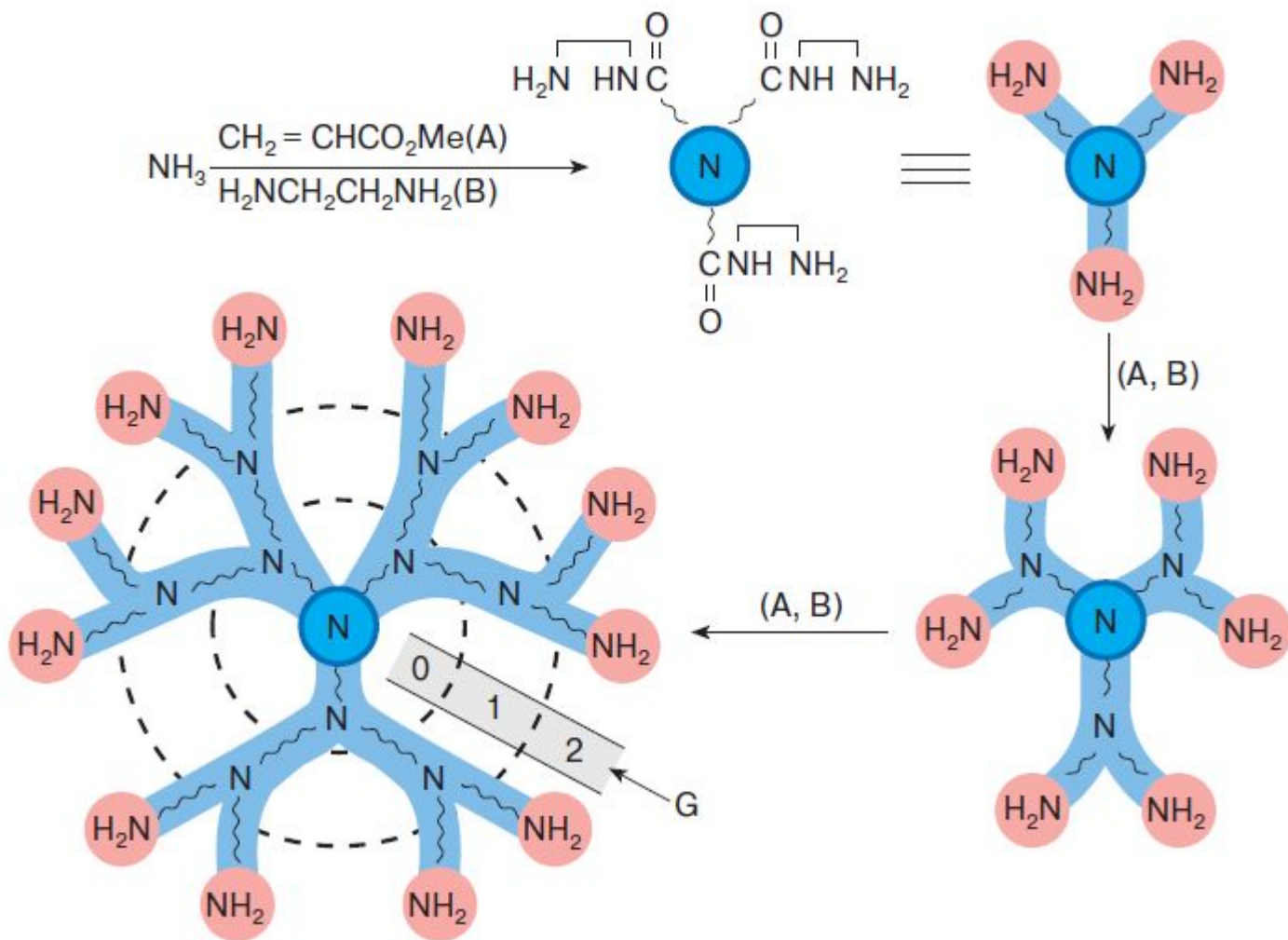


Образовавшееся трехфункциональное соединение после очистки было подвергнуто обработке избытком диамина при комнатной температуре, в результате чего был сформирован зародыш макромолекулы (Б):

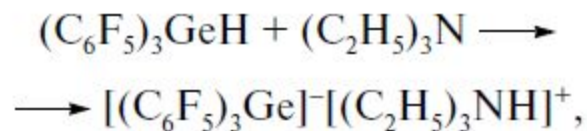


Далее путем последовательно повторяющихся операций:
очистка – Б – очистка – А – очистка и т.д.

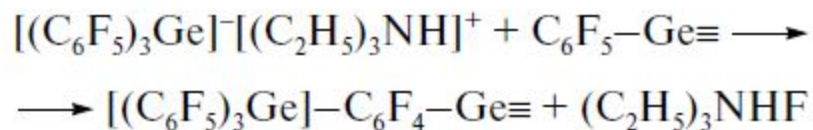
был получен дендример с молекулярной массой, достигающей до $7 \cdot 10^5$



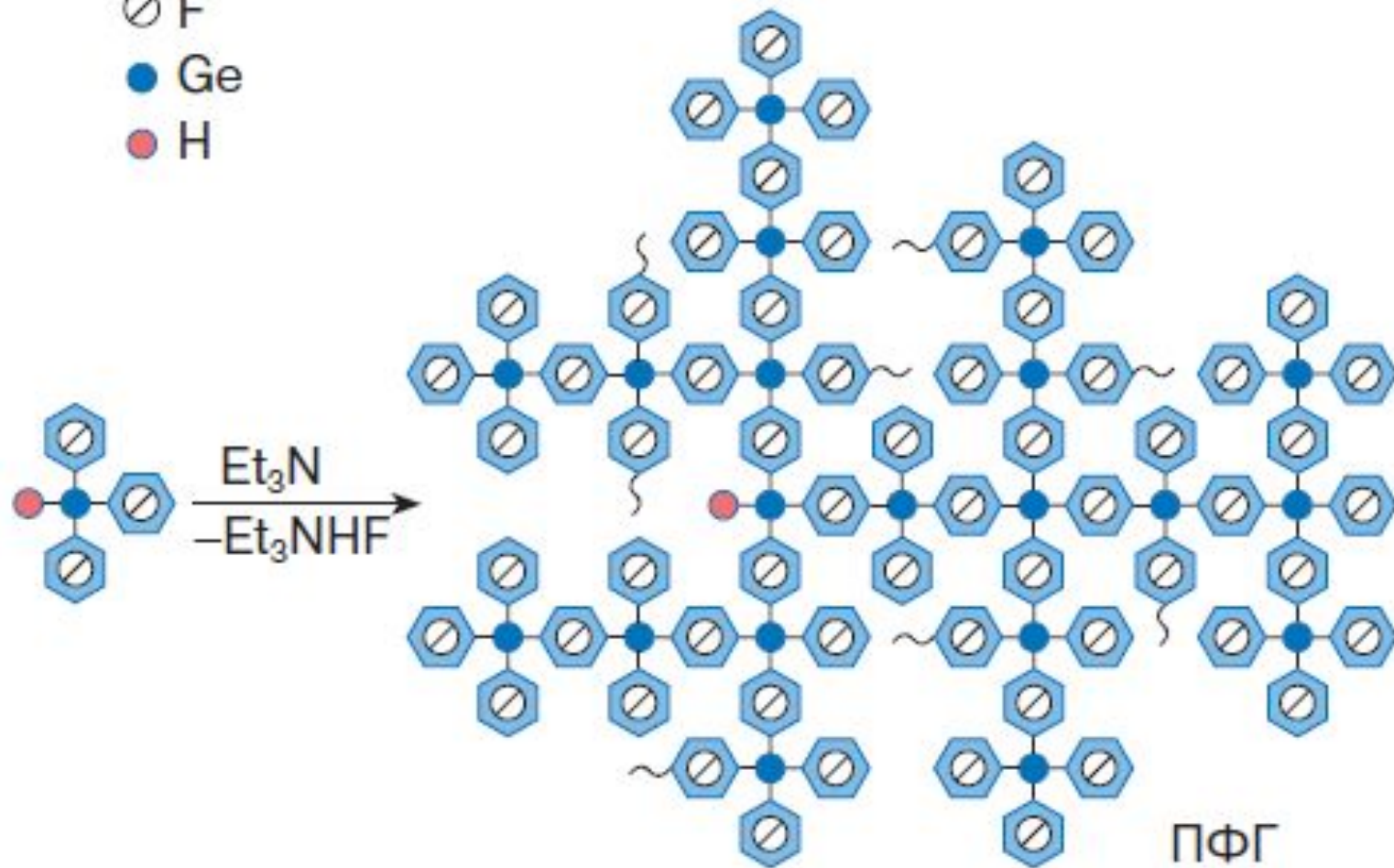
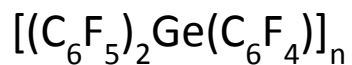
Сверхразветвленные полимеры или дендримеры с менее регулярной структурой в некоторых случаях могут быть получены в одну стадию, что на порядок снижает трудоемкость синтеза. Первый целенаправленный синтез такого рода был осуществлен группой Бочкарева в Институте химии металлоорганических соединений РАН в Нижнем Новгороде в конце 80-х [4]. В качестве исходного соединения был использован перфторированный фенилгерман (ФГ), который в течение нескольких секунд количественно реагирует при комнатной температуре с триэтиламином с образованием звездно-разветвленного полимера ПФГ. Строение последнего было доказано физическими и химическими методами. Процесс образования ПФГ включает две стадии, протекающие одновременно. На первой образуются реакционноспособные анионы ФГ



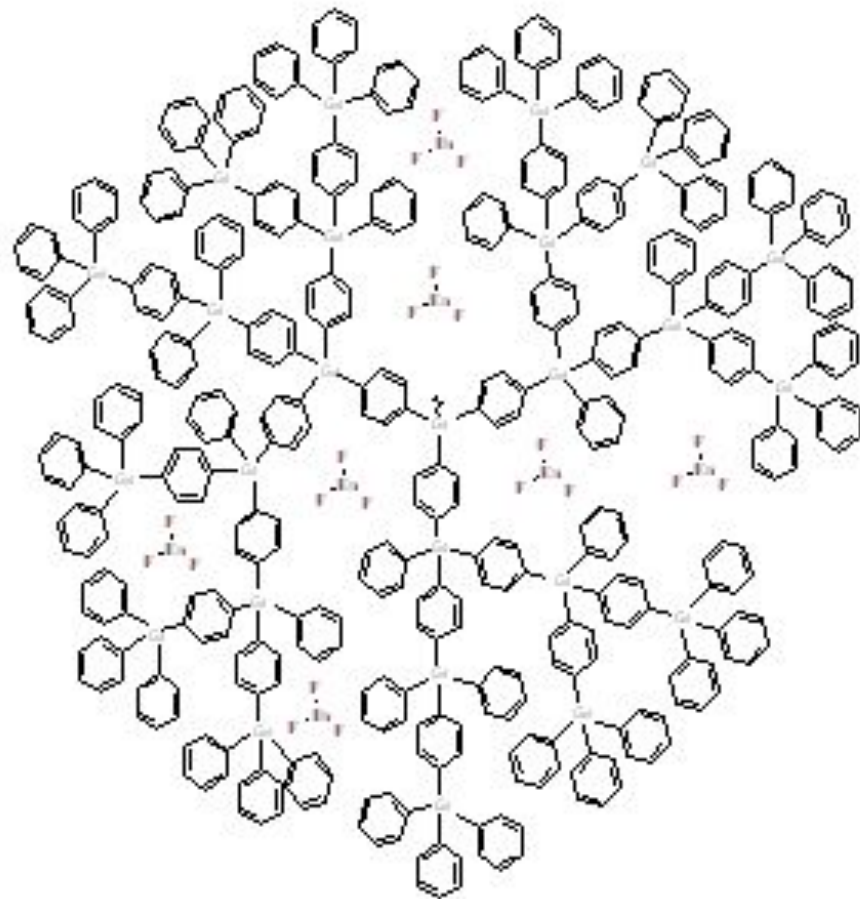
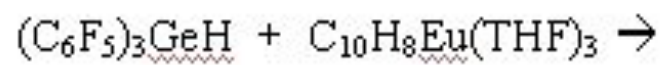
которые далее участвуют в реакциях зарождения и роста цепи посредством нуклеофильного замещения находящихся в пара-положении атомов фтора в группах $-\text{C}_6\text{F}_5$



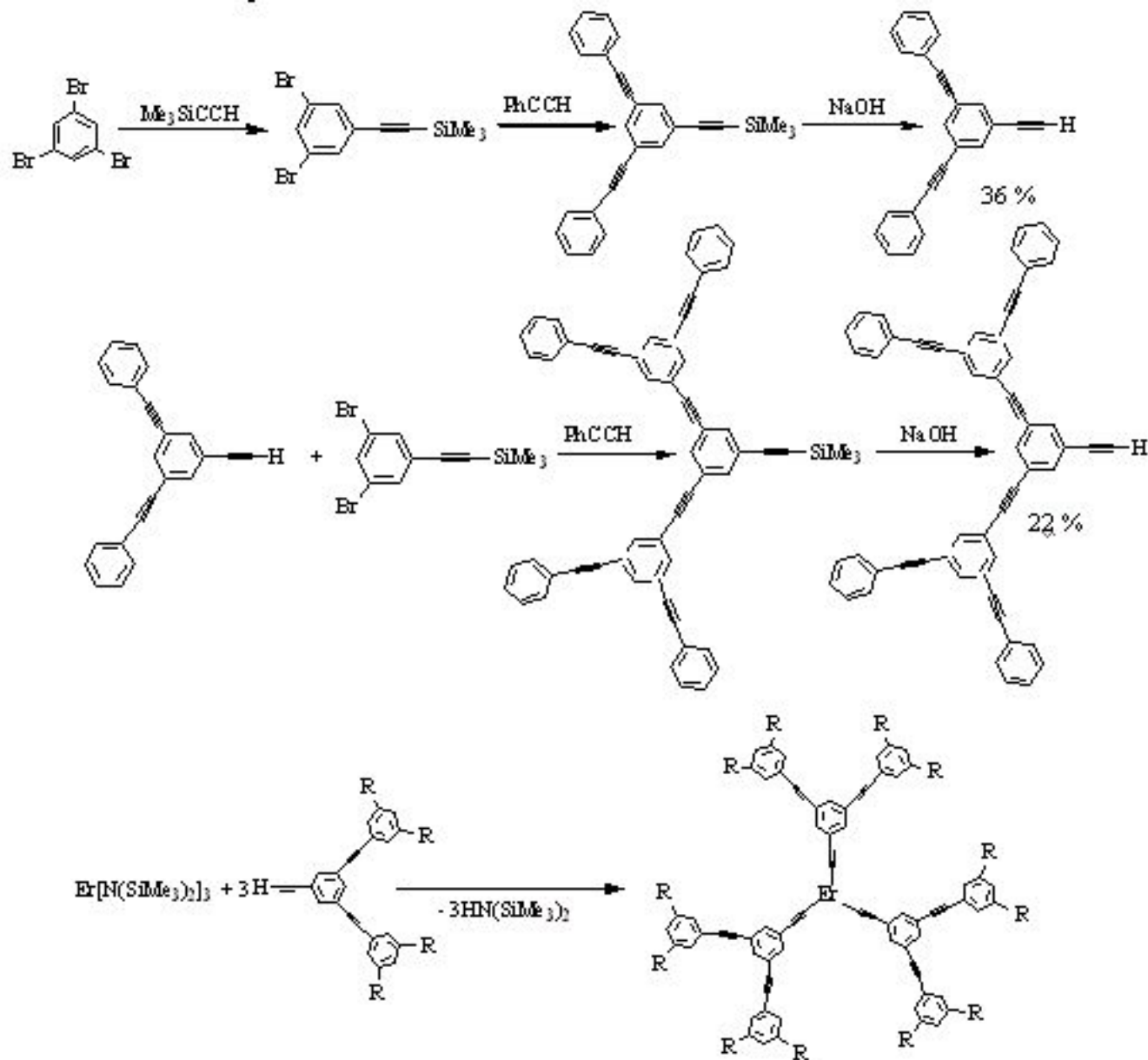
Одностадийный синтез перфторированного полифениленполигермана (ПФГ),



- Системы "гость-хозяин" на основе ПФГ.



Конвергентный синтез фенилэтинильных дендримеров 2 и 3 поколений с Ln атом в качестве ядра



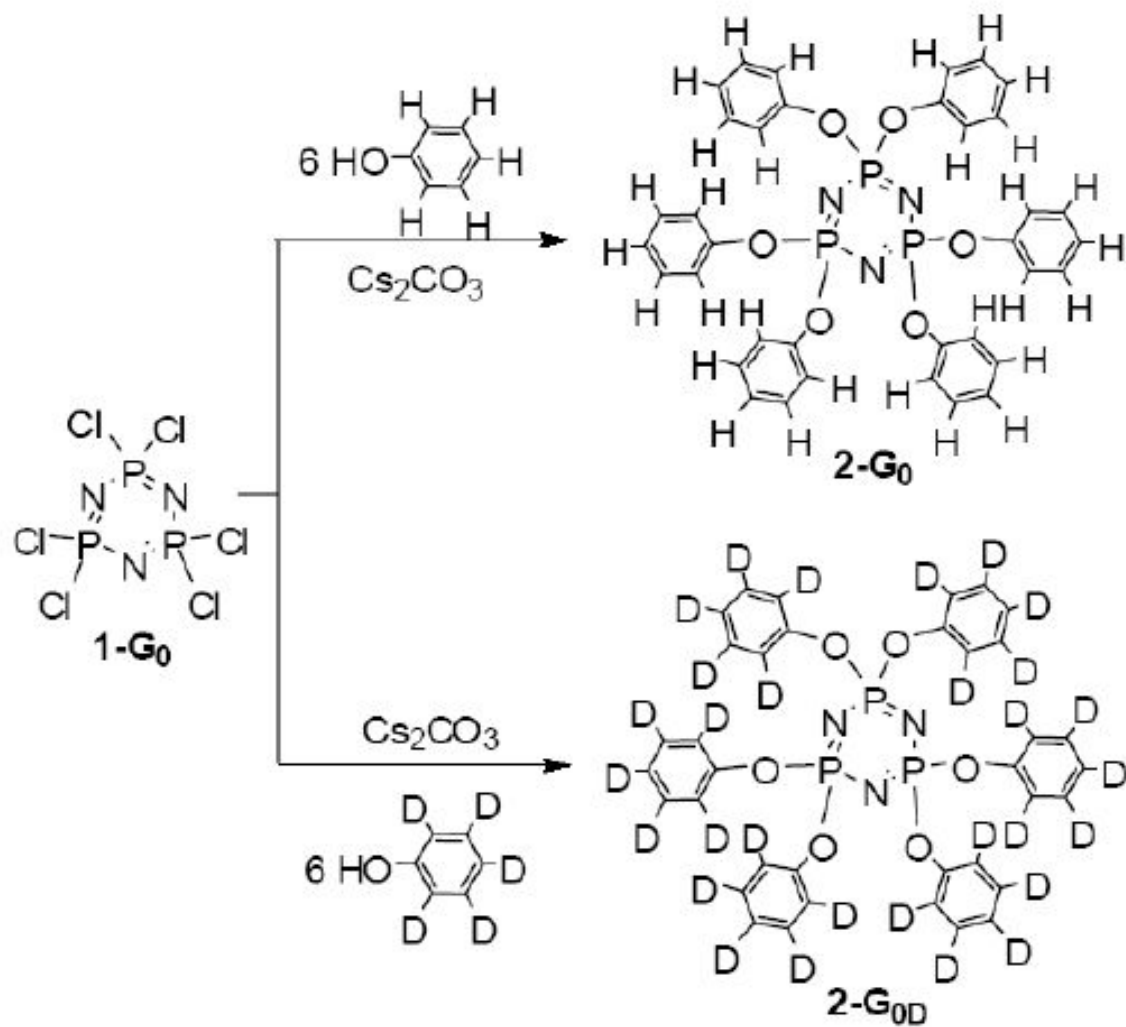
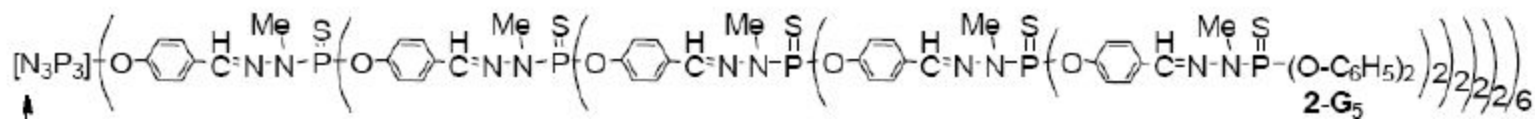
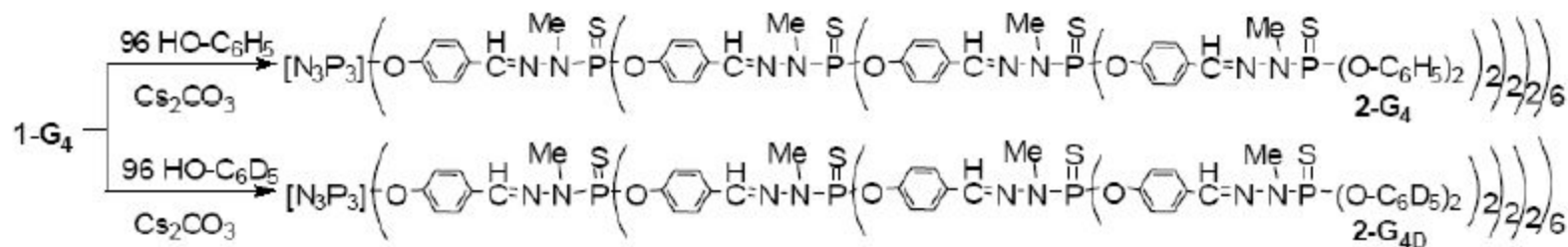
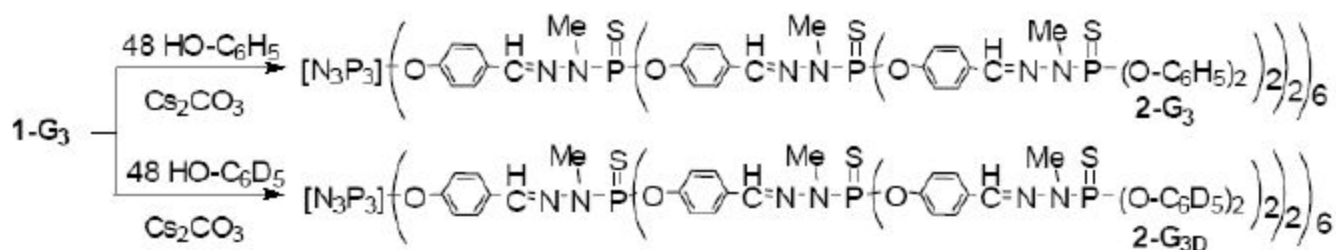
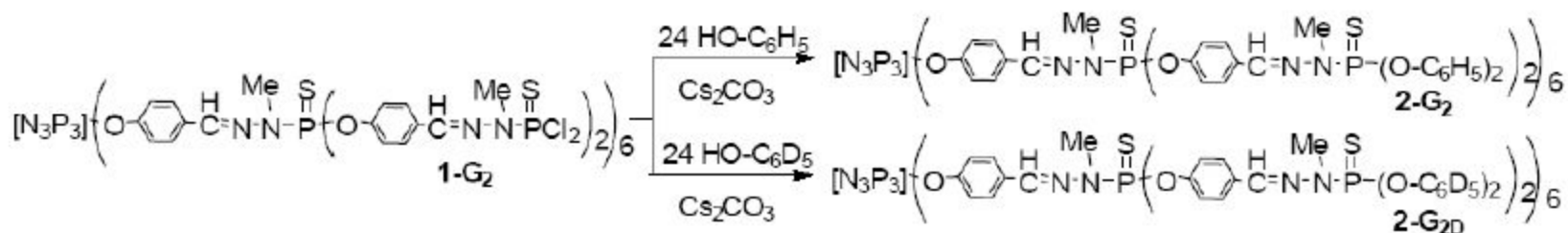
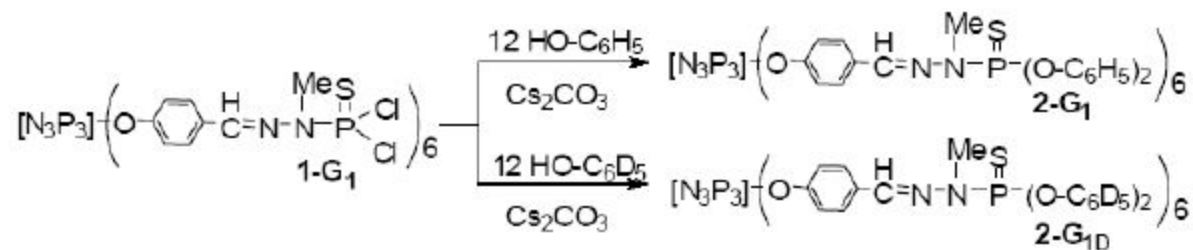
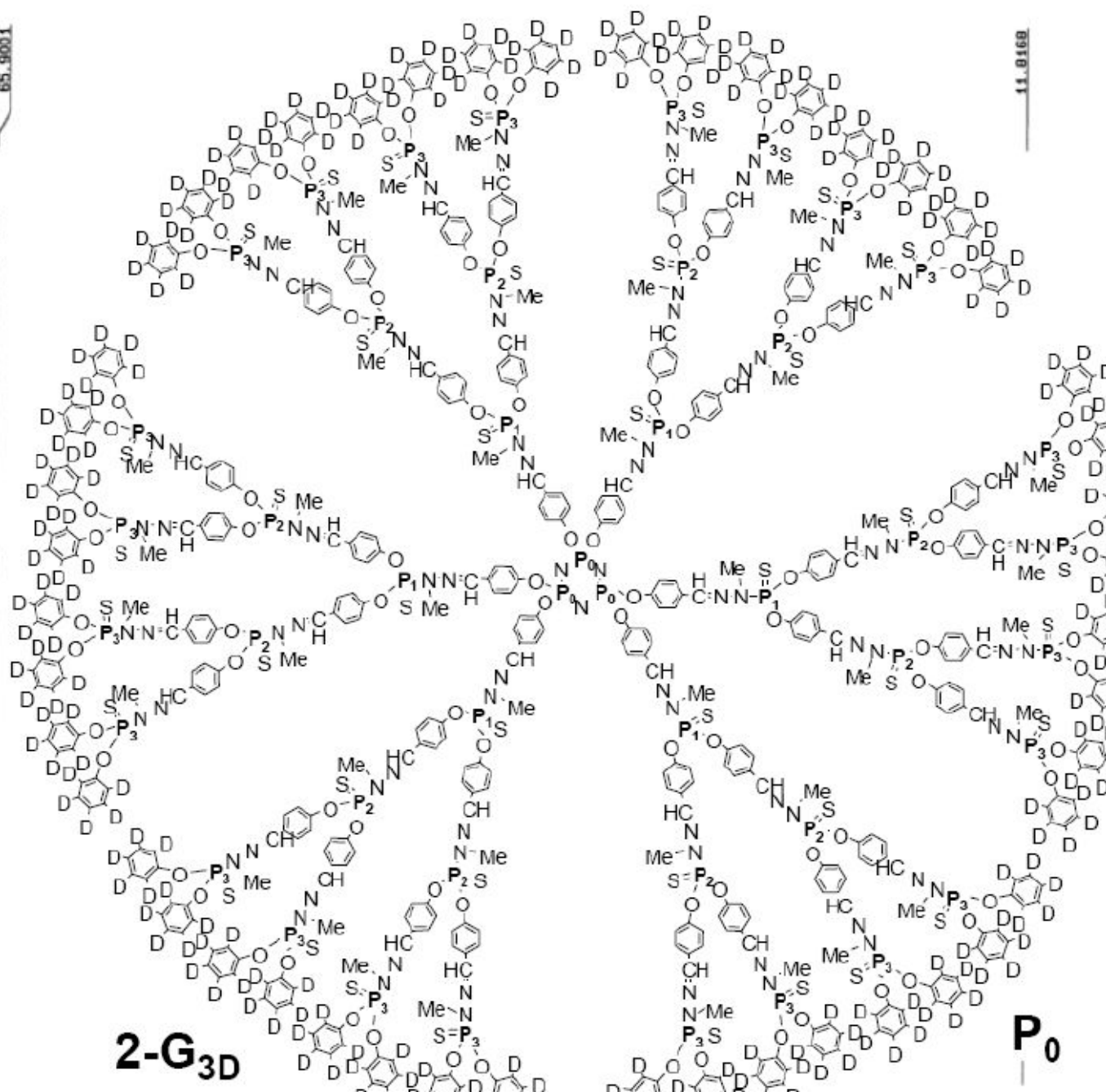
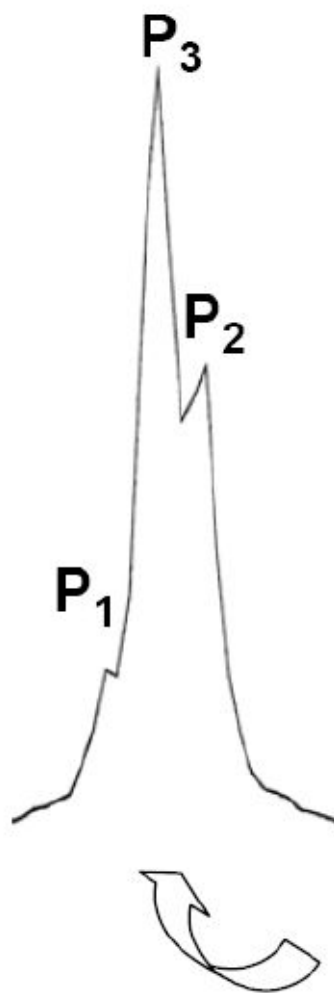


Схема 1. Синтез дендримеров нулевой генерации



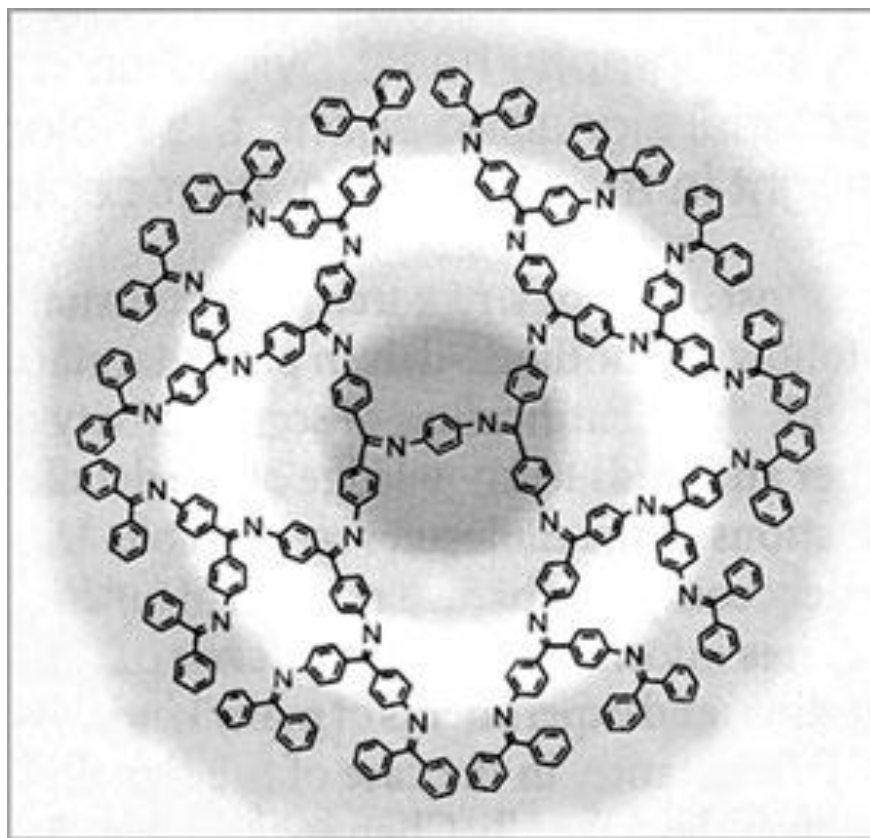


В настоящее время дендримеры активно исследуются в связи с возможностью их использования в самых разных областях.

- **Дендримеры могут служить своеобразными контейнерами для создания системы металлических наночастиц** практически одинакового размера, которые могут использоваться как катализаторы химических реакций, при изготовлении электронных устройств, специальных покрытий.
- Дендримеры с фотохромными группами способны преобразовывать световую энергию, что перспективно для использования в оптических устройствах.
- **Дендримеры способны образовывать комплексы с другими молекулами**, причем стабильность таких комплексов контролируется состоянием внешней среды. Это открывает возможности использования дендримеров в медицине в качестве носителей для направленной доставки генов или лекарственных веществ.
- Благодаря контролируемому и воспроизводимому с большой точностью размерам макромолекул, **дендримеры уже используются для калибровки в масс-спектрометрии, электронной и атомной спектроскопии, ультрафильтрации.**
- Дендримеры, содержащие тяжелые металлы, используются в **медицинской диагностике в качестве рентгеноконтрастного вещества**

- Сам Томалиа создал гадолиниевые и магниевые производные дендримеров, на поверхности которых хелатными группами удерживались ионы этих металлов. Такие дендримерные «метки» стали активно использовать особенно в последние годы в качестве контрастов **при проведении исследований с помощью метода ядерного магнитного резонанса (ЯМР)**
- в результате многочисленных исследований ученые пришли к выводу, что за как можно большими размерами гнаться не стоит, и остановились на мицеллах, сформированных из четырех слоев (поколений). Это особенно важно в фотонике, где используется градиент (перепад) электрического потенциала между внутренней и наружной частями дендримера. Такие **дендримеры вполне имитируют светоулавливающие системы растительных клеток**, в которых захваченный фотон солнечного света отдается атому магния в центре порфиринового кольца хлорофилла.

В Йокогамском университете (Япония) синтезировали дендример, содержащий четыре поколения иминов вокруг молекулярного ядра. После этого стали изучать природу связывания ионов олова Sn^{2+} с атомами азота в пределах мицеллы. Логично было ожидать, что ионы олова будут связываться с наиболее доступными, т. е. наружными, атомами. Однако, как показали тонкие квантовые измерения, ионы металла почему-то устремляются в сердцевину дендримера



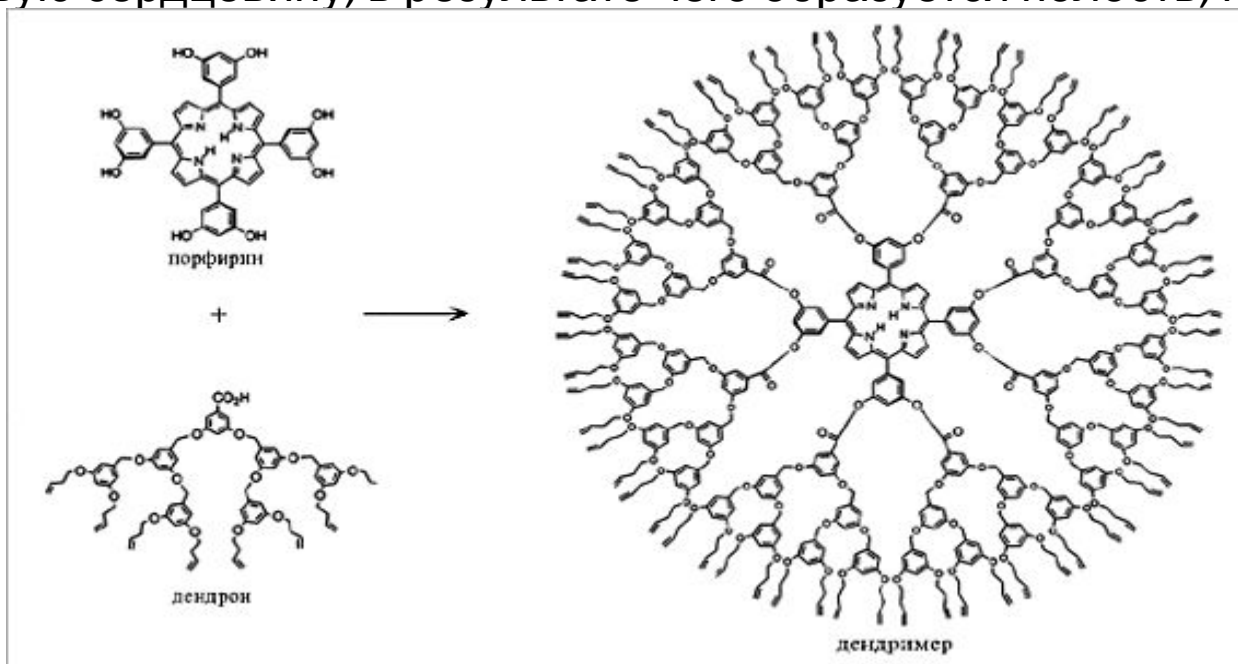
Синтезированный японскими учеными дендример получил название «**дендритный полифенилазаметин**» (ДПА). Этот дендример хорошо растворим в смеси (1:1) дихлорметана и ацетонитрила. При добавлении SnCl_2 ионы олова образуют комплексы с иминовыми группами (вовлекается в комплексообразование вплоть до 30 эквивалентов), причем насыщение дендримера этими ионами, как упоминалось выше, идет от сердцевины к периферии.

Химические методы позволяют управлять подобными процессами. При замене фенильного заместителя ДПА тетрафторфенилом, который притягивает к себе электроны, снижается щелочность сердцевины. Таким образом, перенос электрона регулирует щелочной градиент в мицеллах. Т.е. это означает, что в дендримерах щелочность управляет склонностью и способностью химических групп принимать протоны или положительно заряженные ионы.

Последовательное связывание позволит, как надеются японские ученые, в будущем использовать присущую дендримерам самосборку для контроля частиц наномасштаба, т. е. с размерами лишь несколько десятков ангстрем.

Биохимики всегда с завистью смотрели на белковые энзимы, у которых есть специальная каталитическая полость с ведущими к ней каналами, по которым в нее поступает субстрат, и после катализа на активных центрах из нее выходит целевой продукт. **Создан дендример с регулируемой полостью, внутри которой можно проводить катализ.**

Для этого в качестве сердцевинки были взяты порфирины. Затем сотрудники Иллинойского университета к порфирину присоединили фенилсодержащие соединения (дендроны), от которых уже и пошло ветвление поколений. Методами ЯМР, хроматографии и масс-спектрометрии было показано, что почти все алкены реагируют со своими соседями в мицелле. При этом получается суперстабильная структура, что позволяет удалить из мицеллы порфириновую сердцевинку, в результате чего образуется полость, нужная для проведения



Еще одной областью применения может стать **доставка различных веществ**, в том числе и лекарственных, в нужное место организма благодаря возможности окаймлять поверхности дендримеров теми или иными специфическими функциональными группами. Такие дендримеры будут связываться в организме только с теми клетками, на поверхности которых имеются специфические белковые рецепторы. Известно, что вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) направляется к лимфоциту только после того, как с помощью своих поверхностных белков свяжется с особым рецептором на поверхности иммунной клетки. Если при содействии функционального белка, присоединенного к поверхности дендримера, связать этот рецептор, то клетка окажется защищенной от вторжения вируса.

То же самое можно сделать и с недавно претерпевшим мутацию вирусом, имеющим «корону» из поверхностных белков, защитив от вирусной инфекции клетки эпителия дыхательных путей и альвеол легких. В этом случае человек будет защищен (не исключено и излечение) от атипичной пневмонии.

Область применения **дендримеров** существенно расширилась в связи с

обнаружением их жидкокристаллического упорядочения. Было показано, что

ответственные за него мезогенные группы могут быть расположены как внутри, так и на периферии дендронов. Применяют жидкокристаллические дендримеры в нанотехнологии в качестве новых материалов, в медицине и других областях науки и техники, где нужны микрочастицы размером несколько нанометров, способные упорядочиваться и менять свои свойства под действием внешних полей.

Большой интерес для биохимии представляют **дендримеры, в которых функцию ядра выполняет атом металла с вакантными орбиталями.**

Так дендримерная технология была использована при синтезе порфиринов железа (II) как моделей гемоглобина, которые имеют более высокую (в 1500 раз) константу обратимого связывания кислорода по сравнению с гемоглобином человека, в котором порфирин железа (гем) окружен глобулярным белком (глобин). В том и другом случаях фиксация кислорода происходит в результате его координации на атоме железа.

Предполагают, что сопутствующим фактором, ответственным за большее сродство кислорода к дендримерным порфиринам, является образование водородных связей молекулами кислорода с амидными группами первой генерации дендримера.

Как высокоорганизованные молекулярные системы, дендримеры **перспективны в качестве исходных структурных элементов для построения регулярных сеток**, которые могут найти применение в качестве подложек для катализаторов, ионообменных материалов, матриц для формирования металлических наночастиц.

Благодаря определенной форме и размерам дендримеры представляют **интерес в качестве шаблонов**. Дендример может быть зашит в сетку совместно с полимерной матрицей другой химической природы и затем удален химически или термически, что открывает перспективы получения материалов с монодисперсной нанопористой структурой, а также диэлектриков с низкой диэлектрической проницаемостью.

Другое перспективное направление использования сшитых систем на основе

дендримеров – **это получение тонких слоев**. Важной особенностью монослоев на основе дендримеров является их калиброванная толщина, определяемая размером исходных дендримеров.



any questions?