

·综述·

基于点击化学策略的聚合物分子刷设计、 合成与应用研究进展

段承博[†] 曾尚辉[†] 王 慧^{*} 陈永明^{*}

(河南大学化学与分子科学学院 开封 475001)

摘要: 聚合物分子刷是一种高密度接枝的单分子纳米材料,其具有独特的分子构象、可精准调控的尺寸与拓扑结构,在生物医药、弹性体、表面活性剂等领域受到广泛关注。点击化学作为一种高效、快速和条件温和的偶联反应技术,被用来精准构筑具有复杂拓扑结构的聚合物分子刷。本综述聚焦于点击化学在聚合物分子刷结构设计、精准合成及应用中的研究进展,系统总结了铜催化叠氮-炔环加成和无金属点击反应在调控聚合物分子刷拓扑结构中的应用策略。分析点击反应介导的聚合物分子刷接枝效率和接枝密度的调控机制,阐述聚合物分子刷结构与性能之间的构效关系。在此基础上,总结了聚合物分子刷在生物医药和功能材料等领域的应用进展,并对未来发展方向进行了展望。

关键词: 聚合物分子刷; 点击化学; 接枝密度; 偶联; 分子设计

Advances in the Design, Synthesis, and Applications of Molecular Bottlebrushes via Click Chemistry

DUAN Cheng-bo[†], ZENG Shang-hui[†], WANG Hui^{*}, CHEN Yong-ming^{*}

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Henan University, Kaifeng 475001)

Abstract: Molecular bottlebrushes are a class of densely grafted, unimolecular nanomaterials characterized by unique molecular conformations and precisely tunable dimensions and topologies. These materials have garnered significant attention in biomedicine, elastomers, and surfactants. Click chemistry, a highly efficient, rapid, and mild conjugation technique, has emerged as a powerful tool for the precise construction of molecular bottlebrushes with complex architectures. This review focuses on recent advances in the structural design, precision synthesis, and applications of molecular bottlebrushes enabled by click chemistry. This review systematically summarizes the application strategies of copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition and metal-free click reactions for tailoring the topology of molecular bottlebrushes. The regulatory mechanisms governing grafting efficiency and grafting density in click-mediated molecular bottlebrush synthesis were analyzed, and the structure-property relationships of molecular bottlebrushes were elucidated. Furthermore, the progress of molecular bottlebrush applications in biomedical and functional materials is reviewed, and future directions in this rapidly evolving field are discussed.

Keywords: Molecular bottlebrushes; Click chemistry; Grafting density; Conjugation; Molecular design

引用: 段承博, 曾尚辉, 王慧, 陈永明. 基于点击化学策略的聚合物分子刷设计、合成与应用研究进展. 高分子通报, 2026, 39(7), 1128–1139.

河南大学高分子研究专辑; 2026-02-28 收稿, 2026-04-02 录用, 2026-05-27 网络出版

基金项目: 国家自然科学基金(基金号 52503227)

[†] 共同第一作者

^{*} 通信联系人: 王慧, E-mail: huiwang@henu.edu.cn; 陈永明, E-mail: chenyming@henu.edu.cn

doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2026.26.098

Citation: Duan, C. B.; Zeng, S. H.; Wang, H.; Chen, Y. M. Advances in the design, synthesis, and applications of molecular bottlebrushes via click chemistry. *Polym. Bull.* (in Chinese), 2026, 39(7), 1128–1139.

聚合物分子刷(molecular bottlebrushes, MBBs)是一类具有高接枝密度的接枝聚合物,其结构特征为聚合物侧链高密度接枝在聚合物主链上,侧链之间由于空间位阻而产生相互排斥,迫使主链从无规卷曲状态伸展为棒状或蠕虫状构象。这种独特的分子结构降低了分子链间缠结的可能性,赋予其单分子纳米材料的特性^[1,2]。与线形聚合物相比,聚合物分子刷展现出截然不同的物理化学行为,如可灵活调控的尺寸、刚度、表面性质以及单分子纳米材料特性,在生物医学、纳米技术及材料科学等多个领域具有广阔的应用前景^[3]。其结构的可设计性为开发具有特定功能的材料提供了理想平台^[4]。

可控/活性聚合技术的发展,实现了聚合物分子刷的可控制备,然而要构建具有复杂拓扑结构和高接枝密度的聚合物分子刷,仍需要高效的偶联方法。传统接枝反应往往存在反应效率低、选择性差、反应条件苛刻等问题,难以满足聚合物分子刷复杂结构精准调控的需求。点击化学(click chemistry)的飞速发展为聚合物分子刷的设计与制备带来了重要突破,其具有反应高效、选择性强、条件温和且易于调控的特点,为实现聚合物分子刷的可控接枝提供了高效、精准的合成路径^[5,6]。可控/活性聚合技术可精确调控聚合物主链与侧链的分子量,点击化学策略可使预先精准合成的主链与侧链能够高效连接,精确调控接枝密度及官能团分布,从而制备出结构多样化、功能可设计的聚合物分子刷材料^[3]。

综上所述,点击化学在聚合物分子刷的精准合成与功能化修饰中发挥着不可替代的作用,系统梳理点击化学在聚合物分子刷设计、合成与应用中的研究进展,对推动聚合物分子刷的进一步发展具有重要的学术与实践意义。本文综述了不同点击反应体系制备聚合物分子刷的研究进展,重点讨论不同点击反应方法对分子刷结构多样化与功能化的推动作用,探讨其在纳米医学、弹性体及表面活性剂等领域的应用研究现状,为相关领域的研究者提供全面的参考与研究思路。

1 聚合物分子刷的结构设计与合成策略

聚合物分子刷的分子结构本质是由聚合物主链和密集接枝于其上的聚合物侧链构成的单分子纳米粒子。其结构参数包括主链长度、侧链长度和侧链接枝密度(G_{dst}),其中高接枝密度是定义聚合物分子刷(MBBs)的核心关键特征,高密度接枝结构也是区分刷形与梳形聚合物的关键^[7]。这种分子架构赋予聚合物分子刷独有的特征:一是高密度侧链结构;二是侧链间的空间位阻排斥作用迫使主链和侧链呈伸展构象;三是高密度接枝显著降低了聚合物分子刷的链缠结空间密度,使其能够作为稳定的单分子纳米粒子存在,并可充当更复杂组装结构的“构筑单元”。这些独特的分子结构特征赋予了聚合物分子刷超越传统线形聚合物局限性的新型功能化应用前景^[8–15]。

聚合物分子刷的结构设计具有高度可调性,结合先进的可控聚合技术和点击化学,通过精准调控其主链/侧链组成、长度、接枝密度等关键参数,制备拓扑结构多样化的聚合物分子刷,已报道的类型包括球形、棒状、蠕虫状、环状等多种形貌,进一步改变其化学组成,可得到均聚MBBs、共聚MBBs、Janus分子刷,这为其特殊性能的实现提供了结构基础^[16–18]。而聚合物分子刷结构调控的神奇之处在于不改变聚合物组成的前提下,仅通过改变主链/侧链长度和接枝密度调控其拓扑结构,进而改变其物理化学性质。当侧链长度显著短于主链时,侧链排除体积效应导致主链和侧链伸展,迫使整个分子刷呈现伸长的圆柱形构象,分子刷呈现蠕虫状构象;当侧链长度接近或长于主链时,侧链呈放射状向外延伸,分子刷则呈现星形构象。这种通过改变拓扑结构实现对分子构象、链缠结行为及宏观性质的精确调控具有重要应用价值。

聚合物分子刷的合成策略主要有以下3种,如图1所示,通过大分子单体聚合(grafting-through)策略、从主链引发聚合(grafting-from)策略和通过偶合反应将侧链接枝到主链(grafting-onto)策

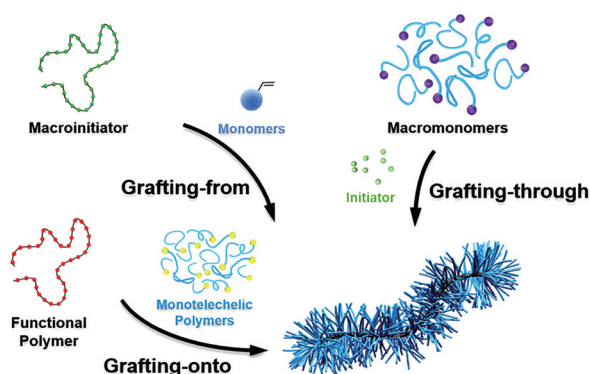


图1 聚合物分子刷的结构设计与合成策略^[6] (2023 Wiley 版权许可)

Figure 1 Structure design and synthesis strategy of MBBS (Reprinted with permission from Ref. [6]; Copyright (2023) Wiley)

略^[19-21]。Grafting-through策略是通过末端带有可聚合基团的大分子单体聚合来制备聚合物分子刷,其优势在于可实现100%的理论接枝密度,即每个主链重复单元均带有侧链,且大分子单体可在聚合前进行充分表征。开环易位聚合和传统自由基聚合均可用于该策略,开环易位聚合(ROMP)是目前最常用且有效的grafting-through聚合方法,特别适合制备高载药量的药物-瓶刷偶联物。但大分子单体存在的空间位阻效应会限制主链聚合长度的增长,使得通过该方法合成高聚合度和低分散性的聚合物分子刷具有挑战性,尤其是对于乙烯基大单体^[3]。

Grafting-from策略则利用带有预定数量引发位点的聚合物主链作为大分子引发剂,从主链直接引发单体聚合生长出侧链。该策略可通过可逆失活自由基聚合(如原子转移自由基聚合(ATRP)、可逆加成-断裂链转移聚合(RAFT))或开环聚合从主链直接引发侧链生长^[22,23]。该方法可实现高接枝密度和长主链分子刷的合成,可用于构建复杂核壳结构,但难以实现侧链聚合度的精准控制。因为在聚合过程中面临自由基终止产生的副反应,即使极少量的双分子偶联也会产生高分子量副产物,甚至导致宏观凝胶化。为抑制偶联反应,传统策略通常采用极慢的聚合速率。

Grafting-onto策略是先分别合成聚合物主链和聚合物侧链,然后通过预合成主链和侧链上的官能团进行接枝偶联反应^[6,24-26]。其优势在于主链和侧链可在接枝前分别进行精确表征,合成路径相对简化,尤其适用于基因递送和自组装等对

支化结构要求较高的应用场景。但聚合物侧链的扩散速率缓慢以及已接枝侧链的空间位阻效应,导致即使采用高效的“点击”化学方法也难以实现定量接枝,导致接枝密度受限,且需要去除未反应的侧链前体。该策略虽然不能100%接枝,但因其主链/侧链可预先表征、合成路径简洁,在多组分聚合物分子刷构建和应用中仍具有独特价值。值得注意的是,近年来研究者发现Cu(I)/三唑络合物对邻近叠氮基团的原位催化作用可显著加速点击反应,具有很强的反应增强中间体活性(RERI)效应^[24,27],从而实现每个主链重复单元接枝超过一个侧链的超高接枝密度,突破了传统grafting-onto方法的接枝密度极限。3种合成策略各有其适用范围与局限性,实际应用中需根据目标分子刷的结构需求和性能要求进行选择或组合使用。

点击化学为侧链向聚合物主链的高效接枝提供了可能。在点击化学反应中,铜催化叠氮-炔环加成(CuAAC)反应与Diels-Alder(DA)环加成反应已被广泛应用于制备高接枝密度聚合物分子刷^[28-31]。通过充分利用3种合成策略与点击化学的优势,有望制备具有复杂拓扑结构的聚合物分子刷。

2 不同点击反应体系制备聚合物分子刷的研究进展

2.1 铜催化叠氮-炔环加成反应

铜催化叠氮-炔环加成反应(CuAAC)作为点击化学的基石,其反应机理为Cu(I)物种催化的叠氮与末端炔烃之间的环加成过程。该反应首先通过Cu(I)与末端炔烃基团配位形成络合物,随后,叠氮化合物与该络合物形成六元环过渡态,经分子内重排最终生成1,4-二取代-1,2,3-三唑环产物,同时释放Cu(I)催化剂完成反应循环。CuAAC反应具有反应条件温和、产率高、副产物少、对水和氧气相对耐受的优势,且对众多官能团表现出优异的兼容性^[32-34]。

CuAAC反应凭借其高效、快速、条件温和及官能团耐受性优异等特点,已成为聚合物分子刷合成步骤中应用最广泛的偶联反应。在grafting-onto策略中,通过可控聚合技术(如RAFT、ATRP)预先合成分别带有叠氮和炔基官能团的聚合物主链和侧链,再通过CuAAC反应实现二者的高效偶联。该方法的优势在于可精准控制聚合物主链和

侧链的长度并进行充分表征, 分子结构明确, 且反应效率高, 后处理简单。在 **grafting-through** 策略中, 通过 CuAAC 反应, 将聚合物侧链与可聚合基团进行偶联, 制备大分子单体, 后通过自由基聚合或 ROMP 聚合方法合成聚合物分子刷。

在聚合物分子刷合成中, CuAAC 反应的接枝效率受侧链化学结构、分子量及空间位阻等因素影响显著。如图 2(a) 所示, Gao 等^[20]首次结合原子转移自由基聚合 (ATRP) 与 CuAAC 反应, 利用 **grafting-onto** 策略合成了聚合物分子刷。首先, 通过 ATRP 合成线形的聚甲基丙烯酸羟乙酯主链 (PHEMA), 并对其侧羟基进行酯化修饰, 获得每个重复单元均带有炔基的反应性主链 (PHEMA-alkyne); 同时, 制备了多种不同化学组成和分子量的叠氮封端聚合物作为侧链。通过 CuAAC 反应, 在 3 h 内即可实现主链与侧链的高效偶联, 成功获得目标聚合物分子刷。研究表明, 改变侧链化学结构、分子量以及侧链与主链的投料摩尔比可调控聚合物分子刷的接枝密度。该研究表明 ATRP 与点击化学联用的 **grafting-onto** 策略在构建结构明确的复杂聚合物分子刷方面的可行性与高效性, 为其精准合成与结构调控奠定了基础。

Chen 等^[35]采用 **grafting-onto** 策略结合 CuAAC 反应, 成功合成了以聚甲基丙烯酸酯为主链、两亲性嵌段共聚物聚己内酯-*b*-聚环氧乙烷 (PCL-

b-PEO) 为侧链的核壳结构蠕虫状聚合物分子刷 (PGA-*g*-(PCL-*b*-PEO))。如图 2(b) 所示, 首先制备了叠氮功能化的聚甲基丙烯酸酯主链和炔基封端的 PCL-*b*-PEO 侧链, 然后通过 CuAAC 点击反应实现高效偶联, 获得长度约 230 nm 的水溶性单分子蠕虫状纳米载体。该工作证实了点击化学介导的 **grafting-onto** 策略在构建结构明确的复杂分子刷纳米载体方面的可行性, 为新型药物递送系统的设计提供了重要参考。随后, Chen 等利用 **grafting-onto** 策略结合 CuAAC 反应, 继续合成了以聚甲基丙烯酸缩水甘油酯 (PGMA) 为主链、单烯丙基封端聚乙二醇 (PEG) 为侧链的水溶性分子刷 (PG-*g*-*al*PEG-R)。首先制备了叠氮功能化的 PGMA 主链和烯丙基封端的 PEG 侧链, 利用 CuAAC 反应实现高效接枝; 进而通过紫外光诱导巯-烯自由基加成反应, 对 PEG 侧链末端的烯丙基进行高效后修饰, 成功引入羟基、羧基、氨基、氨基酸、磺酸基及葡萄糖单元等多种功能性基团^[36]。该工作不仅实现了聚合物分子刷主链与侧链的高效偶联, 还解决了侧链末端功能化修饰的难题, 为构建具有定制化表面性质的功能分子刷提供了简便通用的途径。

Chen 等在 **grafting-onto** 策略结合 CuAAC 反应制备聚合物分子刷方面做了大量研究。从不同角度系统展示了点击化学结合可控聚合技术在分子刷精准合成与功能化应用中的多样性和可拓

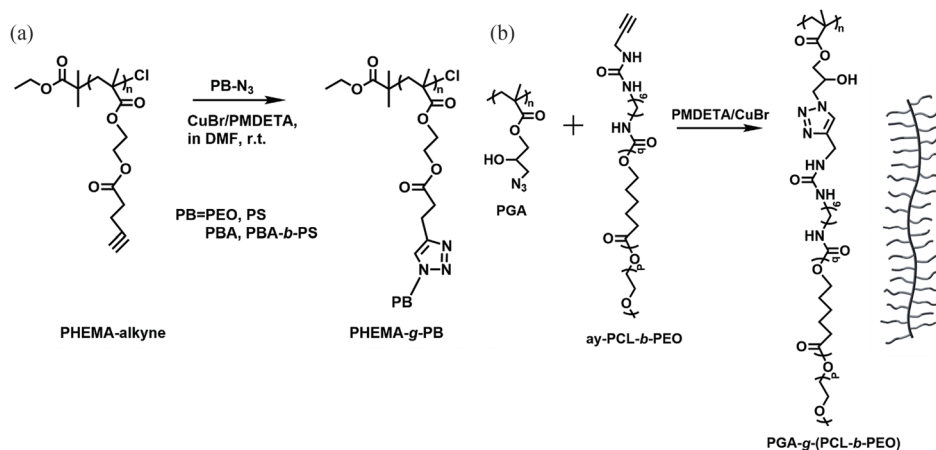


图 2 铜催化叠氮-炔环加成 (CuAAC) 点击反应合成聚合物分子刷: (a) 利用 CuAAC 反应结合 **grafting-onto** 策略合成聚合物分子刷^[20] (2007 American Chemical Society 版权许可); (b) 利用 CuAAC 反应合成核/壳蠕虫状聚合物分子刷^[35] (2012 Wiley 版权许可)

Figure 2 Synthesis of MBBs by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) click reaction: (a) Synthesis of MBBs using CuAAC reaction combined with **grafting-onto** strategy (Reprinted with permission from Ref. [20]; Copyright (2007) American Chemical Society); (b) Synthesis of core/shell worm like MBBs using CuAAC reaction (Reprinted with permission from Ref. [35]; Copyright (2012) Wiley)

展性。该团队采用可逆加成-断裂链转移聚合(RAFT)分别制备了叠氮功能化的PGMA主链和炔基封端的多种侧链(包括聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯及聚*N*-烷基丙烯酰胺),通过CuAAC点击反应实现高效接枝。该研究系统考察了侧链化学结构对接枝效率的影响^[37]。除此之外,该团队进一步将聚合物分子刷作为构筑基元,探索其自组装行为。合成了具有线形-分子刷-线形三嵌段结构的共聚物,其中中间段为接枝PBA-*b*-PS侧链的分子刷,两端A段为亲水的聚(*N*-(2-甲基丙烯酰氧乙基)吡咯烷酮)(PNMEP)。该聚合物分子刷在溶液中自组装,获得具有高度有序分子堆积结构的盘状胶束^[38]。

该团队^[39]引入了功能性设计,合成了具有紫外光响应的可断裂聚合物分子刷。该研究结合RAFT和ATRP分别合成带有叠氮侧基的聚丙烯酸酯主链和邻硝基苄封端的炔基化PS侧链,通过

CuAAC接枝获得光响应性分子刷,并表征了该分子刷在紫外光照条件下侧链的断裂行为。该分子刷具有刺激响应性,展现了在智能材料领域的应用潜力。以上研究表明点击化学介导的grafting-onto策略不仅可实现分子刷结构的精准控制,更能通过主链与侧链的功能化设计,赋予分子刷自组装能力和环境响应特性,为分子刷从基础合成走向功能应用提供了重要支撑。

为了进一步提高聚合物分子刷的接枝密度,针对传统grafting-onto策略结合CuAAC反应在构建超高接枝密度分子刷时面临的反应速率慢、接枝效率受限等问题,Gao等^[24]提出了一种加速CuAAC grafting-onto策略。如图3(a)所示,研究者设计合成了带有多个叠氮基团的聚甲基丙烯酸酯主链,并分别与炔基封端的聚合物侧链进行CuAAC接枝反应。结果表明,得益于三唑环对铜催化剂络合作用而产生的原位催化效应,所有接

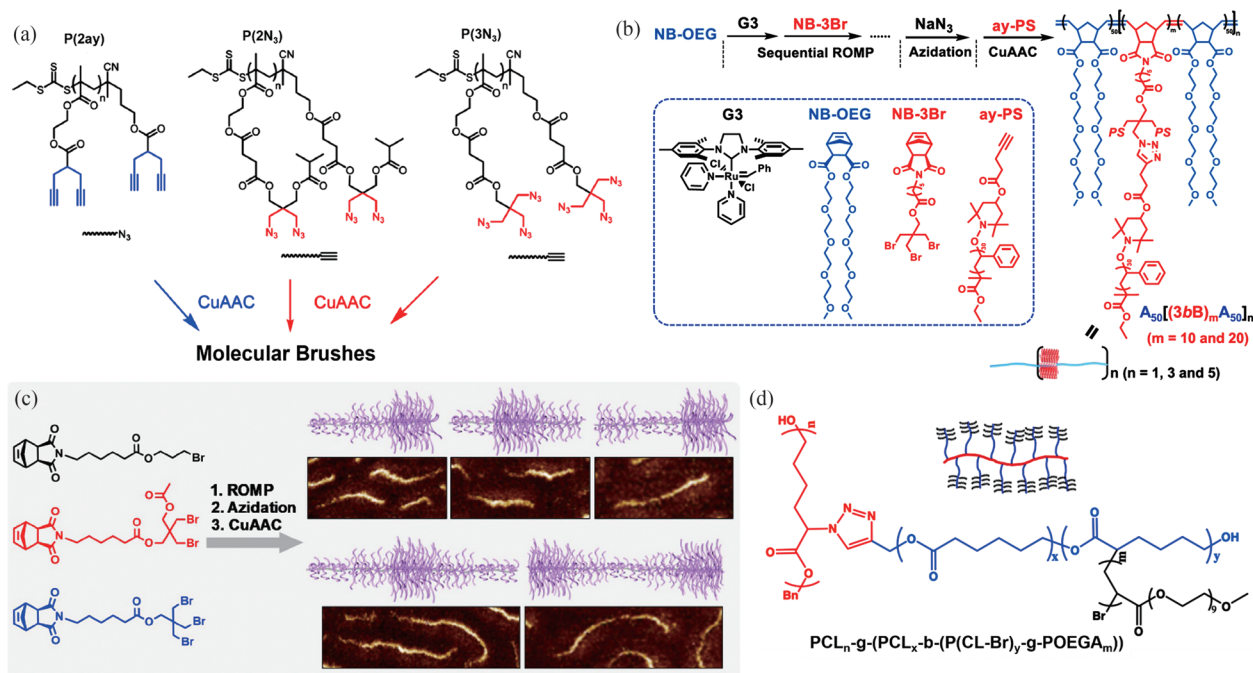


图3 基于CuAAC点击反应合成高接枝密度聚合物分子刷:(a)合成的每个主链结构单元含有2/3个接枝位点的聚合物分子刷^[24] (2017 American Chemical Society 版权许可);(b)合成线形-刷状多嵌段聚合物分子刷^[40] (2025 American Chemical Society 版权许可);(c)可编程接枝密度的聚合物分子刷^[41] (2025 American Chemical Society 版权许可);(d)合成具有刷上刷结构的聚合物分子刷^[42] (2019 American Chemical Society 版权许可)

Figure 3 Synthesis of high graft density MBBs based on CuAAC click reaction: (a) Synthesis of MBBs with two/three grafting sites per main chain structural unit (Reprinted with permission from Ref. [24]; Copyright (2017) American Chemical Society); (b) Synthesis of linear-alt-bottlebrush alternating multiblock MBBs (Reprinted with permission from Ref. [40]; Copyright (2025) American Chemical Society); (c) Programmable grafting density MBBs (Reprinted with permission from Ref. [41]; Copyright (2025) American Chemical Society); (d) Synthesis of MBBs with brush-on-brush structure (Reprinted with permission from Ref. [42]; Copyright (2019) American Chemical Society)

枝反应均在 10 min 内完成,实现了超高接枝密度的分子刷合成,接枝密度可达每个主链碳原子接枝 1.34 条侧链。揭示了三唑-铜络合加速 CuAAC 反应机理,为高接枝密度聚合物分子刷的制备提供了重要指导。

基于此加速效应的 CuAAC 反应,Chen 等^[27]提出了具有“反应增强中间体活性(RERI)”效应的 CuAAC 反应,快速、高效制备树枝状聚合物、聚合物分子刷等拓扑高分子。该反应的关键是 1,3-多叠氮基团,当其中的任何一个叠氮基团与含炔基小分子或聚合物反应时,原位生成三唑环结构,该结构可与 Cu(I) 催化剂形成络合物,有效促进相邻叠氮与炔基反应,且此步反应速率高于第一步叠氮与炔的反应速率。通过此类 CuAAC 反应,该团队成功制备了一系列具有复杂拓扑结构的聚合物分子刷。

2025 年,Chen 等^[40]结合开环易位聚合(ROMP)与具有 RERI 效应的 CuAAC 反应,利用 grafting-through 策略合成了一系列结构明确的线形-分子刷交替-嵌段共聚物 $A_{50}[(xbB)_m A_{50}]_n$,如图 3(b) 所示。通过调控分子刷段的接枝密度($x=1$ 或 3)、主链聚合度($m=10, 20, 30$)及嵌段数($n=1, 3, 5$),系统研究了几何结构对其自组装行为的影响。进一步揭示了分子刷几何结构调控囊泡形貌演化的内在机理。为了实现了对分子刷接枝密度的精确编程控制,该团队基于以上策略,进一步合成了具有可编程接枝密度的聚合物分子刷。如图 3(c) 所示,通过调控主链叠氮单元序列(单叠氮基团、1,3-双叠氮基团和 1,3-三叠氮基团),合成序列可控的多嵌段聚合物主链,通过 CuAAC 点击反应将炔基封端的 PEG 侧链(ay-PEG)接枝到主链上,获得具有梭形、哑铃形等结构的聚合物分子刷,实现了更加多样化的结构形貌调控^[41]。该方法的核心机理在于通过 ROMP 精确控制主链上官能团的序列分布,使得后续点击反应能够按照预定设计,在不同位点实现不同数量的侧链接枝,从而实现对分子刷局部和整体结构的精确调控。该研究为分子刷的精准合成提供了普适且高效的方法学平台,有望推动具有分区结构的新型纳米材料的开发。

为了进一步利用 CuAAC 点击反应,结合多种聚合技术构建复杂聚合物分子刷结构,拓展聚合物分子刷的结构多样性与功能可设计性。2022 年,Chen 等^[17]将甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)的

自缩合乙烯基聚合(SCVP)和具有 RERI 效应的 CuAAC 反应相结合,以不同结构的引发单体聚合获得超支化主链,再通过点击反应高密度接枝侧链,成功合成了接枝密度高达每个主链单元 2.7 条侧链的瓶刷形超支化聚合物 B-SHBPs。该团队聚焦于分子刷的层级结构构建,如图 3(d) 所示,进一步提出了“刷上刷”聚合物分子刷的合成策略^[42]。该聚合物分子刷通过三步法实现复杂结构的精准构筑:首先通过开环聚合(ROP)合成了具有聚己内酯(PCL)和聚 α -溴- ϵ -己内酯(P(CL-Br))嵌段的炔基封端二嵌段共聚物 PCL-*b*-P(CL-Br) 作为初级侧链,通过点击反应接枝到叠氮基封端的 PCL 主链上;而后通过 ATRP 从 P(CL-Br) 嵌段引发二次侧链聚(乙二醇)丙烯酸酯低聚物(POEGA)的聚合,最终形成具有核壳结构的两亲性聚合物分子刷 PCL_{*n*}-*g*-(PCL_{*x*}-*b*-(P(CL-Br))_{*y*}-*g*-POEGA_{*m*})。AFM 表征显示该分子刷具有明显的刷状侧链。值得注意的是,当初级和二次侧链足够长时,主链内产生足够张力甚至可引发主链断裂^[36]。

Rajca 等^[43]则从大单体合成的源头创新入手,发展了一种高效构建功能化大单体的模块化合成方法,通过 grafting-through 策略构建具有复杂结构的聚合物分子刷。研究者设计合成了具有多个反应位点的降冰片烯化合物,其可方便地与多种亲核试剂和叠氮化合物进行偶联反应,快速获得多样化的支化大单体,进一步利用 ROMP 聚合制备 Janus 嵌段聚合物分子刷。该方法显著提升了功能化分子刷的可扩展性和结构多样性。

以上研究以 CuAAC 反应作为核心偶联方法,并结合可控聚合技术(如 ATRP、ROMP)实现复杂分子刷结构的精准构建,体现了点击化学在聚合物分子刷合成中的普适性和模块化优势。证明了点击化学介导的分子刷合成策略不仅可实现对分子刷一级结构的精确控制,更能向超支化、多层次和高功能化等复杂结构维度延伸^[44,45],为分子刷在纳米药物、智能材料和功能纳米器件等领域的应用奠定了坚实基础。然而,CuAAC 反应在生物医学应用中面临的主要局限在于铜催化剂的残留可能引发细胞毒性问题,因此需要发展无金属点击反应体。

2.2 无金属点击反应

近年来,无金属点击反应在生物学、有机化学和材料化学领域引起了越来越多的关注。主要

包括应变促进叠氮-炔环加成(SPAAC)、光诱导 Diels-Alder 反应和基于三唑啉二酮的点击反应。可以预见,若将这些无金属点击反应替代 CuAAC 应用于 grafting-onto 策略制备聚合物分子刷,不仅能够发展无金属的制备方法,还有望提高聚合物主链与侧链之间的偶联效率。然而,迄今为止该领域的研究仍十分有限。无金属点击反应最显著的优势在于完全避免了金属催化剂的残留问题,这对于生物医学领域的应用尤为重要。2014 年,Chen 等^[46]首次采用无铜催化的应变促进叠氮-炔环加成反应 SPAAC,结合 grafting-onto 策略,合成了星形聚合物。该研究证实了 SPAAC 反应在温和无金属条件下构建复杂拓扑聚合物的可行性。

2016 年,该团队继续发展了一种基于三唑啉二酮(triazolinedione)-二烯 Diels-Alder 环加成反应制备聚合物分子刷,如图 4(a)所示^[26]。首先通过 RAFT 聚合及后功能化,合成了每个重复单元带有共轭二烯侧基的聚丙烯酸酯主链以及 TAD 封端的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚丙烯酸叔丁酯(PtBA)和 PS 侧链。通过无金属催化的 TAD-二烯 Diels-Alder 环加成反应结合 grafting-onto 策略,在 1 min 内即可实现接枝密度高于 90% 的聚合物分子刷合成,10 min 内可达定量接枝。该研究首次将 TAD-二烯点击反应引入分子刷合成,以

其超快反应速率和高接枝效率的特点,为制备无金属残留的聚合物分子刷材料提供了高效平台。

在此基础上,该研究团队进一步开发了一种基于降冰片二烯(NBD)-马来酰亚胺(Mal)点击反应的无金属 grafting-onto 策略^[30],用于合成具有可调控形貌和功能化侧链的聚合物分子刷。该研究将降冰片二烯基团引入聚(2-羟乙基丙烯酸酯)(PHEA)主链,制备了不同聚合度的 PHEA-NBD 主链;同时合成了 Mal 封端的 PEG、PtBA 及 PDMA 等多种侧链。如图 4(b)所示,通过 NBD-Mal 点击反应,在温和条件下实现主链与侧链的高效偶联。该研究为合成高效无金属且形貌可调的聚合物分子刷提供了参考。以上研究聚焦于发展无金属点击反应体系,用于构建结构明确的复杂拓扑聚合物,体现了点击化学从金属催化向无金属体系演进的趋势,及其在生物医学应用中的潜在价值。

尽管无金属点击反应在诸多领域已展现出巨大潜力,但其在分子刷合成中的应用研究仍十分有限。目前将无金属点击反应与 grafting-onto 策略相结合制备分子刷的报道较少,反应条件、接枝效率及适用范围等问题尚缺乏系统研究。此外,部分无金属点击反应对反应条件要求较高,可能限制其规模化应用。

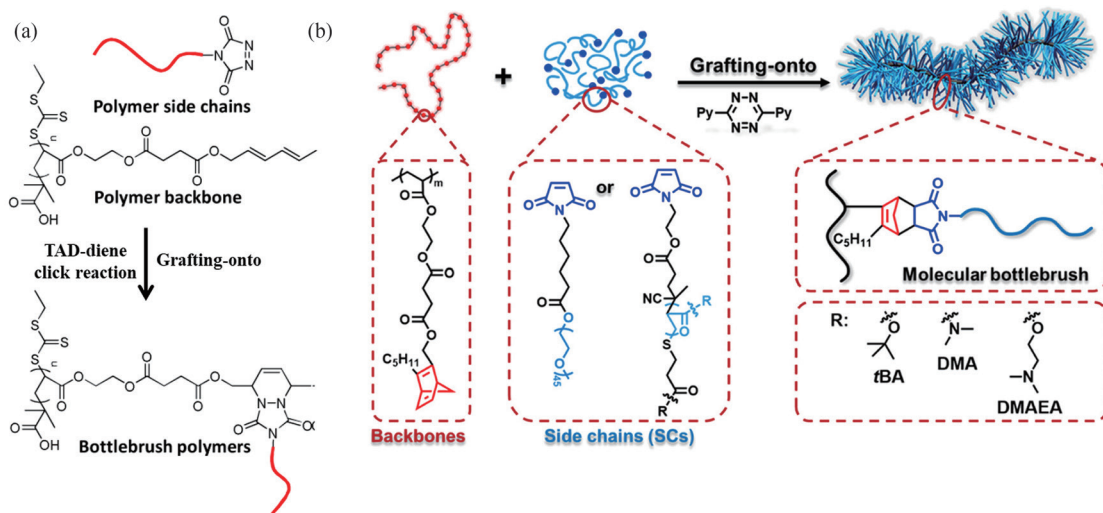


图 4 无金属点击反应合成聚合物分子刷:(a)三唑啉二酮(triazolinedione)-二烯 Diels-Alder 环加成反应制备聚合物分子刷^[26] (2016 American Chemical Society 版权许可);(b)降冰片二烯(NBD)-马来酰亚胺(Mal)点击反应制备聚合物分子刷^[30] (2021 American Chemical Society 版权许可)

Figure 4 Metal-free click reaction synthesis MBBs: (a) Synthetic MBBs by triazolinedione (TAD)-diene Diels-Alder cycloaddition reaction (Reprinted with permission from Ref. [26]; Copyright (2016) American Chemical Society); (b) Synthetic MBBs by norbornadiene (NBD)-maleimide (Mal) click reaction (Reprinted with permission from Ref. [30]; Copyright (2021) American Chemical Society)

3 点击反应制备聚合物分子刷的性能及应用

3.1 纳米医学

相对于线形聚合物, 聚合物分子刷由于具有尺寸小且结构稳定、形状可精确调控、结构丰富并易于化学修饰等优势在纳米医学领域具有巨大的应用潜力^[47]。一方面, 通过调控聚合物主链/侧链长度以及利用点击反应调控分子刷侧链接枝密度, 可精准调节聚合物分子刷的拓扑结构和形貌, 从而改变其作为药物、核酸等物质运输载体的生物学行为; 另一方面, 将功能分子通过点击反应接枝到聚合物分子刷侧链末端, 可增强其作为载体的靶向性和特异性^[48]。2018年, Chen等^[49]通过可控聚合与点击化学精准合成了球形、棒状和蠕虫状3种不同形貌的核壳结构聚合物分子刷, 并将其作为纳米载体, 负载光热剂IR780用于癌症光热治疗。研究发现棒状分子刷在细胞摄取和肿瘤穿透实验中表现最佳, 有效抑制了肿瘤生长。该研究揭示了聚合物分子刷形貌与生物光热治疗效果之间的构效关系, 证实了其作为结构精确的单分子纳米载体在生物医学应用中的潜力。

在传统的纳米载体机器人使用中, 由过氧化氢驱动的马达总是需要高浓度的过氧化氢, 通常

高达0.5%, 2019年, 该团队利用可控聚合与点击化学精确合成了具有蝌蚪状不对称结构的聚合物分子刷, 如图5(a)所示, 并将其作为单分子纳米马达^[50]。在过氧化氢酶的作用下, 该纳米马达在仅含2 mmol/L (0.006%) 过氧化氢的黏性肿瘤微环境凝胶模型中, 能够克服布朗运动, 实现高效定向推进(线形和环形螺旋轨迹, 为聚合物分子刷克服组织穿透屏障提供研究基础。Wu等^[51]利用ATRP聚合和CuAAC反应, 制备了氟化和甜菜碱修饰的聚合物分子刷BCPB-F, 如图5(b)所示, 研究表明氟化和甜菜碱修饰可以极大增强分子刷的血脑屏障穿越能力, 其通过跨内皮转运方式穿越血脑屏障。氟化修饰通过增加疏水性和降低表面能增强穿透, 而甜菜碱修饰则通过脑毛细血管上表达的甜菜碱转运体BGT1介导实现主动转运。该工作为纳米材料穿越血脑屏障提供了新策略, 在中枢神经系统疾病诊疗中具有广阔应用前景。

近期, Chen等^[52]结合RAFT聚合和CuAAC反应合成了具有核壳结构的聚合物分子刷, 如图5(c)所示, 进一步络合 Gd^{3+} , 可作为单分子纳米颗粒磁共振成像(MRI)造影剂, 弥补了现有磁共振造影剂组织对比度不足和观察窗口短的问题。所得T1造影剂在3.0 T磁场下弛豫率高达 $136.3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。其弛豫性能为商用试剂的30倍,

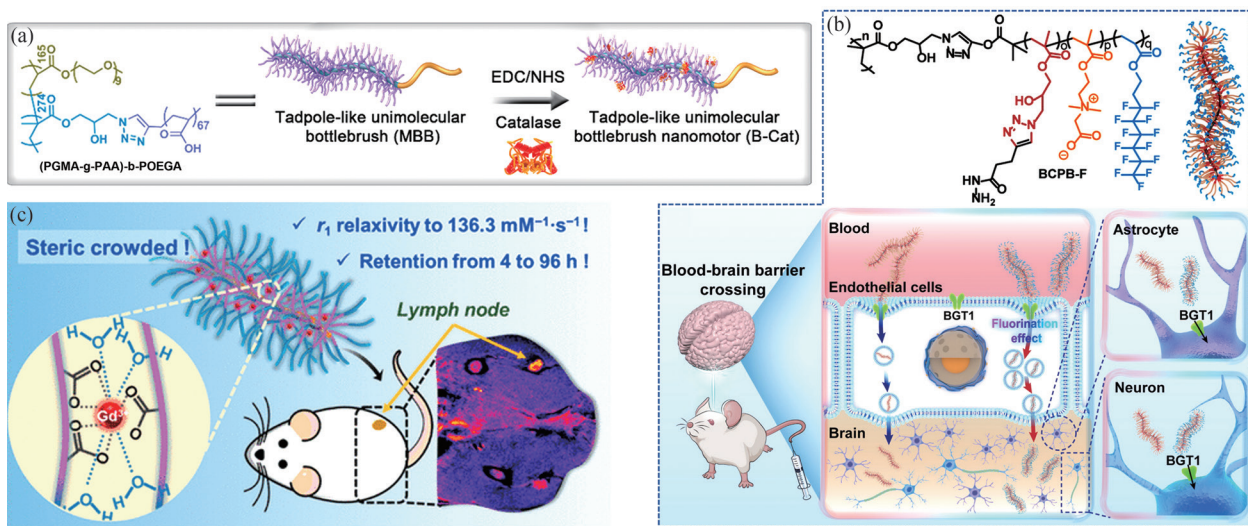


图5 基于点击反应的聚合物分子刷在生物医药领域的应用: (a)纳米马达^[50] (2019 American Chemical Society 版权许可); (b)穿越血脑屏障^[51] (2022 Wiley 版权许可); (c)纳米磁共振造影剂^[52] (2022 American Chemical Society 版权许可)

Figure 5 Biomedical applications of MBBs based on click chemistry: (a) Nanomotors (Reprinted with permission from Ref. [50]; Copyright (2019) American Chemical Society); (b) Traverse the blood-brain barrier (Reprinted with permission from Ref. [51]; Copyright (2022) American Chemical Society); (c) Nanoscale magnetic resonance imaging contrast agents (Reprinted with permission from Ref. [52]; Copyright (2022) American Chemical Society)

该造影剂可在 30 min 内到达淋巴结并滞留超过 80 h, 实现了超高弛豫率和淋巴结长滞留。其优异的性能主要由于拥挤侧链聚丙烯酸(PAA)部分提供了高密度的羧基微环境。

以上研究通过形貌调控、功能化设计、表面化学修饰等方式, 结合可控聚合与点击反应, 实现了聚合物分子刷在药物递送、纳米马达、血脑屏障穿越和医学成像等领域的应用。表明利用点击化学合成聚合物分子刷不仅能够实现结构精准可控, 更能通过形貌工程、表面工程和内部结构工程等多维度设计, 满足复杂生物医学应用对纳米材料的多元化需求。

3.2 其他领域

通过点击反应调控聚合物分子刷的物理化学性质, 如力学性能调控、界面组装行为, 可拓展其在多功能材料领域的应用前景。Sun 等^[53]设计了一种基于热可逆拓扑网络重构的聚合物分子刷弹性体。通过 Diels-Alder 反应将可结晶侧链接枝到聚合物主链上, 在低温退火时形成刷状网络结构, 通过改变退火温度调控 Diels-Alder 化学键, 可在刷状与线形结构之间可逆转变, 进一步实现弹性体从橡胶态到玻璃态的可逆转变。利用 DA 反应的可逆性实现分子刷拓扑结构的可逆切换, 可对其力学性能的大幅可逆调控。

相比于线形聚合物结构单一, 聚合物分子刷的独特拓扑结构具有高接枝密度、低链缠结特性, 且结构可精确调控, 在油水界面展现出独特的性能。Russell 等^[54]利用 ROMP 聚合和点击反应, 制备了以聚降冰片烯为主链, 聚丙烯酸为侧链的聚合物分子刷 PAA-BP, 与油相中的胺功能化配体通过界面相互作用形成分子刷表面活性剂。系统研究了分子刷拓扑结构对液-液界面组装动力学、界面稳定性的影响机制, 为功能性表面活性剂的设计提供了理论依据。

Tang 等^[55]创新性地将聚集诱导发光(AIE)技术引入聚合物分子刷的研究。通过利用 ROMP 聚合和 CuAAC 反应, 结合 grafting-through 策略, 合成了侧链为含 AIE 分子的聚合物, 主链为聚降冰片烯的聚合物分子刷。该聚合物分子刷在稀溶液中呈现预期的聚集诱导发光现象, 从而验证了分子刷内部的侧链拥挤效应, 实现了单个聚合物分子刷侧链高密度接枝的可视化表征。

通过可控聚合与点击化学可实现分子刷的精

准合成, 进而精确控制聚合物分子刷的结构参数(主链长度、侧链长度、接枝密度等)来调控宏观性能。在生物医药领域, 聚合物分子刷凭借其精确可调的拓扑结构、单分子稳定性和多功能化修饰能力, 在药物靶向递送、光热治疗、基因传递、医学成像及血脑屏障穿越等应用中展现出显著优势, 为克服传统纳米载体稳定性差、组织穿透能力弱等瓶颈提供了新策略。在功能材料领域, 分子刷独特的分子构象和高密度接枝结构赋予材料可逆力学调控、高效界面稳定性和内部拥挤效应可视化等特性, 为智能弹性体、液体器件封装及聚集诱导发光材料等新兴方向的发展奠定了坚实基础。

4 总结和展望

系统总结了点击化学在聚合物分子刷精准合成与应用中的研究进展。首先, 阐述了铜催化叠氮-炔环加成、无金属点击反应(TAD-二烯 Diels-Alder 及 NBD-Mal 点击反应)等在构建具有复杂拓扑结构聚合物分子刷中的应用策略, 分析了各类点击反应在接枝效率、反应条件及生物相容性方面的特点。归纳了利用点击反应的优势, 改进聚合物分子刷的合成策略, 可有效克服空间位阻对接枝密度的限制, 实现高接枝密度聚合物分子刷的高效合成。总结了通过点击反应调控聚合物分子刷的结构参数, 改变其构象(球形、蠕虫状或棒状)和性能的有效策略, 及其在药物递送、基因递送、生物成像、弹性体及表面活性剂等领域的应用前景。

尽管点击化学在聚合物分子刷精准合成方面取得了显著进展, 但该领域仍面临诸多挑战。首先, 铜催化点击反应中金属催化剂的残留问题制约了聚合物分子刷在生物医学领域的应用, 亟需发展高效的无金属点击反应体系; 其次, 大多数分子刷主链为碳-碳键结构, 缺乏生物降解性, 限制了其在体内的应用, 开发可降解主链(如聚酯、聚碳酸酯)的聚合物分子刷是重要发展方向; 第三, 复杂拓扑结构与聚合物分子刷宏观性能之间的构效关系尚不明确, 需结合先进表征技术与理论模拟进行系统研究。此外, 聚合物分子刷的规模化合成与纯化工艺尚不成熟, 制约了其实际应用转化。未来研究方向应包括: 开发一锅法、无金属、高效可控的接枝策略; 设计兼具可降解性与功能性的分子刷体系; 深入探究拓扑结构对分子刷力学性能、生物分布及代谢行为的影响机制; 拓展

分子刷在诊疗一体化、智能响应材料、新型储能材料、功能纳米材料等新兴领域的应用。

参考文献

- 1 Chen, Y. M. Shaped hairy polymer nanoobjects. *Macromolecules*, **2012**, 45(6), 2619–2631.
- 2 Xie, G. J.; Martinez, M. R.; Olszewski, M.; Sheiko, S. S.; Matyjaszewski, K. Molecular bottlebrushes as novel materials. *Biomacromolecules*, **2019**, 20(1), 27–54.
- 3 Li, Z. L.; Tang, M.; Liang, S.; Zhang, M. Y.; Biesold, G. M.; He, Y. J.; Hao, S. M.; Choi, W.; Liu, Y. J.; Peng, J.; Lin, Z. Q. Bottlebrush polymers: from controlled synthesis, self-assembly, properties to applications. *Prog. Polym. Sci.*, **2021**, 116, 101387.
- 4 孙子扬, 李华安, 黄华华, 石毅, 陈永明. 聚合物分子刷在纳米载体领域的应用. *高分子学报*, **2020**, 51(6), 609–619.
- 5 Zhang, Z.; Li, Z. Q.; Shi, Y.; Chen, Y. M. Molecular bottlebrushes as emerging nanocarriers: material design and biomedical application. *Langmuir*, **2024**, 40(14), 7286–7299.
- 6 Shi, Y.; Hou, W. M.; Li, Z. Q.; Chen, Y. M. Tailoring the architecture of molecular bottlebrushes via click grafting-onto strategy. *Macromol. Rapid Commun.*, **2023**, 44(23), 2300362.
- 7 Sheiko, S. S.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. Cylindrical molecular brushes: synthesis, characterization, and properties. *Prog. Polym. Sci.*, **2008**, 33(7), 759–785.
- 8 Wang, B. B.; Liu, T.; Chen, H.; Yin, B. Q.; Zhang, Z.; Russell, T. P.; Shi, S. W. Molecular brush surfactants: versatile emulsifiers for stabilizing and structuring liquids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(36), 19626–19630.
- 9 Müllner, M. Molecular polymer bottlebrushes in nanomedicine: therapeutic and diagnostic applications. *Chem. Commun.*, **2022**, 58(38), 5683–5716.
- 10 Zeng, W. T.; Feng, W. S.; Zhang, X.; Yao, Y.; Xu, B. B.; Lin, S. L. Insight into the solution self-assembly of amphiphilic asymmetric brush copolymers via computer simulations. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2025**, 43(1), 132–140.
- 11 Guo, Q. L.; Xue, R. Z.; Zhao, J.; Zhang, Y. X.; van de Kerkhof, G. T.; Zhang, K. Y.; Li, Y. S.; Vignolini, S.; Song, D. P. Precise tailoring of polyester bottlebrush amphiphiles toward eco-friendly photonic pigments via interfacial self-assembly. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61(34), e202206723.
- 12 Li, J. L.; Ji, S. Q.; Yu, X. L.; Yuan, X. Y.; Zhang, K.; Ren, L. X. Magnetic poly(ionic liquid)s: bottlebrush versus linear structures. *Macromolecules*, **2022**, 55(6), 2067–2074.
- 13 Basak, S.; Chatterjee, R.; Bandyopadhyay, A. Beyond traditional stimuli: exploring salt-responsive bottlebrush polymers—trends, applications, and perspectives. *ACS Omega*, **2024**, 9(31), 33365–33385.
- 14 Yin, L. Y.; Liu, L.; Zhang, N. Brush-like polymers: design, synthesis and applications. *Chem. Commun.*, **2021**, 57(81), 10484–10499.
- 15 Verduzco, R.; Li, X. Y.; Pesek, S. L.; Stein, G. E. Structure, function, self-assembly, and applications of bottlebrush copolymers. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44(8), 2405–2420.
- 16 Zou, H.; Wang, S. Q.; Han, C. F.; Hu, M. H.; Chu, B. F.; Zhou, L. Helical polymer-containing bottlebrush polymers (BBPs): design, synthesis, and perspectives. *Macromol. Rapid Commun.*, **2025**, 46(10), 2400985.
- 17 Zhang, M. J.; Wu, J. S.; Li, Z. Q.; Hou, W. M.; Li, Y. C.; Shi, Y.; Chen, Y. M. Synthesis and visualization of bottlebrush-shaped segmented hyperbranched polymers. *Polym. Chem.*, **2022**, 13(34), 4895–4900.
- 18 Clarke, B. R.; Witt, C. L.; Ilton, M.; Crosby, A. J.; Watkins, J. J.; Tew, G. N. Bottlebrush networks: a primer for advanced architectures. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63, e202318220.
- 19 Hou, W. M.; Yin, X. Z.; Zhou, Y. Q.; Shi, Y.; Chen, Y. M. Ring-opening metathesis polymerization for synthesizing molecular bottlebrushes via the grafting-through strategy. *J. Polym. Sci.*, **2024**, 62(21), 4835–4850.
- 20 Gao, H. F.; Matyjaszewski, K. Synthesis of molecular brushes by “grafting onto” method: combination of ATRP and click reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129(20), 6633–6639.
- 21 Hou, W. M.; Li, Z. Q.; Xu, L.; Li, Y. C.; Shi, Y.; Chen, Y. M. High-yield synthesis of molecular bottlebrushes via PISA-assisted grafting-from strategy. *ACS Macro Lett.*, **2021**, 10(10), 1260–1265.
- 22 Messina, M. S.; Messina, K. M. M.; Bhattacharya, A.; Montgomery, H. R.; Maynard, H. D. Preparation of biomolecule-polymer conjugates by grafting-from using ATRP, RAFT, or ROMP. *Prog. Polym. Sci.*, **2020**, 100, 101186.
- 23 Hou, W. M.; Wu, J. S.; Li, Z. Q.; Zhang, Z.; Shi, Y.; Chen, Y. M. Efficient synthesis and PISA behavior of molecular bottlebrush block copolymers via a grafting-from strategy through RAFT dispersion polymerization. *Macromolecules*, **2023**, 56(3), 824–832.
- 24 Gan, W. P.; Shi, Y.; Jing, B. X.; Cao, X. S.; Zhu, Y. X.; Gao, H. F. Produce molecular brushes with ultrahigh grafting density using accelerated CuAAC grafting-onto

- strategy. *Macromolecules*, **2017**, 50(1), 215–222.
- 25 Wilk, J. T.; Furner, C. T.; Kent, E. W.; Kelly, M. T.; Zhao, B.; Li, C. Y. Effect of grafting density on the crystallization behavior of molecular bottlebrushes. *Macromolecules*, **2024**, 57(17), 8487–8497.
- 26 Xiao, L. F.; Chen, Y. M.; Zhang, K. Efficient metal-free “grafting onto” method for bottlebrush polymers by combining RAFT and triazolinone–diene click reaction. *Macromolecules*, **2016**, 49(12), 4452–4461.
- 27 Zhou, Y. Q.; Xu, Y. P.; Yin, X. Z.; Hou, W. M.; Liu, Z. J.; Shi, Y.; Chen, Y. M. Synthesis of dendronized polymers via a “m+n” grafting-onto strategy with reaction-enhanced reactivity of intermediates (RERI) mechanism. *Chinese J. Chem.*, **2025**, 43(7), 805–813.
- 28 Shi, Y.; Cao, X. S.; Gao, H. F. The use of azide-alkyne click chemistry in recent syntheses and applications of polytriazole-based nanostructured polymers. *Nanoscale*, **2016**, 8(9), 4864–4881.
- 29 St Amant, A.; Discekici, E. H.; Bailey, S. J.; Zayas, M. S.; Song, J. A.; Shankel, S. L.; Nguyen, S. N.; Bates, M. W.; Anastasaki, A.; Hawker, C. J.; Read de Alaniz, J. Norbornadienes: robust and scalable building blocks for cascade “click” coupling of high molecular weight polymers. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(34), 13619–13624.
- 30 Li, Z. Q.; Hou, W. M.; Li, Y. C.; Xu, J. X.; Shi, Y.; Chen, Y. M. Efficient metal-free norbornadiene-maleimide click reaction for the formation of molecular bottlebrushes. *Macromolecules*, **2021**, 54(21), 10031–10039.
- 31 Briou, B.; Améduri, B.; Boutevin, B. Trends in the Diels-Alder reaction in polymer chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50(19), 11055–11097.
- 32 Brevé, T. G.; Filius, M.; Araman, C.; van der Helm, M. P.; Hagedoorn, P. L.; Joo, C.; van Kasteren, S. I.; Eelkema, R. Conditional copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition by catalyst encapsulation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59(24), 9340–9344.
- 33 Wiest, A.; Kielkowski, P. Cu-catalyzed azide-alkyne-thiol reaction forms ubiquitous background in chemical proteomic studies. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(3), 2151–2159.
- 34 Ornelas, C.; Broichhagen, J.; Weck, M. Strain-promoted alkyne azide cycloaddition for the functionalization of poly(amide)-based dendrons and dendrimers. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132(11), 3923–3931.
- 35 Zhao, P.; Liu, L. X.; Feng, X. Q.; Wang, C.; Shuai, X. T.; Chen, Y. M. Molecular nanoworm with PCL core and PEO shell as a non-spherical carrier for drug delivery. *Macromol. Rapid Commun.*, **2012**, 33(16), 1351–1355.
- 36 Zou, L.; Zhu, W.; Chen, Y. M.; Xi, F. Modification of side chain terminals of PEGylated molecular bottlebrushes: a toolbar of molecular nanoobjects. *Polymer*, **2013**, 54(2), 481–484.
- 37 Yan, Y. C.; Shi, Y.; Zhu, W.; Chen, Y. M. Highly efficient synthesis of cylindrical polymer brushes with various side chains via click grafting-onto approach. *Polymer*, **2013**, 54(21), 5634–5642.
- 38 Shi, Y.; Zhu, W.; Yao, D. D.; Long, M. L.; Peng, B.; Zhang, K.; Chen, Y. M. Disk-like micelles with a highly ordered pattern from molecular bottlebrushes. *ACS Macro Lett.*, **2014**, 3(1), 70–73.
- 39 Zhu, W.; Zhang, L. C.; Chen, Y. M.; Zhang, K. A UV-cleavable bottlebrush polymer with o-nitrobenzyl-linked side chains. *Macromol. Rapid Commun.*, **2017**, 38(11), 1700007.
- 40 Yin, X. Z.; Song, Q. L.; Hou, W. M.; Zhou, Y. Q.; Liu, Z. J.; Li, W. H.; Du, J. Z.; Shi, Y.; Chen, Y. M. Realignment of bottlebrush segments induces the contraction of individual polymer vesicles. *Macromolecules*, **2025**, 58(2), 989–999.
- 41 Yin, X. Z.; Zhou, Y. Q.; Hou, W. M.; Liu, Z. J.; Shi, Y.; Chen, Y. M. Molecular bottlebrushes with programmable grafting densities. *Macromolecules*, **2025**, 58(15), 8217–8224.
- 42 Chen, Y.; Sun, Z. Y.; Li, H. A.; Dai, Y. K.; Hu, Z. T.; Huang, H. H.; Shi, Y.; Li, Y. C.; Chen, Y. M. Molecular bottlebrushes featuring brush-on-brush architecture. *ACS Macro Lett.*, **2019**, 8(6), 749–753.
- 43 Nguyen, H. V. T.; Gallagher, N. M.; Vohidov, F.; Jiang, Y.; Kawamoto, K.; Zhang, H.; Park, J. V.; Huang, Z. H.; Ottaviani, M. F.; Rajca, A.; Johnson, J. A. Scalable synthesis of multivalent macromonomers for ROMP. *ACS Macro Lett.*, **2018**, 7(4), 472–476.
- 44 Shi, Y.; Zhu, W.; Chen, Y. M. Synthesis of cylindrical polymer brushes with umbrella-like side chains via a combination of grafting-from and grafting-onto methods. *Macromolecules*, **2013**, 46(6), 2391–2398.
- 45 Yin, C. F.; Wang, R. N.; Sun, Y.; Li, S.; Zhang, X. K.; Gu, J.; Wu, W.; Jiang, X. Q. The *in vitro* and *in vivo* properties of ringlike polymer brushes. *Nano Today*, **2021**, 41, 101293.
- 46 Wang, S. S.; Yang, X. K.; Zhu, W.; Zou, L.; Zhang, K.; Chen, Y. M.; Xi, F. Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition “click” as a conjugation tool for building topological polymers. *Polymer*, **2014**, 55(19), 4812–4819.
- 47 Liu, Y. L.; Ke, F. F.; Li, Y. C.; Shi, Y.; Zhang, Z.; Chen, Y. M. Emulsion confined block copolymer self-assembly: recent progress and prospect. *Nano Res.*, **2023**, 16(1), 564–582.
- 48 Lee, J.; Toujani, C.; Tang, Y.; Lee, R.; Cureño Hernandez, K. E.; Guillems, B. F.; Pochan, D.

- J.; Ramírez-Hernández, A.; Herrera-Alonso, M. Nonequilibrium solution-based assemblies from bottlebrush block copolymers for drug delivery. *ACS Nano*, **2025**, 19(19), 18556–18569.
- 49 Li, H. A.; Liu, H.; Nie, T. Q.; Chen, Y.; Wang, Z. Y.; Huang, H. H.; Liu, L. X.; Chen, Y. M. Molecular bottlebrush as a unimolecular vehicle with tunable shape for photothermal cancer therapy. *Biomaterials*, **2018**, 178, 620–629.
- 50 Li, H. A.; Sun, Z. Y.; Jiang, S. Q.; Lai, X. Y.; Böckler, A.; Huang, H. H.; Peng, F.; Liu, L. X.; Chen, Y. M. Tadpole-like unimolecular nanomotor with sub-100 nm size swims in a tumor microenvironment model. *Nano Lett.*, **2019**, 19(12), 8749–8757.
- 51 Wang, R. N.; Yang, S.; Xiao, P. P.; Sun, Y.; Li, J.; Jiang, X. Q.; Wu, W. Fluorination and betaine modification augment the blood–brain barrier-crossing ability of cylindrical polymer brushes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61(19), e202201390.
- 52 Xu, L.; Zhang, Q. Y.; Lu, L. J.; Shi, Y.; Liu, L. X.; Shen, J.; Chen, Y. M. Unimolecular nano-contrast agent with ultrahigh relaxivity and very long retention for magnetic resonance lymphography. *Nano Lett.*, **2022**, 22(10), 4090–4096.
- 53 Yang, H. Y.; Li, J. Q.; Yao, S. L.; Fan, Z. W.; Jin, X. L.; Cui, S. M.; Yin, P. C.; Zhang, W.; Tang, L. Q.; Wang, J. L.; Sun, T. L. Thermal switching of polymer topology enables programmable mechanical properties in soft materials. *Adv. Mater.*, **2026**, 38(9), e18403.
- 54 Seong, H. G.; Fink, Z.; Chen, Z.; Emrick, T.; Russell, T. P. Bottlebrush polymers at liquid interfaces: assembly dynamics, mechanical properties, and all-liquid printed constructs. *ACS Nano*, **2023**, 17(15), 14731–14741.
- 55 Wu, L.; Glebe, U.; Kwok, K. T. K.; Sun, J. W.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. AIE bottlebrush polymers: verification of internal crowdedness in bottlebrush polymers using the AIE effect. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64(19), e202500850.