



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Cotutelle internationale avec l'Institut L. M. Litvinenko de chimie physique organique de carbochimie, Donetsk, Ukraine

Présentée et soutenue par :
Oleksandr SAVSUNENKO

le mardi 10 septembre 2013

Titre :

Synthèse de tensioactifs fonctionnalisés pour la conception de nouveaux systèmes moléculaires organisés utiles dans la décontamination chimique et les modèles d'enzymes

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED SDM : Chimie macromoléculaire et supramoléculaire - CO044

Unité de recherche :

IMRCP - Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique

Directeur(s) de Thèse :

Hubert MATONDO

Anatoliy POPOV - CoDirecteur de thèse

Jury :

Zoia VOITENKO, Professeur à l'Université Tarass Chevchenko, Kiev (rapporteur)

Sylvain NLATE, Maître de Conférences à l'Université Bordeaux I, Bordeaux (rapporteur)

Hubert MATONDO, Professeur à l'Université Paul Sabatier, Toulouse (Directeur de thèse)

Anatoliy POPOV, Directeur de l'Institut L. M. Litvinenko de chimie physique organique de carbochimie, Donetsk (CoDirecteur de thèse)

Armand LATTES, Professeur Emérite à l'Université Paul Sabatier, Toulouse (examineur)

Isabelle RICO-LATTES, Directeur de recherche CNRS, Toulouse (examineur)

Evgeniy KARPICHEV, Directeur de recherche à l'Institut L. M. Litvinenko de chimie physique organique de carbochimie, Donetsk (examineur)

Résumé du mémoire de thèse

Actualité du thème. Le développement et l'étude de nouveaux systèmes moléculaires organisés est un domaine important de la chimie organique moderne. D'intérêt particulier sont des composés contenant un groupe fonctionnel d'acide boronique capable de réagir avec formation de liaisons C–C, de former des structures cycliques (les boroxines), d'entrer en contact avec des polyols et former des liaisons de coordination N→B. Une grande variété d'acides boroniques organiques connus a été utilisée dans le développement de nouvelles voies de synthèse pour la fabrication des médicaments, des capteurs artificiels et des systèmes « intelligents » pour une administration ciblée des préparations.

Pendant les quinze dernières années les systèmes moléculaires organisés à base de tensioactifs fonctionnels nucléophiles ont été largement étudiés dans le Département de réactions nucléophiles de l'Institut L. M. Litvinenko de chimie physique organique et de carbochimie de l'Académie national des sciences d'Ukraine [1]. La création des agents tensioactifs fonctionnels par l'introduction des nouveaux fragments réactifs dans leur structure est d'un intérêt particulier. L'analyse des données publiées a montré grâce à un examen minutieux les qualités des acides pyridineboroniques [2], en particulier l'acide 3-pyridineboronique qui présente des propriétés uniques, à savoir – la meilleure solubilité dans l'eau et le plus faible pK_a parmi les acides de cette famille. La présence de deux centres réactionnels – l'acide boronique et l'atome d'azote pyridinique – permettent une large gamme de modifications de structure afin de créer de nouveaux systèmes pour des tâches différentes : la création de capteurs biomimétiques et des systèmes de la destruction des substances toxiques, des réseaux organiques covalents pour le stockage du gaz et de l'optoélectronique.

Référence du travail avec des programmes scientifiques, des plans et des thèmes.

Le travail a été effectué au sein du thème du Département de réactions nucléophiles de l'Institut L. M. Litvinenko de chimie physique organique de

carbochimie de l'Académie national des sciences d'Ukraine № DR 0109U008221 « Les systèmes super nucléophiles et d'oxydation nucléophile à l'échelle nanométrique pour le fractionnement des exotoxines » et dans le laboratoire IMRCP - UMR5623 de l'Université Paul Sabatier (Toulouse, France) grâce à des accords existant de coopération.

But et tâches des recherches. Le but de ce travail est la synthèse des agents tensioactifs fonctionnalisés afin de créer des nouveaux systèmes moléculaires organisés pour l'élimination des substances toxiques et la simulation d'action des enzymes.

Pour atteindre le but il était nécessaire d'effectuer certaines *tâches* :

- Créer des méthodes de synthèse simples et pratiques d'obtention des dérivés N-alkyles d'acide 3-pyridineboronique, respectant les exigences de la «chimie verte» ;
- Étudier les propriétés physico-chimiques des composés obtenus ;
- Étudier la structure et les propriétés des systèmes moléculaires organisés sur la base de nouveaux agent tensioactifs fonctionnalisés ;
- Examiner la capacité des systèmes moléculaires organisés obtenus d'agir en tant que modèles biomimétiques et évaluer leur efficacité dans les procédés du transport de groupe acyles, l'oxydation des sulfures organiques et la reconnaissance des polyols ;
- Etudier la fonctionnalité d'auto-association d'acide 3-pyridineboronique et la possibilité d'une nouvelle modification de structures supramoléculaires obtenues.

Les objets de recherche – des agents tensioactifs fonctionnels et des systèmes moléculaires organisés à base d'acide 3-pyridineboronique et de ses dérivés.

L'objet de recherche - la synthèse ; les propriétés colloïdales et physico-chimiques et la réactivité dans les réactions de transfert du groupe acyle, l'oxydation des sulfures organiques ; la liaison avec des polyols ; l'auto-association supramoléculaire de l'acide 3-pyridineboronique et de ses dérivés.

Les méthodes de recherche – les techniques classiques de synthèse organique, la chromatographie sur couche mince, les RMN ^1H , ^{11}B , ^{13}C , la spectroscopie IR, la spectroscopie de masse, la spectroscopie UV, la spectrofluorimétrie, l'analyse élémentaire, la tensiométrie, d'analyse à rayons X, la conductimétrie, la diffusion lumineuse dynamique.

Nouveautés scientifiques des résultats obtenus. De nouvelles techniques de préparation des acides boroniques amphiphiles ont été proposées en utilisant l'activation par micro-ondes en conformité avec la «chimie verte». De nouveaux agents tensioactifs fonctionnalisés à base d'acide 3-pyridineboronique ont été préparés et caractérisés.

Pour la première fois la formation spontanée de vésicules des agents tensioactifs 3-pyridineboroniques a été observée dans des solutions aqueuses et la dépendance des propriétés des vésicules à la structure des agents tensioactifs.

En se basant sur les études de solutions aqueuses de sels de 1-alkyl-3-pyridineboronique en présence de peroxyde d'hydrogène, on a rendu possible pour la première fois l'activation du peroxyde d'hydrogène par des acides boroniques. Ces résultats ont permis d'étudier le taux de réaction d'oxydation du sulfure de diéthyle par le 1-méthyl-3-pyridineboronique triflate.

Le processus de transfert du groupe acétyl dans des systèmes micellaires contenant *gem*-diol et dans des systèmes « oxime / *gem*-diol » a été étudié.

L'interaction des systèmes moléculaires organisés à base d'acides 3-pyridineboroniques avec des polyols modèle a été examinée; le meilleur modèle mathématique de cette interaction a été sélectionnée, les constantes de la liaison de polyols avec des acides boroniques ont été calculées.

Le processus d'auto-association de l'acide 3-pyridineboronique pour former une structure de cavité supramoléculaire a été étudié, puis on a proposé une méthode pour d'alkylation sélective de la structure résultante et ses modifications ultérieures.

Sens pratique des résultats obtenus. Les perspectives d'utilisation de l'acide 3-pyridineboronique comme matériau de départ dans le but de créer des systèmes moléculaires organisés avec les propriétés spécifiées ont été démontrées.

La possibilité de l'emploi de sels de 1-alkyl-3-pyridineboroniques comme base de la création de systèmes respectueux de l'environnement pour l'oxydation de sulfures organiques dans des conditions modérées a été démontrée.

Le système de capteur vésiculaire soluble dans l'eau pour la reconnaissance des formes de polyols biologiquement importants (*d*-fructose, *d*-glucose) fondé sur des tensioactifs 3-pyridineboroniques et un colorant fluorescent alizarine rouge S a été élaboré.

La structure creuse supramoléculaire qui en résulte peut être utilisée pour créer de nouvelles réseaux organiques covalents.

Contribution personnelle de l'auteur. La plupart des travaux expérimentaux, le traitement et l'analyse des résultats, la formulation de conclusions sont effectués par l'auteur de la thèse avec sa participation directe.

Collaborateurs. L'énoncé du problème de la recherche et la discussion des résultats de la recherche ont été effectués par le Directeur de thèse Prof. H. Matondo et le CoDirecteur de thèse l'académicien de l'Académie national des sciences d'Ukraine A.F. Popov et aussi par le Dr. E. A. Karpichev, Prof. A. Lattes, Prof. I. Rico-Lattes (Laboratoire IMRCP-UMR5623, l'Université Paul Sabatier, Toulouse, France). La planification de l'expérimentation et la discussion des résultats de l'oxydation de diéthylsulfure ont été effectués avec le Prof. V. L. Lobachev. Les études de la stabilité des acides boroniques et de la réactivité des systèmes dans la réaction de transfert de groupe acétyle ont été effectués avec le Dr. I. V. Kapitanov. Les essais de la diffusion dynamique de la lumière et de la microscopie électronique à transmission ont été réalisés avec E. Perez et C. Franceschi-Messant (Laboratoire IMRCP-UMR5623, l'Université Paul Sabatier, Toulouse, France). L'enregistrement et l'interprétation des spectres RMN ont été effectués avec M. Vedrenne. (Laboratoire IMRCP-UMR5623, l'Université Paul

Sabatier, Toulouse, France). Les études de spectrométrie de masse ont été effectuées par V. Poinso. (Laboratoire IMRCP-UMR5623, l'Université Paul Sabatier, Toulouse, France). L'essai de l'analyse aux rayons X a été réalisé à l'Université Paul Sabatier (Toulouse, France). L'essai d'alkylation des complexes supramoléculaires d'acide 3-pyridineboronique a été réalisé avec Yu. Shirokorodova.

L'approbation des résultats de la thèse. Les résultats de présente thèse ont été rapportés et discutés aux V, VI et VII Conférences ukrainiennes des étudiants et jeunes chercheurs « Les problèmes chimiques du présent » (Donetsk, 2011, 2012, 2013), VI International Chemistry Conference “Toulouse – Kiev” (Toulouse, 2011), V International Conference “Modern problems of physical chemistry” (Donetsk, 2011), VI International Conference “Chemistry of Nitrogen containing heterocycles (Kharkov, 2012), le Concours des recherches de jeunes scientifiques de L. M. Litvinenko (Donetsk, 2013)

Publication des résultats de travail. Les résultats de travail ont été publiés en cinq articles dans des journaux professionnels et des abstracts de 10 rapports sur les conférences ukrainiennes et internationales.

CONTENU PRINCIPAL DU TRAVAIL

Synthèse des dérivés N-alkyles de l'acide 3-pyridineboronique.

La science chimique moderne présente un certain nombre de nouvelles exigences pour le développement de méthodes de synthèse basées sur la compréhension actuelle du rôle de la chimie dans la protection de l'environnement et les normes de la « chimie verte ». Ces principes comprennent l'utilisation de solvants « verts » ou le rejet complet des solvants, la création des voies de synthèse avec économie d'atomes, la minimisation des pertes d'énergie, etc. Une autre condition importante de la « chimie verte » est l'utilisation des précurseurs universels, ou blocs de construction, capables de mener à des composés qui

répondent à la large gamme de tâches différentes au cours des modifications chimiques simples.

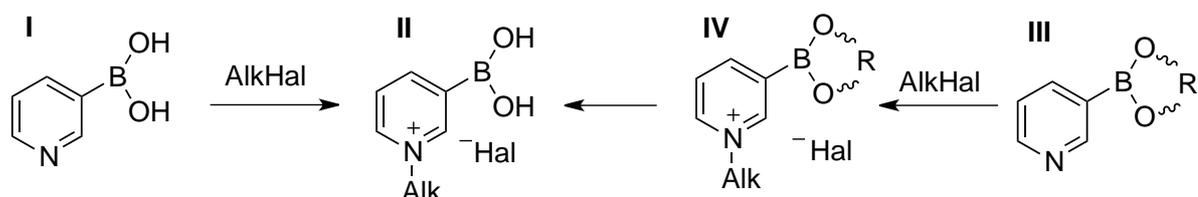
Le choix de l'acide 3-pyridineboronique (la 3-PBA) en tant qu'objet de l'étude est dû à plusieurs facteurs :

- le développement de la direction scientifique du Département de réactions nucléophiles de l'Institut L. M. Litvinenko de chimie physique organique de carbochimie de l'Académie national des sciences d'Ukraine sur l'étude des agents tensioactifs fonctionnalisés à base de composés hétérocycliques, en particulier la pyridine[1];
- la présence du bloc de construction de groupe boronique qui ouvre un large éventail de modifications supplémentaires, y compris l'utilisation des réactions de formation de liaisons C–C, de liaison avec des polyols et la formation des liaisons donneur-accepteur avec les atomes d'azote effectué par laboratoire IMRCP - UMR5623 de l'Université Paul Sabatier [2] ;
- parmi les acides pyridineboronique c'est notamment la 3-PBA qui dispose de plusieurs propriétés importantes, à savoir la meilleure solubilité dans les solutions aqueuses et le plus faible pK_a [3].

Dans ce contexte, il a été décidé de procéder à une étude détaillée de la 3-PBA et d'évaluer la faisabilité de son utilisation pour un certain nombre d'objectifs.

La première trajectoire de modification de la structure de la 3-PBA (Figure 1, la Structure I) est l'alkylation sur l'atome d'azote, ce qui permet d'obtenir, en particulier, des agents tensioactifs fonctionnalisés. Une méthode classique d'alkylation de dérivés de la pyridine implique l'utilisation de solvants polaires et des halogénures d'alkyle (Figure 1). Cependant, par comparaison avec la pyridine elle-même, la réactivité de l'azote en 3 PBA est significativement plus faible et donc l'alkylation rapide avec un rendement élevé n'est obtenue que dans le cas de CH_3I . Dans l'alkylation par les halogénures d'alcane à longue chaîne ($C_8H_{17} - C_{16}H_{33}$), la réaction prend 4-6 jours par ébullition dans le nitrométhane, le degré de transformation (selon la RMN) varie de 50 à 75%. Le processus d'ébullition prolongée est énergétiquement défavorable, le produit est sale et séparable

difficilement avec des composés secondaires [4]. Un tel résultat n'est pas acceptable du point de vue de la « chimie verte ». Par conséquent, on a élaboré un certain nombre de nouvelles techniques d'alkylation de la 3-PBA qui peut réduire le temps de réaction, augmenter le rendement et rendre la réaction plus respectueuse de l'environnement.



Alk = CH₃ (a), C₈H₁₇ (b), C₁₂H₂₅ (c), C₁₆H₃₃ (d)

R = -CH₂-CH₂-CH₂- (P), CH₂-C(CH₂)₂-CH₂- (NP)

Hal = Br (Br), I (I), OTf (Tf)

Figure 1. Schéma général de la synthèse de sels de 1-alkyl-3-pyridineboronique.

L'une des approches les plus prometteuses pour l'amélioration des méthodes de synthèse pour les réactions à haute barrière d'activation est l'utilisation de micro-ondes [5]. On combine donc l'influence d'un rayonnement de micro-ondes en introduisant un solvant organique pour la réaction, afin de suivre la réaction des composés I et III avec des halogénures d'alkyle.[4]

Pour divers agents d'alkylation on a effectué la sélection optimale des conditions de réaction pour obtenir le rendement maximal (Table 1).

Comme on peut le voir dans les données susmentionnées l'activation par micro-ondes permet de réduire le temps de réponse et d'améliorer son accès par des facteurs de plusieurs centaines. Des données similaires ont été obtenues pour l'alkylation de III-P, cependant, les rendements ont été 10-15% inférieur. L'alkylation directe I ne donne pas le produit requis en raison d'une réaction secondaire de cyclisation d'acide borique, dont la nature et les produits seront discutés ci-dessous.

Dans le même temps, une méthode utilisant le rayonnement micro-ondes dans un certain nombre de cas ne résout pas le problème de la présence de l'impureté du produit de la déboronisation thermique V (Figure 2).

Table 1. Résultats de l'optimisation des conditions réactionnelles d'alkylation **III-NP** en utilisant l'activation par micro-ondes.

N	AlkHal	[AlkHal], mol	rayonnement, W	temps, min	Le ratio de conversion, %	Le ratio de conversion % (jours)*
1	CH ₃ I	4	180	3	94	75(7)
2	C ₄ H ₉ I	2.5	180	18	82	50(5)
3	C ₆ H ₁₁ I	2.5	180	12	86	75(7)
4	C ₈ H ₁₇ I	2.5	180	25	84	75(7)
5	C ₁₀ H ₂₁ Br	1.25	180	33	76	65(10)
6	C ₁₀ H ₂₁ I	1.25	300	18	90	75(10)
7	C ₁₂ H ₂₅ Br	1.25	300	18	75	75(15)
8	C ₁₂ H ₂₅ I	1.25	300	20	96	75(15)
9	C ₁₆ H ₃₃ I	1.25	300	20	96	75(15)

* - Données comparatives pour l'ébullition dans le nitrométhane.

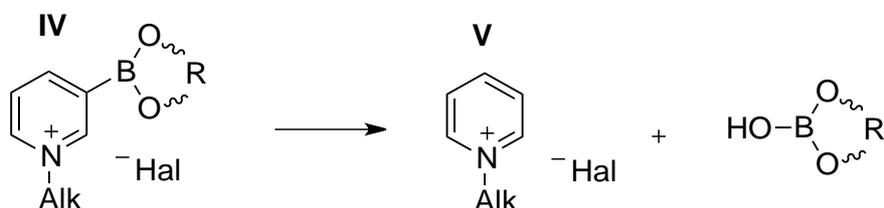


Figure 2. Réaction latérale de déboronation des acides 3-pyridineboroniques

Dès lors on a développé une méthode alternative de préparation du triflate du 1-alkyl-3-pyridineboronique de triflates, exempt d'impuretés du produit V, sur la base d'activation des alcools avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique (Figure 3)

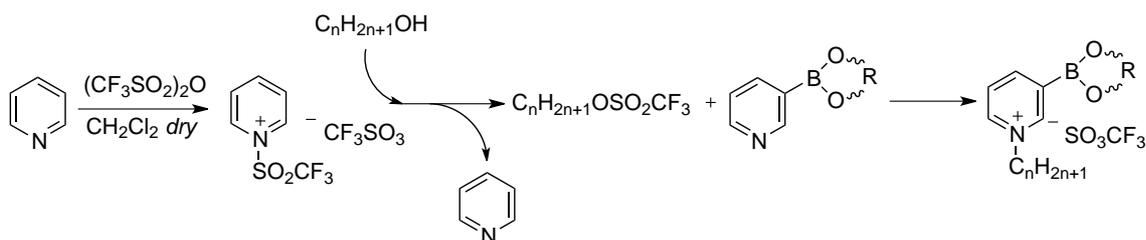


Figure 3. Le schéma de l'alkylation des 3-PBA par des alkyle triflates.

Ce schéma présente plusieurs avantages importants. Le premier – la réaction d'alkylation a lieu entièrement pendant 10-15 minutes à la température ambiante, l'achèvement de la conversion, selon la RMN est d'environ 100%, et le rendement est 75%, tandis que les sous-produits de déboronisation sont complètement absents [6].

Les composés **IV**, obtenu à la suite, sont convertis en une forme **II**, non protégée par l'hydrolyse du groupe protecteur.

Caractérisation des sels des acides 1-alkyl-3-pyridineboroniques obtenus.

Les acides boroniques, dissous dans l'eau, sont impliqués dans l'équilibre protonique. Le bore de coordinations trois, ayant une orbitale de valence 2p, agit comme un accepteur de paire d'électrons (Figure 4).

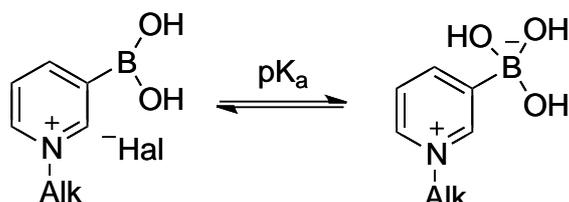


Figure 4. Schéma d'équilibre acido-basique des dérivés de 3-PBA

Pour les composés **II** qui sont étudiés dans ce travail, ce processus a été étudié par la spectroscopie UV et la spectroscopie de RMN. La constante de dissociation acide a été trouvée par la modification de l'absorption à 266 nm.

L'étude spectrophotométrique a été confirmée par le titrage à partir des changements en RMN ^{11}B dans le déplacement chimique d'atomes de bore de la transition de sp^2 à la forme sp^3 .

Table 2. Les données de pKa pour les composés **II-Tf** (la spectroscopie UV; l'eau, 25 ° C).

Le composé	IIa-Tf	IIb-Tf	IIc-Tf	IId-Tf
pK _a	4.40±0.05	4.0±0.05	3.9±0.05	3.8±0.05

Les concentrations critiques de formation des agrégats (CAC) ont été mesurées à l'aide de méthode tensiométrique ainsi qu'avec la sonde solvatochrome

de méthylorange (MO) et la RMN de haute résolution (Bruker 500MHz, Cryoprobe) [7]. Pour le dérivé de 1-octyl (**I**lb**-Tf**) la concentration critique de formation des agrégats n'a pas été détectée dans la gamme de concentration étudiée, et pour les dérivés de **I**lc**-Tf** et de **I**ld**-Tf** elle correspond à $1.6 \cdot 10^{-4}$ M et $1.6 \cdot 10^{-5}$ M selon la tensiométrie, ce qui est cohérent avec les changements dans le spectre de MO et est aussi proche des résultats obtenus par la spectroscopie de RMN (Figure 5).

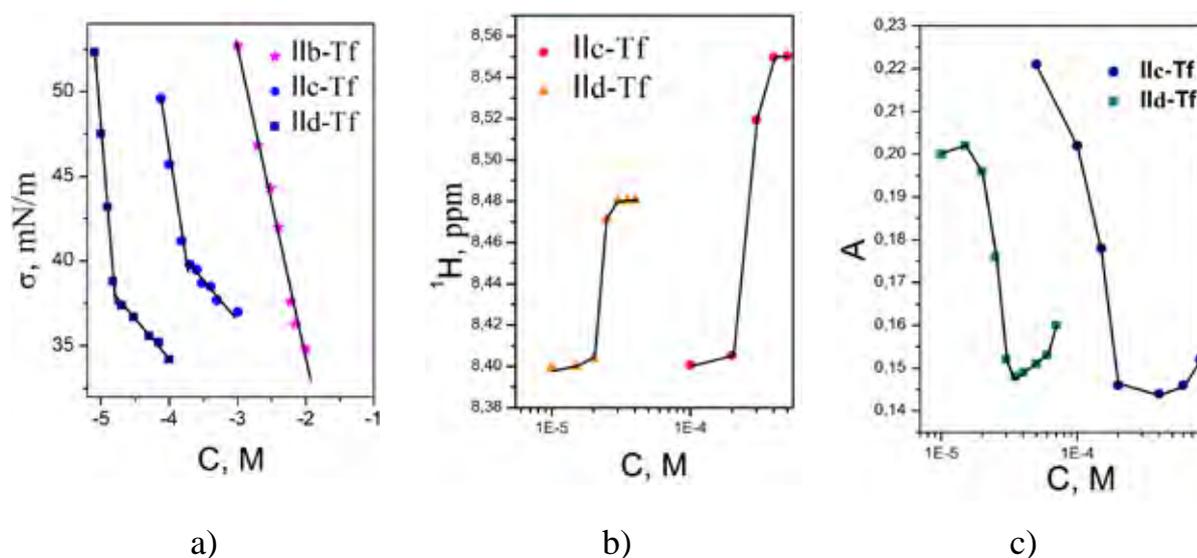


Figure 5. Mesure des concentrations critiques de formation des agrégats pour **I**lb**-Tf**, **I**lc**-Tf**, **I**ld**-Tf** a) à l'aide de la méthode tensiométrique b) à l'aide de méthode de la spectroscopie de RMN), c) en utilisant une sonde solvochrome MO.

Eu égard à l'impact des contre-ions sur la formation des agrégateurs, les valeurs de concentrations critiques d'agrégation ont été mesurées pour les iodures, triflates et bromures **I**b**-d**.

Table 3. Influence des contre-ions et de la longueur de la chaîne sur la concentration critique d'agrégation

	Ib	Ic	Id
OTf ⁻	$>10^{-2}$	$1.6 \cdot 10^{-4}$	$1.6 \cdot 10^{-5}$
I ⁻	$>10^{-2}$	$2.2 \cdot 10^{-4}$	$2.5 \cdot 10^{-4}$
Br ^{-*}	$>10^{-2}$	$2.9 \cdot 10^{-4}$	$7.35 \cdot 10^{-5}$

Les données sur l'effet de contre-ions suivent la série d'Hofmeister. Basé sur la tensiométrie, on a calculé le jeu de paramètres, caractérisant les propriétés des substances colloïdales. A titre de comparaison, on peut noter les mêmes paramètres pour les tensioactifs « classiques » avec des chaînes alkyles de longueur similaire - DTAB et CTAB (Table 4).

Table 4. Les paramètres colloïdales pour les tensioactifs étudiés.

Composé	CAC, mM	π_{CAC} , $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	γ , $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	$G_{\max}\cdot 10^6$, $\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$	A_{\min} , nm^2	pC_{20}
DTAB	15.1	36.4	36.4	3.77	0.44	2.26
CTAB	0.98	37.5	35.3	3.55	0.48	3.62
IIc-Tf	0.158	31.5	35	2.17	0.76	4.00
IIId-Tf	0.016	34	35.5	2.02	0.82	5.03

où π_{CAC} – la différence entre la tension superficielle de l'eau pure et de la tension superficielle d'une solution contenant la substance égale de CAC, γ ($\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$) – la tension superficielle de la solution au point de CAC, G_{\max} – la surface excédante maximale à la frontière interface, A_{\min} – la surface inter faciale occupée par une molécule, pC_{20} – l'efficacité de tensioactifs, définie comme étant la concentration en agent tensio-actif qui peut abaisser la tension superficielle de 20 $\text{dynes}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Sur la base de ces données on a calculé le facteur empirique d'Israelachvili [8] qui permet de prédire la forme et le type des agrégats, formés dans l'eau par ces agents tensioactifs. Pour les composés **IIc-Tf** et **IIId-Tf** ce facteur est égal à 0.27 et 0.25, respectivement, ce qui suggère la formation par ces composés de micelles sphériques.

Toutefois, par examen de la taille des agrégats obtenus par diffusion dynamique de la lumière (DLS), il a été constaté que le rayon hydrodynamique des objets observés (15-130 nm) est beaucoup plus grand que le rayon qui peut être prédit en fonction de la valeur du facteur d'Israelachvili. On a obtenu des unités de taille hydrodynamique 40 ± 10 nm pour l'acide 1-hexadécyl-3-pyridineboronique et 200 ± 50 nm pour l'acide 1-dodécyl-3-pyridineboronique.

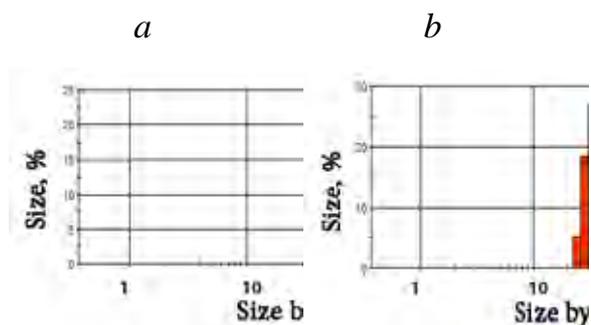


Figure 6. Distribution de taille des particules, avec le nombre moyen d'unités de composés **IIC-Tf** (a) et **IId-Tf** (b) à une concentration équivalent de $5 \cdot \text{CAC}$.

Les dimensions obtenues sont sensiblement plus élevée que typiques pour des micelles de tensioactifs. De cela, il a été conclu de l'existence dans la solution des agrégats d'ordre plus élevé, probablement des vésicules.

L'hypothèse de la formation de vésicules a été confirmée par la méthode directe. Des échantillons de solutions des composés **IIC-Tf** et **IId-Tf** à des concentrations équivalentes 5 CAC ont été examinés par microscopie électronique à transmission (TEM), ce qui a clairement montré la présence de vésicules, leur caractéristiques pour eux, ayant été observés par une coloration négative à l'acétate d'uranyle (Figure). Les unités de taille définies par les deux méthodes sont identiques [9].

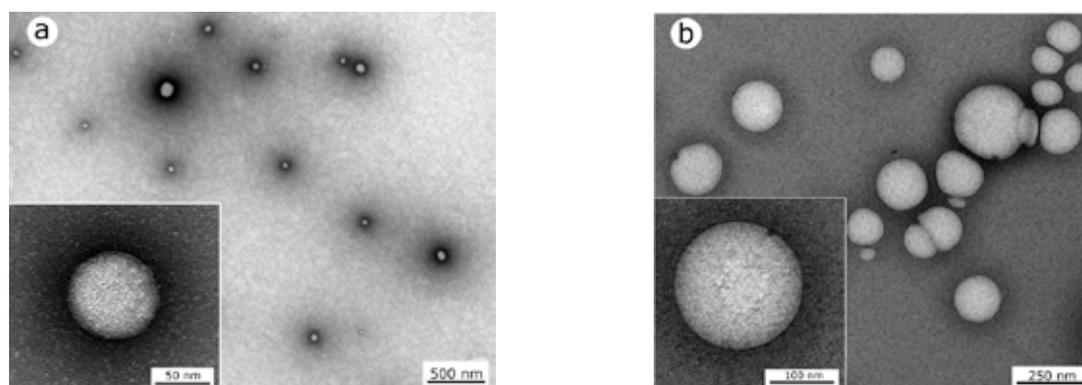


Figure 7. TEM photos de **IIC-Tf** et **IId-Tf** à des concentrations équivalentes 5 CAC

(l'agent de contraste: l'acétate d'uranyle)

La différence significative, observée expérimentalement à propos de la taille globale et l'attendu de calcul théorique du facteur d'Israelachvili indiquent que le système a une interaction supplémentaire, déterminée par la nature de l'unité. Ce facteur peut être la formation de produits de condensation linéaires ou cycliques, des acides boroniques et la formation de liaisons hydrogène entre les fragments de l'acide boronique, ce qui conduit à un changement de facteur d'emballage et la formation d'une bicouche.

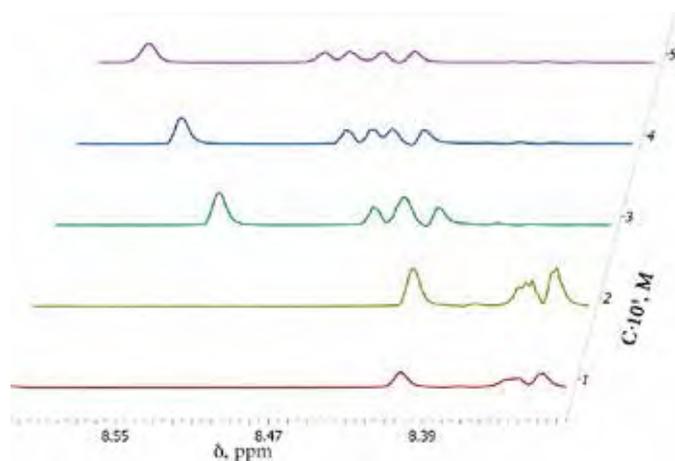


Figure 8. Décalage des signaux RMN ^1H des protons aromatiques de concentration croissante **IIc-Tf**.

Des propriétés supplémentaires de solution vésiculaire ont été étudiés en utilisant des sondes solvatochromes – MO et la bétaine de Reichardt, ce qui a montré le plus fort caractère hydrophobe de ces unités par rapport à celui attendu des micelles sphériques, en accord avec les données de la littérature sur les propriétés des vésicules. Le même effet a été observé lors de l'étude des solutions à des concentrations $0.5 \cdot \text{CAC} - 5 \cdot \text{CAC}$ en utilisant la RMN ^1H de haute définition (Figure 8).

Acide 1-alkyl-3-pyridineboronique comme activateur du peroxyde d'hydrogène pour l'oxydation douce de composés organiques du soufre.

L'acide boronique peut agir comme un activateur du peroxyde d'hydrogène. Cette propriété est utilisée pour l'oxydation douce et propre de composés organiques contenant du soufre tels que les pesticides et les agents chimiques de

guerre [10]. Cependant, il n'existe aucune information dans la littérature sur l'utilisation des acides boroniques hétérocycliques à cette fin en raison de leur faible stabilité en présence de H_2O_2 .

La possibilité théorique de l'utilisation de sels des acides 3-pyridineboroniques a été étudiée dans l'exemple **IIa-Tf** en présence de peroxyde d'hydrogène à différents pH (Figure 9).

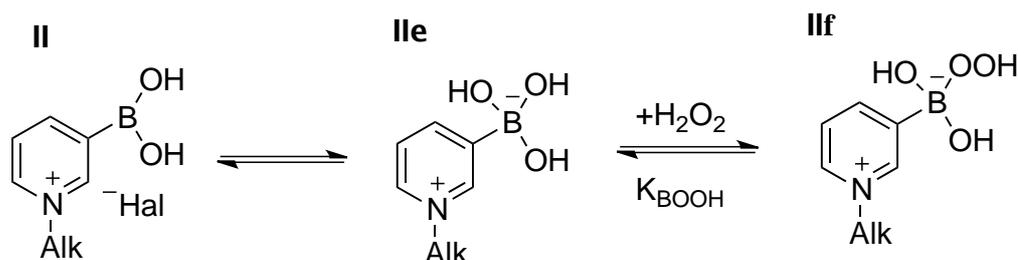


Figure 9. Schéma des équilibres du composé **II** dans des solutions aqueuses en présence de peroxyde d'hydrogène dans les conditions de l'essai (H_2O , pH=10)

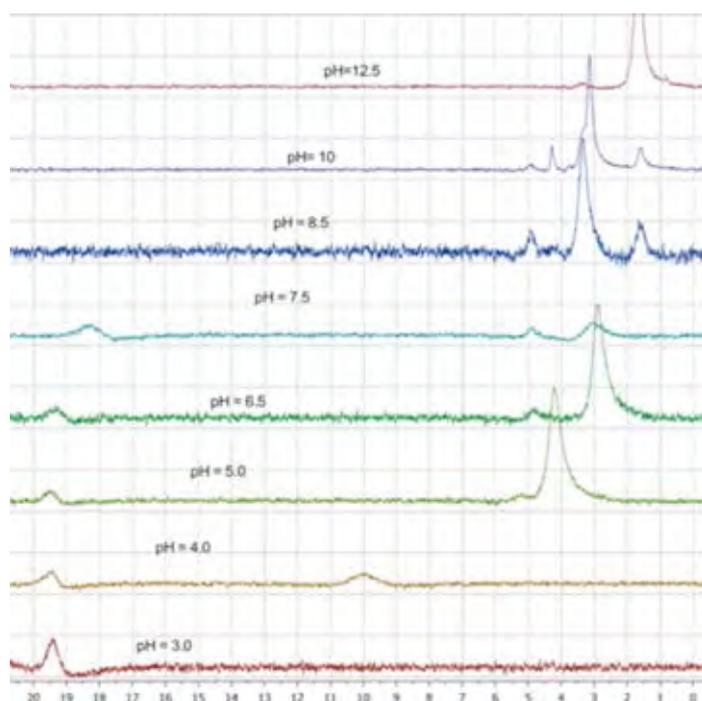


Figure 10. RMN ^{11}B **IIa-Tf** (0,02 M),

H_2O_2 (0,2 M) pH=3..13

On a démontré que lorsque $3 < pH < 8$ avec un excès de peroxyde d'hydrogène le composé **II** n'est pas stable et subit la déboronisation lente pour former la 1-alkyl-3-hydroxypyridine. En même temps, même à $pH > 8,0$, le composé **IIa-Tf** est stable pendant une longue période (plus de 72 heures). À un $pH = 10$ on observe deux pics du spectre ^{11}B RMN qui, sur la base d'une comparaison avec

un acide boronique dans les mêmes conditions[11], ont été clairement corrélés : 1) le matériau de départ sous la forme hybride sp^3 **IIe** ; 2) l'acide monoperoxyboronique **IIIf**. Basé sur une série de spectres ^{11}B à $pH = 8 \dots 13$ on a calculé la

constante d'équilibre pour la transition de **IIe** vers **IIIf** ($K_{\text{BOOH}}=16 \text{ M}^{-1}$) et on observe les concentrations existantes dans la solution des cet composés (Figure 10).

Le système d'oxydation douce contenant 0.02 M **IIa-Tf** et 0.2 M H_2O_2 a été utilisé pour l'oxydation du sulfure de diéthyle. Comme schéma cinétique on a utilisé le modèle de la Figure 11 [12]. On a alors déterminé la constante de vitesse du second ordre d'oxydation du du sulfure de diéthyle par 1-méthyl-3-mono peroxoboronique pyridinium triflate, égale à $0.63 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$.

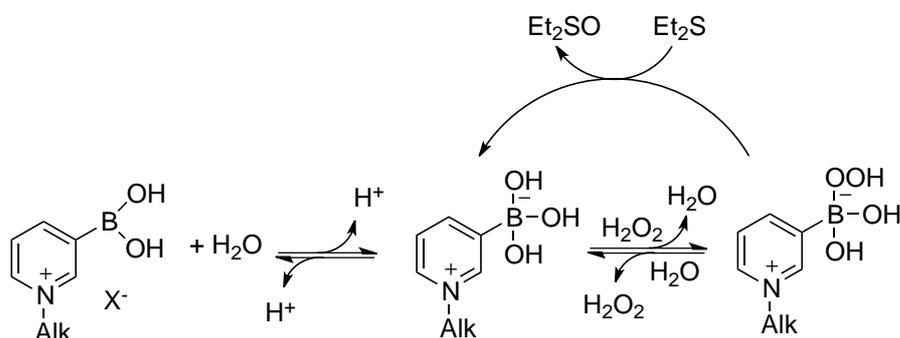


Figure 11. Schéma d'oxydation du sulfure de diéthyle par le composé **IIa-Tf** en présence de peroxyde d'hydrogène.

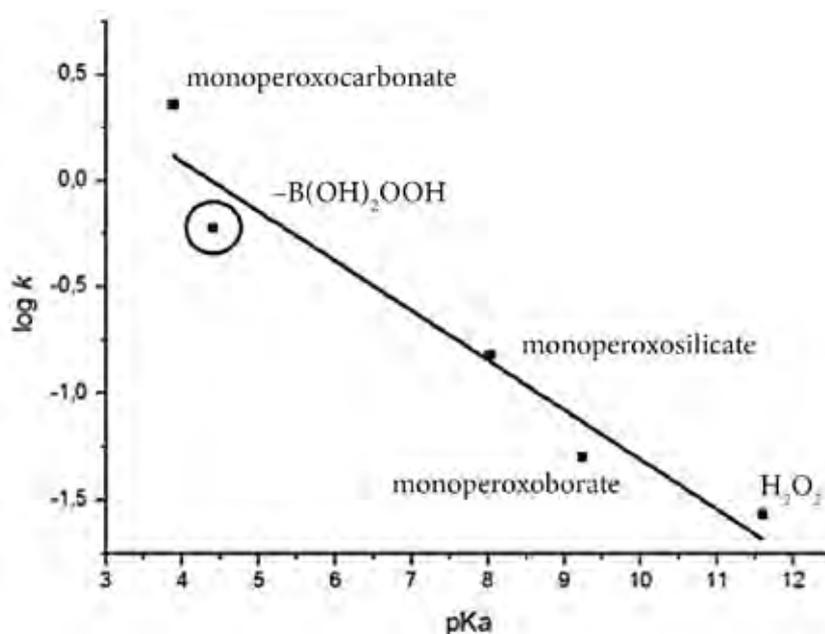


Figure 12. Dépendance de l'Brønsted pour l'oxydation du sulfure de diéthyle .

La constante de vitesse résultant de ce procédé est suffisamment élevée. Ainsi, conformément au pKa du composé **IIa-Tf**, le point correspondant à sa réactivité avec une petite fonction d'écart tombe sur la dépendance de l'équilibre de

Brønsted pour l'oxydation du sulfure de diéthyle par des acides monoperoxo inorganiques (Figure 12). En outre, la réactivité de 1-méthyl-3-péroxyde boronique de pyridinium est significativement supérieure au monoperoxoborate et seulement légèrement inférieur au monoperoxocarbonate. Il peut donc agir comme agent oxydant efficace dans des conditions douces ($\text{pH} \geq 8$), ce qui permet de l'utiliser comme une composante des systèmes d'oxydation nucléophiles universelles [1].

Des catalyseurs nucléophiles à base d'acide 3-pyridineboronique.

3-PBA et ses dérivés peuvent réagir pour la formation des liaisons C–C, en particulier, dans la réaction de Suzuki–Miyaura [13], ce qui en fait un précurseur universel pour obtention de divers agents tensioactifs fonctionnalisés. En particulier, les dérivés de 3-PBA ont été utilisés pour obtenir des dérivés acétylés et de trifluoroacétylés et pour poursuivre leur conversion en oximes. On a alors étudié la possibilité de leur utilisation comme catalyseurs dans la réaction de clivage nucléophile de substances toxiques organiques [14].

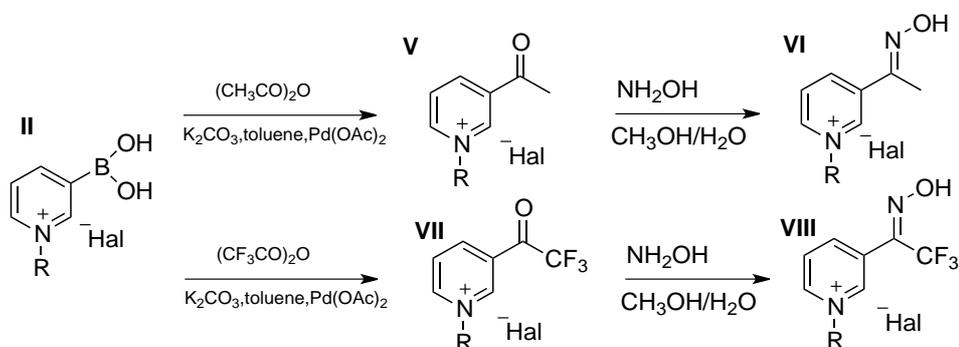


Figure 13. Le schéma de transformation en dérivé de l'acide 3-pyridineboronique

Il est connu que les *gem*-diol, dérivés de composés carbonylés, sont capables d'ionisation dans des conditions alcalines, en devenant des nucléophiles de haut niveau (Figure 13). Les études de Menger [15] (Figure 14) montrent que ces composés sont capables d'agir en tant que catalyseurs pour le clivage des composés organophosphorés en particulier des agents de guerre chimique et des pesticides. Étant donné que ces composés forment des agrégats micellaires, ils peuvent être

considérés comme des modèles d'enzymes. Dans l'hypothèse où les composés **V** et **VII** forment des *gem*-diols avec des pK_a relativement faibles, ils pourraient agir comme catalyseurs nucléophiles [16].

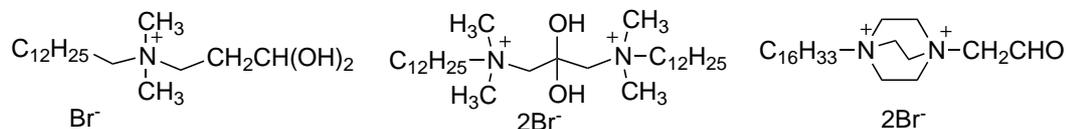


Figure 14. Exemples de catalyseurs de Menger.

Cependant, il a été constaté que le composé **V** se dégrade à un $pH > 13$ avec la formation d'un solide gommeux brun foncé. L'hydratation de la cétone en *gem*-diol et le pK_a de l'alcoolate correspondant n'ont pas été trouvés dans le domaine étudié. En même temps, on a trouvé que les composés **VII** existent en solution aqueuse complètement sous forme de *gem*-diol, mais que ces composés étaient également instables à pH supérieur à 9. Il est noté que dès le début il y a formation

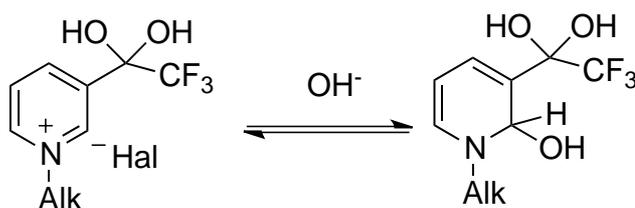


Figure 15. Schéma de formation du produit de l'attaque de l'ion hydroxyle sur le composé **VII**

réversible d'un précipité blanc, insoluble dans les solvants polaires qui, à un pH plus élevé, est transformé en une résine brun foncé. Le produit intermédiaire de dégradation a été isolé et son spectre infrarouge a été enregistré. Un certain nombre de structures, d'un tel produit ont été proposées et leurs spectres IR ont été calculés (6-311+*). Avec ces spectres on a obtenu la corrélation des pics et la structure du produit résultant a été résolue. Ainsi, le *gem*-diol est sensible à une attaque nucléophile au niveau de la position 2 du cycle pyridine, ce qui conduit à la fixation de l'ion hydroxyle. Les résultats obtenus ne permettent pas d'utiliser les composés **V** et **VII** en tant que catalyseurs du transfert du groupe acyle. Les points de constantes de vitesse obtenus pour la dégradation de *p*-nitrophenyl acétate (PNPA) en présence de ces composés ne diffèrent pas de celles de l'hydrolyse alcaline.

Une modification ultérieure de structures a été exécutée ainsi leur transformation en oximes **VI** et **VIII**. Les ions oximates sont des α -nucléophiles organiques typiques et peuvent servir d'accepteurs efficaces du groupe acyle. Le composé **VIIIa-Tf** est l'un des ions oximates de base avec des valeurs de plus bas (valeur de pKa de 7.3). La cinétique de l'interaction des **VIIIa-Tf** avec le substrat modèle PNPA a été étudiée et un schéma cinétique du processus été proposé. Les constantes de vitesse des étapes élémentaires ont été mesurées.

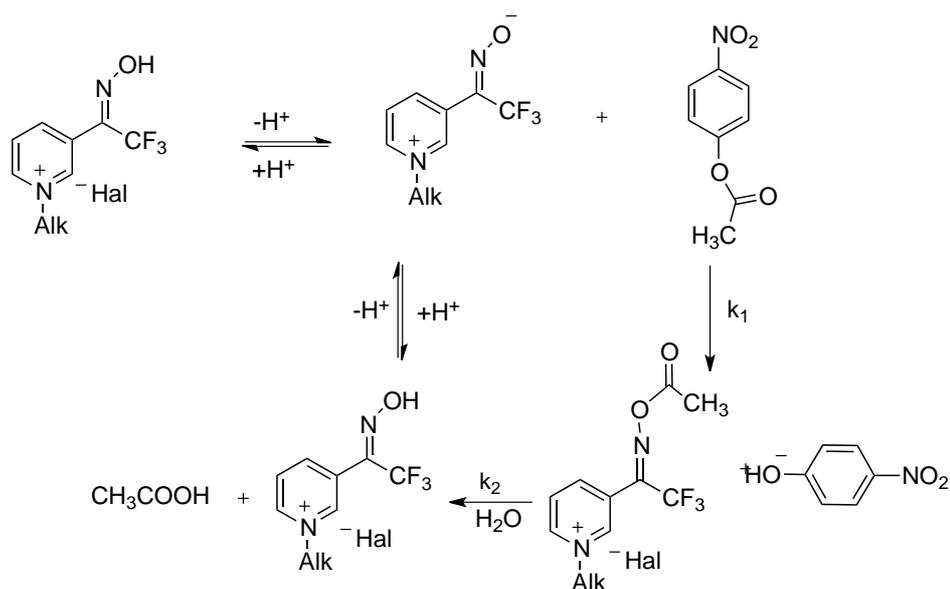


Figure 16. Schéma d'interaction de **VII** et **PNPA**.

L'expérimentation a montré que le composé **VIIIa-Tf** accélère l'hydrolyse de **PNPA**, la constante de vitesse de ce processus du second ordre chute à la dépendance de Brønsted [17]. L'expérimentation en présence d'un excès de **PNPA** a montré que la vitesse de la réaction d'hydrolyse et celle de la formation de l'oxime acylé sont proches ($k_2 \approx k_1$).

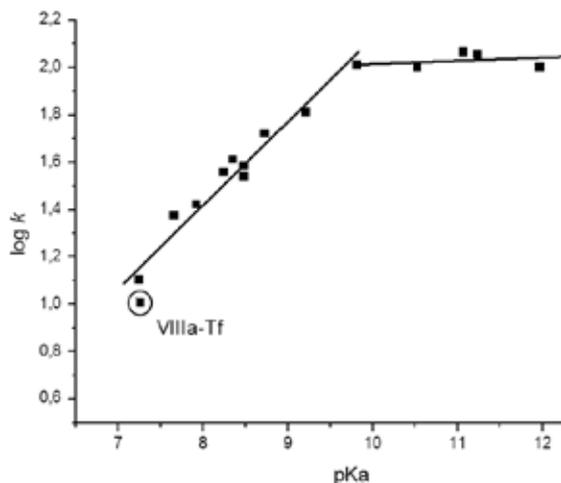


Figure 17. Dépendance de Brønsted pour les oximates.

Ainsi, le composé **VIII** peut être catalyseur efficace de transfert de nucléophile et peut être utilisé dans des systèmes douce oxydative-nucléophiliques et nucléophiliques pour la décomposition des substances toxiques du substrat [18].

Étude de la liaison de polyols avec les triflates de 1-alkyl-3- boronique de pyridinium.

Des acides boroniques peuvent se lier de manière réversible avec un encombrement polyols appropriés. Les vésicules formées des composés **IIc,d-Tf** sont des modèles de membranes de cellules avec une concentration élevée « locale » de groupes fonctionnels susceptibles de modifier les propriétés chimiques et physiques à la fois du récepteur et du substrat lui-même en cas de liaison (Figure 18).

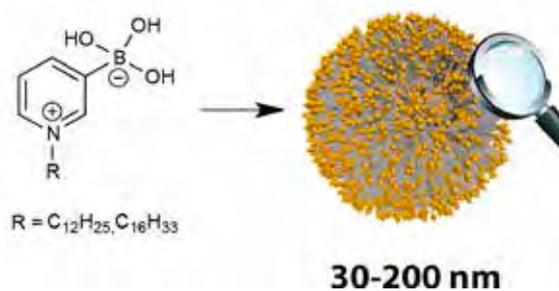


Figure 18. Modèle d'interaction des vésicules formées des composés

IIc,d-Tf avec des polyols.

Pour étudier ce processus on a sélectionné le diol modèle : un colorant fluorescent l'Alizarine Red C (ARS). Il est bien connu que le transfert de proton d'un groupe diol ARS dans la molécule à un groupe céto dans l'état excité conduit à une extinction de fluorescence. Ainsi, ARS permet d'enquêter sur l'affinité des acides boroniques de polyols en général, et leur utilisation dans le système ternaire « acide boronique–ARS–polyol » pour examiner les constantes de liaison d'acide

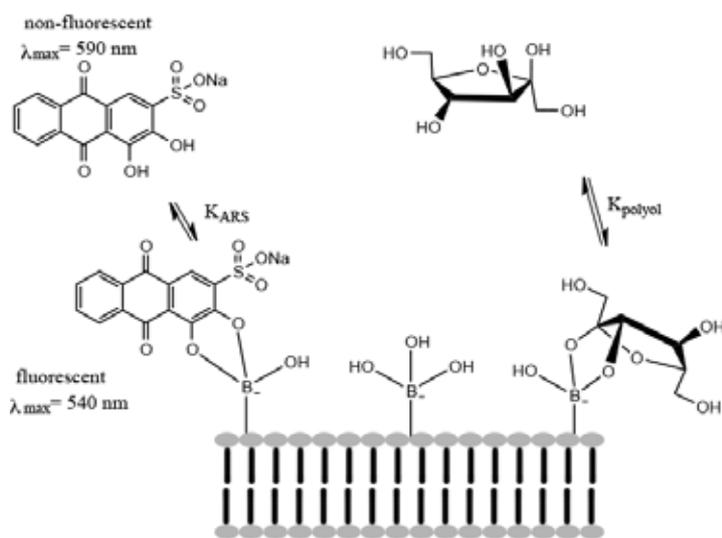


Figure 19. Système à trois composants utilisé pour étudier la liaison des polyols par des triflates de 1-alkyl-3- boronique de pyridinium.

borique avec des polyols par liaison compétitive (Figure 19) [19].

Un modèle mathématique de ce système est basé sur une analyse de l'ensemble qui est dans l'équilibre de la solution. Les équations qui en résultent pour le système à deux composants (1) et un système à trois composants ont été décidées sur la base de

titration spectrophotométrique et la fluorescence et la méthode des approximations successives [20].

$$A = \left\{ \epsilon_G b + \frac{\epsilon_{HG} b K [H]_t}{1 + 0,5 \left\{ -(1 - K[G]_t + K[H]_t) + \sqrt{(1 - K[G]_t + K[H]_t)^2 + 4K[G]_t} \right\}} \right\} \times \frac{-(1 - K[G]_t + K[H]_t) + \sqrt{(1 - K[G]_t + K[H]_t)^2 + 4K[G]_t}}{2K} \quad (1)$$

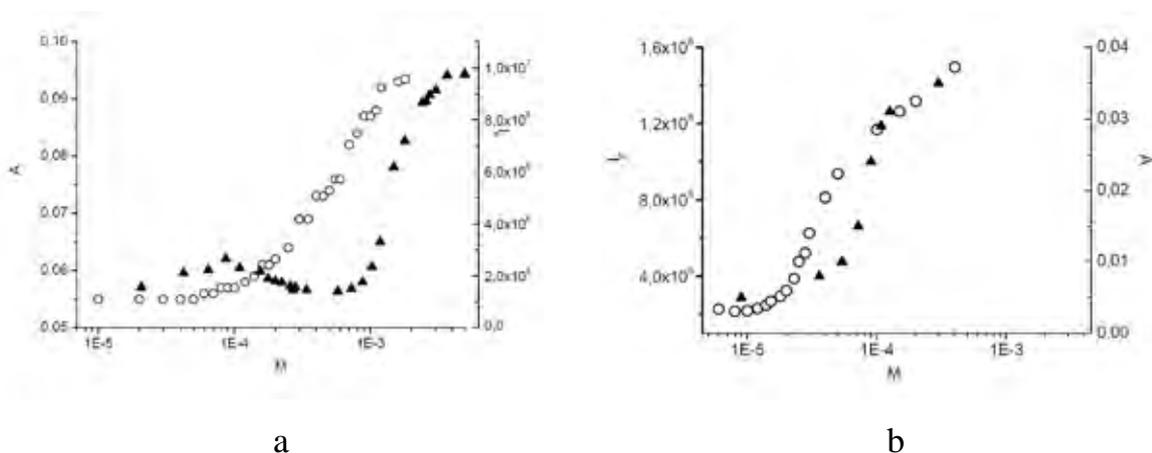


Figure 20. Détermination des constantes de liaison **IIc-Tf** (a) et **IIc-Tf** (b) avec les méthodes ARS de spectroscopie UV et la fluorométrie.

On a trouvé les constantes de liaison suivantes pour un système à deux composants « acide boronique – ARS ».

Table 5. Constantes de liaison des composés **II (a, c, d)-Tf** avec ARS

La spectroscopie	K_{ARS} (IIa-Tf), M^{-1}	K_{ARS} (IIc-Tf), M^{-1}	K_{ARS} (IIc-Tf), M^{-1}
UV-Vis	850 ± 30	810 ± 30	10100 ± 400
Fluorescence	770 ± 20	625 ± 20	11000 ± 500

La liaison de fructose et de glucose avec des vésicules fonctionnalisés **IIc-Tf** et **IIc-Tf** a été étudiée. Les constantes de liaison observées sont présentées dans la Table ci-dessous selon la CAC relative.

Table 6. Constantes de liaison des composé **IIc-Tf** avec le fructose et le glucose

$C[\mathbf{IIc-Tf}] / CAC [\mathbf{IIc-Tf}]$	K_{polyol} (d- fructose)	K_{polyol} (d- glucose)
1	40 ± 5	5 ± 1

2	35±5	5±1
3	29±4	5±1
4	20±3	6±1
5	10±3	6±1

La constante de liaison observée avec le fructose est relativement faible, même au point de CAC : elle diminue progressivement avec l'augmentation de la concentration **IIC-Tf**. Dans le même temps, la constante observée de la liaison du glucose ne varie pas avec la concentration et coïncide numériquement à celle des solutions aqueuses d'autres capteurs boroniques. Ceci est indicatif du fait que le régime réel du processus est plus difficile que celui, présenté dans la Figure 19. La constante de liaison du fructose avec les vésicules **IId-Tf** est constante et égale à $25 \pm 5 \text{ M}^{-1}$ dans le domaine de la réduction des concentrations de $2 < C[\text{IId-Tf}] / \text{CAC}[\text{IId-Tf}] < 10$.

Malgré les constantes de liaison apparente relativement faibles l'application potentielle du système de capteur est large. La Figure 21 montre l'extinction de la fluorescence lorsqu'il est administré avec un monosaccharide approprié dans le système « **IIC,d-Tf – ARS** » [9].

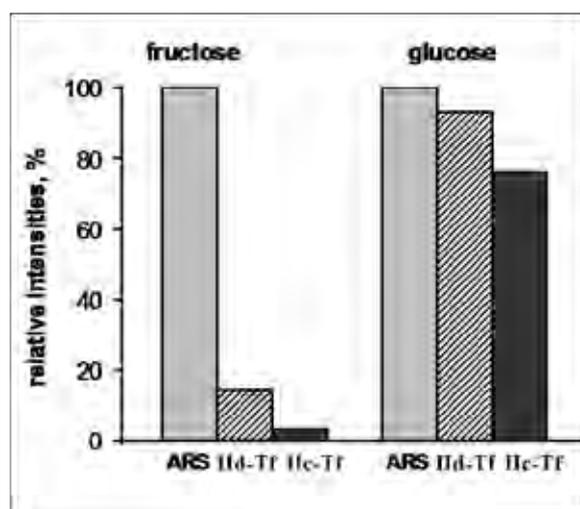


Figure 21. Changement de fluorescence ARS en présence de **IId-Tf** lors de l'administration de monosaccharide (0.02 M)

L'avantage de ces nouvelles vésicules fonctionnalisées est évident par rapport aux vésicules non fonctionnalisées [21], étudiées précédemment, démontrant la variation de fluorescence inférieure à 3% dans les mêmes conditions. Le système proposé dans les mêmes conditions montre une diminution de l'intensité de fluorescence de 20%, et la teneur en fructose dans le cas où cette valeur est de 94%. Cette différence est due au fait que l'acide borique doit être solubilisé dans les micelles ou les vésicules, présentant ainsi une activité sensorielle. Dans les systèmes décrits précédemment l'acide boronique est solubilisé dans des nanoagrégats seulement partiellement, tandis qu'avec le système contenant **IIc**, **d-Tf** une concentration « locale » des fragments fonctionnels boroniques est possible, même à une concentration, égale à la CAC.

La liaison des monosaccharides a ses propres caractéristiques. Comme il est connu dans la littérature, la constante de liaison du fructose est toujours plus élevée que celle de glucose. La courte longueur de liaison –B–O– exige que les groupes hydroxy monosaccharidiques soient localement proches : sont optimales à cet égard les groupes furanoses pentacycliques. Le glucose en solution aqueuse existe de préférence sous la forme pyranose, alors que le fructose dans l'eau est représenté par la forme de furanose à 22%, ce qui facilite son couplage. Le système proposé est un système de capteur universel qui relie les monosaccharides qui sont à la fois hexoses et pentoses.

Structures supramoléculaires à base d'acide pyridine-3-boronique et leur modification.

Le 3-PBA peut servir de base pour la création des réseaux organiques covalents (covalent organic frameworks – COF) et des structures supramoléculaires poreuses. Le boroxin **IX** de l'acide 3-pyridineboronique obtenue par distillation azéotropique de l'eau dans de toluène existe dans en l'équilibre dynamique avec ses dérivés supramoléculaires **X** (Figure 22). Cet équilibre est contrôlé par la polarité du solvant et la capacité du solvant à former des liaisons

hydrogène donc par conséquent, de perturber les liaisons de coordination N->B [22].

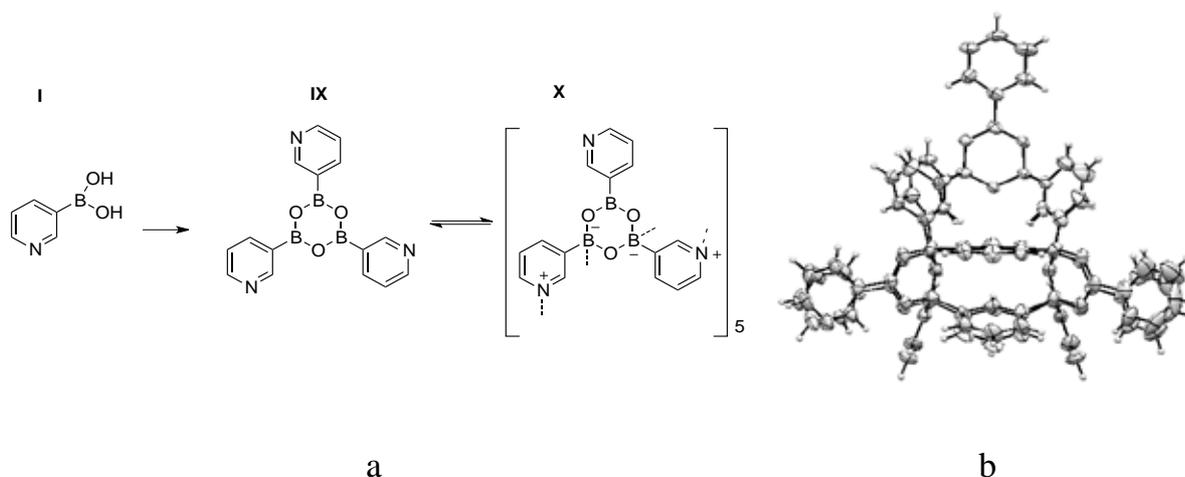


Figure 22. a) Schéma de formation de pentadécamère supramoléculaire ; b) La structure confirmée par diffraction aux rayons X

La stabilité des agrégats supramoléculaires **X** a été confirmée par RMN des protons dans le DMSO à des températures de 35-90°C, ce qui a coïncidé avec les spectres mesurés à 23°C. Les données de l'analyse par diffraction des rayons X montrent que 10 des 15 résidus de pyridine participent à la formation de cage pentadécamère **X**. Dans le même temps, 5 atomes d'azote des fragments de pyridine de 15 ne sont pas impliqués dans la fabrication de la cage et sont accessibles encombrements.

Cette caractéristique a été utilisée dans le but de réactions d'alkylation, en variant le solvant et l'agent alkylant. Lors de l'utilisation de solvants polaires (CH₃OH) il y avait une alkylation complète de toute l'azote des pyridine boroxines **IX** et on a obtenu une série de triiodures de dérivés de 2,4,6-tris(1-alkylpyridinium-3-yl) boroxine **XI**.

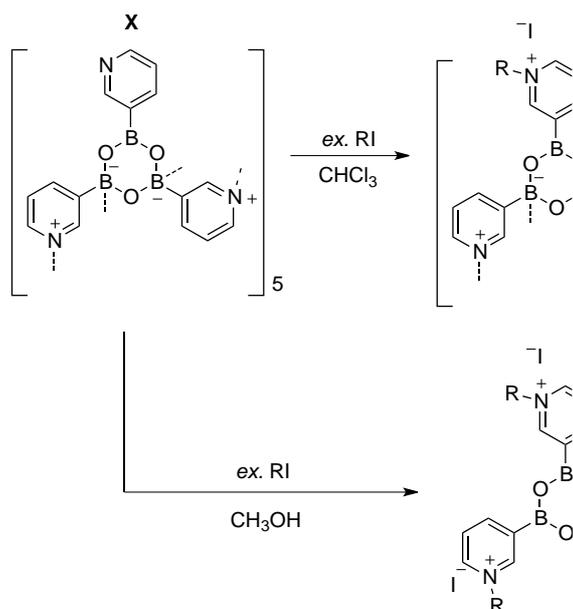


Figure 23. Schéma des modifications ultérieures de pentadécamère **X**

On a proposé et mis en œuvre une approche pour obtenir les composés précurseurs de créer COF. Lors de l'utilisation d'un agent d'alkylation avec deux centres réactifs dans des solvants non polaires se passe la formation de composés du type **XIII**, représentant un dimère de boroxines **IX**, dans lequel les monomères sont liés d'écartement de longueur variable [23].

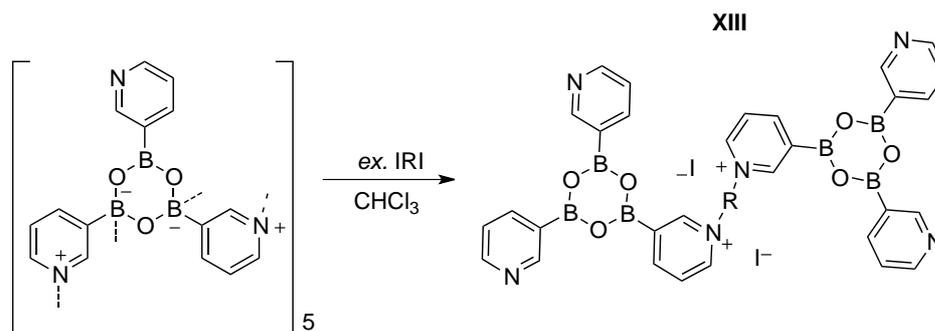


Figure 24. Le schéma d'obtention des dimères **XIII** de pentadécamère **X**.

CONCLUSIONS

1. On a élaboré une approche simple, efficace et fondée sur la science de la création de systèmes moléculaires organisés fonctionnalisés ayant des propriétés

désirées, basées sur l'utilisation de l'acide 3-pyridineboronique comme matière première universelle.

2. On a élaboré les techniques d'obtention d'une série de sels 1-alkyl-3-pyridineboronique, satisfaisant aux exigences de la « chimie verte » qui sont fondés sur l'utilisation de la procédure d'activation micro-ondes en l'absence de solvant.

3. On a caractérisé des propriétés colloïdales, caractérisés de sels amphiphiles de 1-alkyl-3-pyridineboronique, montré que les modèles de changement dans la concentration critique d'agrégation suivent une série de Hofmeister.

4. On a démontré que dans les solutions du triflate 1-alkyl-3-pyridineboronique on observe la formation spontanée de vésicules. La taille des agrégats résultantes 100-200 nm (1-dodécyle-3-pyridineboronique triflate) et 20-40 nm (1-hexadécyle-3-pyridineboronique triflate). On a proposé une explication de la nature anormale de la taille des agrégats en fonction de la longueur du substituant alkyle, sur la base de l'hypothèse de la formation d'équilibre des éthers des acides boroniques.

5. On a déterminé les conditions de formation de solutions aqueuses de peroxyde d'hydrogène en présence d'un niveau stable de sels des peroxyacides 1-alkyl-3-pyridineboronique ($\text{pH} > 9.0$).

6. On a élevé une réactivité élevée de 1-méthyl-3-peroksoboronil pyridinium de triflate dans la réaction d'oxydation du sulfure de diéthyle ($k_{\text{ROOH}} = 0.63 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), qui permet d'offrir des sels 1-alkyl-3-boronil pyridinium en tant qu'activateurs de systèmes de peroxyde d'hydrogène pour l'oxydation des substances toxiques – des sulfures organiques – dans des conditions « douces ».

7. On a déterminé la capacité des oximes 1-alkyl-trifluoroacétyle de pyridinium comme catalyseur dans des réactions de clivage d'acétate de 4-nitrophényl. Des systèmes analogues, basés sur *gem*-diols synthétisés ne possèdent pas l'activité catalytique dans la réaction.

8. On a déterminé des caractéristiques de liaison des polyols (d-glucose, d-fructose, d'alizarine rouge C) avec des vésicules de triflates 1-alkyl-3-pyridineboronique, dont l'analyse nous permet de recommander les systèmes

étudiés basés sur ces systèmes de capteurs biomimétiques pour la détection des polyols biologiquement importants.

9. On a étudié le processus d'auto-association de l'acide 3-pyridineboronique pour former une structure de cavité supramoléculaire et les méthodes proposées pour son alkylation sélective et des modifications ultérieures.

Références bibliographiques

[1] *Popov A.F.* Design of green microorganized systems for decontamination of ecotoxicants // *Pure and Applied Chemistry*. – vol. 80. – 2008. – pp. 1381–1397.

[2] *Matondo H. Baboulène M. Rico-Lattes I.* Synthesis of novel amphiphilic pyridinylboronic acids // *Applied Organometallic Chemistry*. – vol. 17. – 2003. – pp. 239–243.

[3] *Hall D.G.* Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine // *John Wiley & Sons*, 2005.

[4] *Karpichev Y. Matondo H. Kapitanov I. Savsunenko O. Vedrenne M. Poinso V. Rico-Lattes I. Lattes A.* Preparation of a series of N-alkyl-3-boronopyridinium halides and study of their stability in the presence of hydrogen peroxide // *Central European Journal of Chemistry*. – vol. 10. – Feb. 2012. – pp. 1059–1065.

[5] *Leadbeater N.E. Williams V.A. Barnard T.M. Collins M.J.* Open-Vessel Microwave-Promoted Suzuki Reactions Using Low Levels of Palladium Catalyst: Optimization and Scale-Up // *Organic Process Research & Development*. – vol. 10. – Jul. 2006. – pp. 833–837.

[6] *Savsunenko O. Matondo H. Karpichev Y. Poinso V. Popov A. Rico-Lattes I. Lattes A.* Simple and Efficient Synthesis and Surfactant Properties of N-Alkyl-3-Boronopyridinium Acid Triflates // *Journal of Surfactants and Detergents*. – vol. 15. – Nov. 2011. – pp. 345–350.

[7] *Manet S. Karpichev Y. Bassani D. Kiagus-Ahmad R. Oda R.* Counteranion Effect on Micellization of Cationic Gemini Surfactants 14-2-14: Hofmeister and Other Counterions // *Langmuir*. – vol. 26. – Jul. 2010. – pp. 10645–10656.

[8] *Israelachvili J.N.* Intermolecular and Surface Forces, Third Edition: Revised Third Edition // *Academic Press*, 2011.

[9] *Savsunenko O. Matondo H. Franceschi-Messant S. Perez E. Popov A.F. Rico-Lattes I. Lattes A. Karpichev Y.* Functionalized Vesicles Based on Amphiphilic Boronic Acids: A System for Recognizing Biologically Important Polyols // *Langmuir*. – Feb. 2013.

[10] *Davies D.M. Deary M.E. Quill K. Smith R.A.* Borate-catalyzed reactions of hydrogen peroxide: kinetics and mechanism of the oxidation of

organic sulfides by peroxoborates // *Chemistry* (Weinheim an der Bergstrasse, Germany). – vol. 11. – Jun. 2005. – pp. 3552–3558.

[11] *Pizer R. Tihal C.* Peroxoborates. Interaction of boric acid and hydrogen peroxide in aqueous solution // *Inorganic Chemistry*. – vol. 26. – Oct. 1987. – pp. 3639–3642.

[12] *Lobachev V.L. Dyatlenko L.M. Zimtseva G.P.* Kinetics of the oxidation of diethyl sulfide by hydrogen peroxide and peroxyborates in water–alcohol solutions // *Theoretical and Experimental Chemistry*. – vol. 48. – Jul. 2012. – pp. 182–188.

[13] *Miyaura N. Suzuki A.* Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds // *Chemical reviews*. – vol. 95. – 1995. – pp. 2457–2483.

[14] *Kapitanov I.V. Belousova I.A. Turovskaya M.K. Karpichev E.A. Prokop'eva T.M. Popov A.F.* Reactivity of micellar systems based on supernucleophilic functional surfactants in processes of acyl group transfer // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – vol. 48. – May. 2012. – pp. 651–662.

[15] *F. M. Menger, L.G.White.* A protease mimic with turnover capabilities // 2002.

[16] *Mariana Viorica Bogatian V.C.* Pyridinium chlorides equipped with long chains as amphiphiles for potential nonviral gene delivery // *ARKIVOC*. – vol. 2005.

[17] *Popov A.F. Savelova V.A.* Modern approaches to the construction of highly efficient nucleophilic systems // *Theoretical and Experimental Chemistry*. – vol. 35. – Jan. 1999. – pp. 1–17.

[18] *Savsunenko O. Karpichev Y. Kapitanov I.* Reactivity of 1-alkyl-1-(hydroxyiminomethyl)pyridinium halides and hydrated carbonyl compounds in the cleavage of PNPA // *Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія*. – vol. 2. – pp. 112–118.

[19] *Springsteen G. Wang B.* Alizarin Red S. as a general optical reporter for studying the binding of boronic acids with carbohydrates // *Chemical Communications*. – 2001. – pp. 1608–1609.

[20] *Hargrove A.E. Zhong Z. Sessler J.L. Anslyn E.V.* Algorithms for the determination of binding constants and enantiomeric excess in complex host: guest equilibria using optical measurements // *New journal of chemistry = Nouveau journal de chimie*. – vol. 34. – 2010. – pp. 348–354.

[21] *Wang Q. Li G. Xiao W. Qi H. Li G.* Glucose-responsive vesicular sensor based on boronic acid–glucose recognition in the ARS/PBA/DBBTAB covesicles // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – vol. 119. – Dec. 2006. – pp. 695–700.

[22] *Salazar-Mendoza D. Guerrero-Alvarez J. Höpfl H.* 3-Pyridineboronic acid → boroxine → pentadecanuclear boron cage → 3D molecular network: a sequence based on two levels of self-complementary self-assembly // *Chemical Communications*. – Dec. 2008. – pp. 6543–6545.

[23] *Savsunenko O. Shirokorodova Y. Karpichev Y. Popov A. Matondo H. Rico-Lattes I. Lattes A.* Alkylation of self-assembling complexes based on pyridine-3-boronic acid // *Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна*

технологія. – vol. 1. – pp. 119–127.

Liste des travaux

1. Preparation of a series of N-alkyl-3-boronopyridinium halides and study of their stability in the presence of hydrogen peroxide [Text] / Ye. Karpichev, H. Matondo, I. Kapitanov, O. Savsunenko, M. Vedrenne, V. Poinso, I. Rico-Lattes, A. Lattes // *Central European Journal of Chemistry* – 2012. – Vol. 10, № 4 – P. 1059 – 1065.
2. Simple and Efficient Synthesis and Surfactant Properties of N-Alkyl-3-Boronopyridinium Acid Triflates [Text] / O. Savsunenko, H. Matondo, Ye. Karpichev, V. Poinso, A. Popov, I. Rico-Lattes, A. Lattes // *J. Surfact. Deterg.* – 2012. – Vol. 15 – P. 345 – 350
3. Functionalized vesicles based on amphiphilic boronic acids: a system for recognizing biologically important polyols / O. Savsunenko, H. Matondo, S. Franceschi-Messant, E. Perez, A. Popov, I. Rico-Lattes, A. Lattes, Y. Karpichev // *Langmuir* – 2013. – Vol. 29, № 10 – P. 3207-3213
4. Алкилирование самоорганизованных комплексов на основе пиридин-3-бороновой кислоты [Текст] / А.О. Савсуненко, Ю.А. Широкогорова, Е.А. Карпичев, А.Ф.Попов, Ю. Матондо, И. Рико-Латт, А.Латт // *Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія*– 2013. – Вип. 1, № 20 – С. 119-127
5. Реакционная способность 1-алкил-4-(оксиминометил)пиридиний галогенидов и гидратированных карбонильных соединений в реакции расщепления ПНФА [Текст] / А.О. Савсуненко, Е.А. Карпичев, И. В. Капитанов // *Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія*– 2013. – Вип. 2, № 21 – С. 112-118
6. Cleavage of 4-nitrophenyl diethyl phosphonate in micelles of amphiphilic 3-acyl-1-alkylpyridinium salts / O. Savsunenko, Y.A. Karpichev // *Збірка тез доповідей Шостої всеукраїнської конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення»* – Донецьк: ДонНУ, 2011. – С. 78.

7. Green protocol for preparation of a series of stable N-alkyl-3-boronopyridinium salts Micellization and vesicles growth of boronate-functionalized surfactants / *O. Savsunenko*, I. Kapitanov, H. Matondo, Ye. Karpichev, M. Vedrenne, V. Poinsoot, I. Rico-Lattes, A. Lattes // VIth International Chemistry Conference “Toulouse – Kiev”, 31 May – 1 June 2011, Toulouse, France – Toulouse, *Book of abstracts*, 2011 – CO-06. (oral)
8. Micellar turnover catalyst: it is not as simple as it appears / *O. Savsunenko*, H. Matondo, Ye. Karpichev, M. Vedrenne, V. Poinsoot, I. Rico-Lattes, A. Lattes, T. Prokop'eva, I. Belousova // VIth International Chemistry Conference “Toulouse – Kiev”, 31 May – 1 June 2011, Toulouse, France – Toulouse, *Book of abstracts*, 2011 – P104.
9. Micellization and vesicles growth of boronate-functionalized surfactants / *O. Savsunenko*, Y.A. Karpichev, A.F. Popov, H. Matondo, I. Rico-Lattes, A. Lattes // V International Conference “Modern problems of physical chemistry”, Conference proceedings, 2011 – P. 231
10. Реакционная способность систем 1-алкил-4-(оксиминометил)-пиридиний галогенид / гем-диол в процессах расщепления 4-нитрофенилацетата / А.О. Савсуненко, И.В. Капитанов, Е.А. Карпичев // Збірка тез доповідей Шостої всеукраїнської конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» – Донецьк: ДонНУ, 2012. – С. 104.
11. Cleavage of 4-nitrophenyl acetate by turnover catalytic systems based on functionalized pyridinium salts / *O. Savsunenko*, E.A. Karpichev, I. Kapitanov, A.F. Popov, H. Matondo, I. Rico-Lattes, A. Lattes // 6th International conference “Chemistry of Nitrogen containing heterocycles”. – Kharkiv, *Book of abstracts*, 2012 – P163
12. Oxidation of organic sulfides by hydrogen peroxide in the presence of N-methyl-3-boronopyridinium salt / *O. Savsunenko*, E.A. Karpichev, V.L. Lobachev, I. Kapitanov, H. Matondo, I. Rico-Lattes, A. Lattes // 6th International conference “Chemistry of Nitrogen containing heterocycles”. –

Kharkiv, *Book of abstracts*, 2012 – P164

13. Self-assembly of pyridine-3-boronic acid controlled by solvent polarity. X-ray and NMR study. / *O. Savsunenko*, Karpichev E.A., Popov A.F., Matondo H., Rico-Lattes I., Lattes A // 6th International conference “Chemistry of Nitrogen containing heterocycles”. – Kharkiv, *Book of abstracts*, 2012 – P177
14. Molecular recognition of biologically important polyols by organized molecular systems containing 1-alkyl-3-boronopyridinium amphiphiles / *O. Savsunenko*, Karpichev E.A., Popov A.F., Matondo H., Rico-Lattes I., Lattes A // 6th International conference “Chemistry of Nitrogen containing heterocycles”. – Kharkiv, *Book of abstracts*, 2012 – O27
15. 3-Пиридинбороновая кислота как строительный блок для создания супрамолекулярных структур / Широгородова Ю.А., *Савсуненко О.О.*, Карпичев Е.А. // Збірка тез доповідей Сьомої всеукраїнської конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» – Донецьк: ДонНУ, 2013. – С. 106.

Национальная академия наук Украины
Институт физико-органической химии и углехимии
им. Л.М. Литвиненко

на правах рукописи

САВСУНЕНКО АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ

УДК 547.288.4+547.821.2+547.821.3

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПАВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ
НОВЫХ ОРГАНИЗОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ С ЦЕЛЬЮ
УТИЛИЗАЦИИ ЭКОТОКСИКАНТОВ И МОДЕЛИРОВАНИЯ РАБОТЫ
ФЕРМЕНТОВ

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание научной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
Попов Анатолий Федорович
академик НАН Украины
доктор химических наук, профессор

Донецк – 2013

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
РАЗДЕЛ 1. БОРОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПАВ В ХИМИИ ОРГАНИЗОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ (Обзор литературы)	11
1.1 Бороновые кислоты и их роль в органической химии.....	11
1.1.1. Бороновые кислоты в органическом синтезе.....	11
1.1.2. Супрамолекулярные ансамбли бороновых кислот и искусственные рецепторы на их основе.....	12
1.2 Мицеллярно-каталитические системы на основе функционализированных ПАВ	19
1.2.1 Мицеллообразование, везикулообразование и солюбилизация.....	20
1.2.2 Роль солюбилизации в протекании химических взаимодействий в организованных молекулярных системах	24
1.2.3 Функционализированные ПАВ как искусственные модели ферментов и рецепторов.....	26
1.2.4 Функционализированные ПАВ, содержащие α -нуклеофильный фрагмент – высокоэффективные реагенты в процессах переноса ацильной группы	27
1.3 Активация пероксида водорода для селективного окисления органических сульфидов.....	29
РАЗДЕЛ 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	31
2.1 Синтез и очистка исследуемых веществ	31
2.1.1 Синтез бороксина 3-пиридинбороновой кислоты.....	31
2.1.2 Синтез солей 1-алкил-3-боронилпиридиния.....	32
2.1.3 Синтез 1-алкил-3-ацетилпиридиний галогенидов.....	36
2.1.4 Синтез 3-трифторацетилпиридина (реакция Сузуки).....	37
2.1.5 Синтез солей 1-алкил-3-трифторацетилпиридиния	38

2.1.6	Синтез солей 1-алкил-3-трифтороксиминометилпиридиния	39
2.1.7	Синтез трийодид 2,4,6-трис(1-метилпиридиний-3-ил)бороксина.	39
2.1.8	Получение димерных соединений	40
2.2	Динамическое светорассеяние.	40
2.3	Трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия.....	41
2.4	Методы ЯМР-спектроскопии	41
2.5	Масс-спектроскопия.....	41
2.6	Определение критических констант агрегации	42
2.6.1	Кондуктометрический метод.....	42
2.6.2	Тензиометрический метод	44
2.7	Определение констант ионизации	46
2.7.1	Спектрофотометрический метод.	46
2.7.2	Метод с применением ЯМР-спектроскопии	48
2.8	Методика проведения кинетических экспериментов.	48
2.9	Математическая обработка результатов	50
РАЗДЕЛ 3. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЛЕЙ 1-АЛКИЛ-3-БОРОНИЛПИРИДИНИЯ		
52		
3.1	Синтез 1-алкильных производных 3-пиридинбороновой кислоты.	52
3.2	Ионное равновесие в водных растворах бороновых кислот	56
3.3	Влияние структуры функционализированного ПАВ на критическую концентрацию агрегации.....	58
3.4	Везикулообразование амфифильных бороновых кислот.	61
3.5	Супрамолекулярные структуры на основе солей 1-алкил-3-боронилпиридиния.....	72
РАЗДЕЛ 4. ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ПОЛИОЛОВ		
77		
4.1	Физико-химические свойства растворов ARS, бороновых кислот и полиолов.....	77
4.2	Методы расчета константы связывания ARS–бороновая кислота–диол	80

4.2.1	Определение константы связывания ARS-бороновая кислота методом Бенеша-Хильдебранда	80	
4.2.2	Определение константы связывания ARS – бороновая кислота с использованием регрессионного анализа.	81	
4.2.3	Определение константы связывания бороновая кислота – диол в системе ARS – бороновая кислота – диол	84	
4.3	Связывание моносахаридов везикулярной сенсорной системой на основе трифлатов 1-алкил-3-боронилпиридиния.	86	
РАЗДЕЛ 5. Нуклеофильные катализаторы и окислительные системы на основе производных 3-пиридинбороновой кислоты.....			93
5.1	Реакционная способность 1-алкил-4-(оксиминометил)пиридиний галогенидов и гидратированных карбонильных соединений в реакции расщепления ПНФА.....	93	
5.2	Синтез и физико-химические свойства 1-алкил 3-трифторацетилпиридиния и 1-алкил-3-трифтороксиминометилпиридиния	100	
5.3	Окисление диэтилсульфида 1-алкил-3-монопероксоборонилпиридиний трифлатом	110	
ВЫВОДЫ.....			116
ПРИЛОЖЕНИЯ.....			118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....			121

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

3-ПБК – 3-пиридинбороновая кислота

БОВ – боевые отравляющие вещества

ГНБК - 2-(гексадецилокси)-нафтален-6-бороновая кислота

ДА – донорно-акцепторная

ДМБК - 6-(диметиламино)-нафтален-2-бороновая кислота

ДМФ – диметилформамид

ДТАБ – додецилтриметиламмоний бромид

ККА – критическая концентрация агрегации

ККМ – критическая концентрация мицеллообразования

КОК – ковалентный органический каркас

МО – метиловый оранжевый

ОМС – организованные молекулярные системы

ПНФА – 4-нитрофенилацетат

РСА – рентгеноструктурный анализ

ЦТАБ – цетилтриметиламмоний бромид

ARS – ализариновый красный С – ARS

RB – бетаин Райхарда

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Создание и изучение новых организованных молекулярных систем – важное направление современной органической химии. Особенный интерес представляют соединения содержащие функциональную группу бороновой кислоты, способную вступать в реакции образования C–C связей, образовывать циклические структуры (бороксины), связываться с полиолами, образовывать координационные связи N→B. Огромное разнообразие известных органических бороновых кислот нашло применение в разработке новых синтетических путей для создания лекарственных средств, искусственных сенсоров, «умных» систем адресной доставки препаратов.

Организованные молекулярные системы на основе нуклеофильных функциональных ПАВ, активно изучались в отделе исследований нуклеофильных реакций ИнФОРУ НАН Украины на протяжении последних 15 лет. Особый интерес представляет создание функциональных ПАВ путем введения в их структуру новых реакционноспособных фрагментов. Анализ литературных данных выявил недостаточную изученность пиридинбороновых кислот, в частности 3-пиридинбороновой кислоты, обладающей рядом уникальных свойств, а именно – наилучшей растворимостью в воде и самой низкой pK_a в ряду пиридинбороновых кислот. Наличие двух реакционных центров – бороновой кислоты и пиридинового атома азота – предоставляют широкий диапазон для модификации этой структуры с целью создания новых систем для решения различных задач – создания биомиметических сенсоров и систем для разрушения экотоксикантов, ковалентных органических каркасов для хранения газов и оптоэлектроники.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Работа выполнялась в рамках плановой бюджетной темы отдела исследований нуклеофильных реакций ИнФОРУ НАН Украины № ДР 0109U008221 «Наноразмерные супернуклеофильные и окислительно–нуклеофильные системы для расщепления экотоксикантов» и в лаборатории IMRCP – UMR5623

Университетма Поля Сабатье (Тулуза, Франция) на основании действующего соглашения про сотрудничество.

Цель и задачи исследования. Целью данной работы является синтез функционализированных ПАВ для создания новых организованных молекулярных систем с целью утилизации экотоксикантов и моделирования действия ферментов.

Для достижения цели необходимо было решить следующие *задачи*:

- создать простые и удобные синтетические методы для получения N-алкилпроизводных 3-пиридинбороновой кислоты, соответствующие требованиям «зеленой» химии;
- изучить физико-химические свойства полученных соединений;
- исследовать структуру и свойства организованных молекулярных систем на основе новых функционализированных ПАВ;
- изучить способность полученных организованных молекулярных систем выступать в качестве биомиметиков и оценить их эффективность в процессах переноса ацильной группы, окисления органических сульфидов, распознавания полиолов;
- исследовать особенность самоассоциации 3-пиридинбороновой кислоты и возможности дальнейшей модификации полученных супрамолекулярных структур.

Объекты исследования – функциональные ПАВ и организованные молекулярные системы на основе 3-пиридинбороновой кислоты и ее производных

Предмет исследования – синтез; физико-химические и коллоидные свойства; реакционная способность в реакциях переноса ацильной группы и окисления органических сульфидов; связывание с полиолами; супрамолекулярная самоассоциация 3-пиридинбороновой кислоты и ее производных.

Методы исследования – стандартные приемы органического синтеза, тонкослойная хроматография, ^1H , ^{11}B , ^{13}C ЯМР–спектроскопия, ИК–спектроскопия, масс-спектрометрия, УФ-спектроскопия, спектрофлуориметрия, элементный анализ,

рентгеноструктурный анализ, тензиометрия, кондуктометрия, динамическое светорассеяние, квантово-химический анализ.

Научная новизна полученных данных. Предложены методики получения амфифильных бороновых кислот с использованием микроволновой активации в соответствии с требованиями «зеленой» химии. Получены и охарактеризованы новые функционализированные ПАВ на основе 3-пиридинбороновой кислоты.

Впервые обнаружено спонтанное везикулообразование 3-боронилпиридиниевых ПАВ в водных растворах и изучена зависимость свойств везикул от структуры ПАВ.

Впервые на основании данных по изучению водных растворов 1-алкил-3-боронилпиридиниевых солей в присутствии пероксида водорода доказана возможность активации пероксида водорода бороновыми кислотами. Изучена скорость реакции окисления диэтилсульфида 1-метил-3-пероксоборонилпиридиний трифлатом.

Изучен процесс переноса ацетильной группы в мицеллярных системах, содержащих *гем*-диол и системах «оксим/*гем*-диол».

Исследовано взаимодействие организованных молекулярных систем на основе 3-пиридинбороновых кислот с модельными полиолами, выбрана оптимальная математическая модель данного взаимодействия. Рассчитаны константы связывания полиолов с бороновыми кислотами.

Изучен процесс самоассоциации 3-пиридинбороновой кислоты с образованием супрамолекулярной полостной структуры и предложены методики селективного алкилирования образующейся структуры и ее дальнейшей модификации.

Практическое значение полученных результатов. Показана перспективность использования 3-пиридинбороновой кислоты как универсального исходного соединения для создания организованных молекулярных систем с заданными свойствами.

Продемонстрирована возможность использования 1-алкил-3-боролилпиридиниевых солей в качестве основы при создании экологически дружественных систем для окисления органических сульфидов в мягких условиях.

Разработана водорастворимая везикулярная сенсорная система для распознавания биологически важных полиолов (*d*-фруктоза, *d*-глюкоза) на основе 3-боролилпиридиниевых ПАВ и флуоресцентного красителя Ализаринового красного С.

Полученная полостная супрамолекулярная структура может быть использована для создания новых ковалентных органических каркасов.

Личный вклад автора. Основная часть экспериментальной работы, обработка и анализ полученных результатов, формулирование выводов диссертации выполнены лично автором или при его непосредственном участии.

Соавторы. Постановку задач исследования и обсуждение результатов выполнено совместно с научным руководителем акад. НАН Украины Поповым А. Ф. и к.х.н. Карпичевым Е. А., а также проф. Матондо Ю., проф. Латтом А., проф. Ріко-Латт І. (Лаборатория IMRCP–UMR5623 Университета Поля Сабатье, Тулуза, Франция). Планирование эксперимента и обсуждение результатов по окислению диэтилсульфида осуществлено с д.х.н. Лобачевым В.Л. Изучение стабильности бороновых кислот и реакционной способности исследованных систем в реакции переноса ацетильной группы выполнялось с к.х.н. Капитановым И.В. Эксперимент по динамическому светорассеянию и трансмиссионной электронной микроскопии выполнен вместе с През. Э. и Франчески-Мессант С. (Лаборатория IMRCP–UMR5623 Университета Поля Сабатье, Тулуза, Франция). Запись и интерпретация спектров ЯМР выполнена совместно с Ведреном М. (Лаборатория IMRCP–UMR5623 Университета Поля Сабатье, Тулуза, Франция). Масс-спектроскопия выполнена совместно с Пуансо В. (Лаборатория IMRCP–UMR5623 Университета Поля Сабатье, Тулуза, Франция). Эксперимент по рентгеноструктурному анализу выполнен в Университете Поля Сабатье. Эксперимент по алкилированию супрамолекулярных комплексов выполнен совместно с Широководовой Ю.О.

Апробация результатов диссертации. Результаты диссертационной работы догладывались и обговаривались на V, VI и VII Всеукраинских конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Хімічні проблеми сьогодення» (г. Донецк, 2011, 2012, 2013 г), VI International Chemistry Conference “Toulouse – Kiev” (г. Тулуза, 2011 р.), V International Conference “Modern problems of physical chemistry” (г. Донецьк, 2011 р.), VI International conference “Chemistry of Nitrogen containing heterocycles (г. Харків, 2012 р.), Конкурсе научно-исследовательских работ молодых ученых им. Л.М. Литвиненко (г. Донецьк, 2013 р.)

Публикация результатов работы. Результаты работы опубликованы в 5 статьях в профильных научных журналах и тезисах 10 докладов на украинских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов и списка литературы (163 ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов). Общий объем диссертации составляет 135 страниц, включает 17 таблиц, 61 рисунок.

РАЗДЕЛ 1. БОРОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПАВ В ХИМИИ ОРГАНИЗОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Бороновые кислоты и их роль в органической химии

1.1.1. Бороновые кислоты в органическом синтезе

Бороновые кислоты и их эфиры – важные соединения, находящие широкое применение в органической и медицинской химии [1–4]. Использование органических бороновых кислот в синтезе в последние годы особенно усилилось в первую очередь в связи с открытием, изучением и прогрессом в освоении реакции С–С сочетания Сузуки-Мияуры [4] и сходных реакций аллилборонирования [5], сочетания арилбороновых кислот с гетероатомами на медных катализаторах [6], реакции Петасиса [7] и создания глюкозо-селективных сенсоров на основе бороновых кислот [8].

Реакция Сузуки-Мияуры – реакция формирования С–С связи (рис. 1.1) через палладиевый интермедиат (рис. 1.2) – одно из важнейших достижений современной органической химии. Благодаря открытию этой реакции были созданы новые синтетические пути к важным в медицине соединениям [9,10], расширено химическое пространство драг-дизайна, улучшены экологические параметры множества до этого «грязных» процессов.

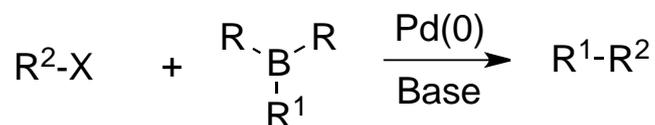


Рисунок 1.1 – Общая схема реакции Сузуки-Мияуры

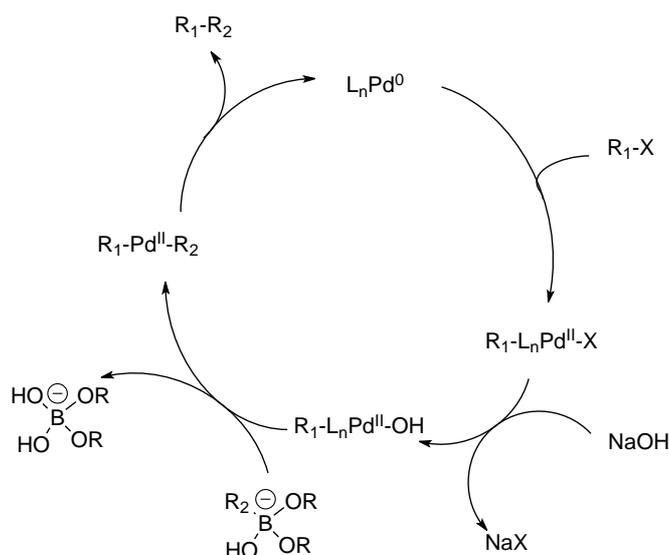


Рисунок 1.2 – Каталитическая схема реакции Сузуки-Мияуры

Изучение реакции Сузуки привело к разработке и успешному внедрению таких ее модификаций, как твердофазная реакция Сузуки [11], реакция Сузуки в воде [12], микроволновая активация реакции Сузуки [13,14]. Практическая ценность данной реакции была крайне высоко оценена научной общественностью. Автор данного открытия получил Нобелевскую премию по химии в 2010 [15].

Созданные аналоги этой реакции позволяют формировать не только C–C связи, но и C–гетероатомные связи, делая органоборонные кислоты практически универсальными прекурсорами для органического синтеза.

1.1.2. Супрамолекулярные ансамбли бороновых кислот и искусственные рецепторы на их основе

Функциональная группа бороновой кислоты может служить основой для построения супрамолекулярных ансамблей или дополнять и укреплять уже существующие структуры. Среди основных современных подходов выделяются следующие.

Первый заключается во включении специфического функционального фрагмента бороновой кислоты в соединение, обладающее поверхностно-активными свойствами. В качестве примера можно привести 2-(гексадецилокси)-нафтален-6-бороновую кислоту (ГНБК) [16]. Методами электронной микроскопии и динамического светорассеяния было показано, что это соединение образует везикулы в растворах вода/этанол при нейтральном pH. ГНБК обладает собственной флуоресценцией, которая находится в непосредственной зависимости от

электронной конфигурации атома бора в бороновой кислоте. Поэтому переход кислоты из трехкоординационной в тетракоординационную форму, а также связывание бороновой кислоты с полиолами (рис. 1.3) оказывает радикальное влияние на спектр флуоресценции и его интенсивность.

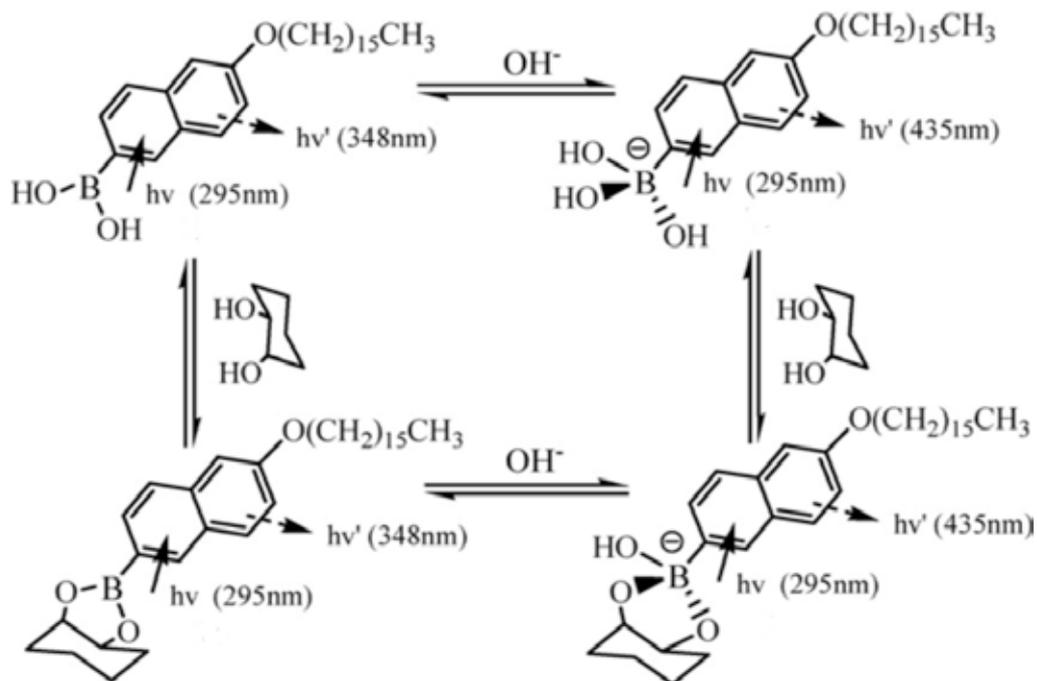


Рисунок 1.3 – Четыре возможные состояния сенсора в растворе

Используя это свойство ГНБК, была определена ее pK_a (рис. 1.3, рис. 1.4) и показаны изменения спектра эмиссии и интенсивности флуоресценции происходящие при этом. Таким же образом исследовалось и связывание диольных соединений с ГНБК.

Проведенная авторами работа базируется на статье [17], где изучено аналогичные процессы на примере 6-(диметиламино)-нафтален-2-бороновой кислоты (ДМБК), не являющегося поверхностно-активным соединением.

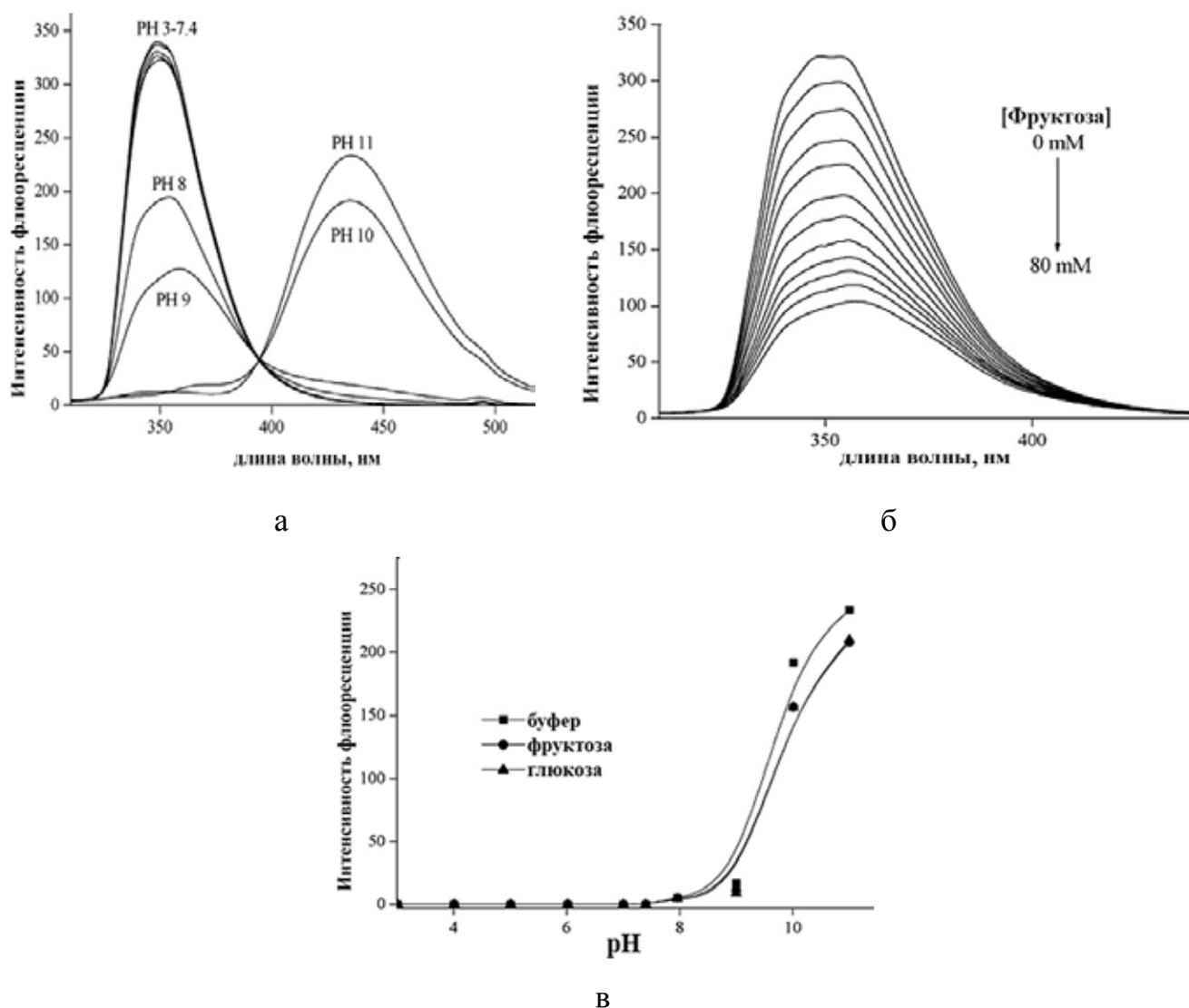


Рисунок 1.4 – Оптические свойства флуоресцентного сенсора на основе бороновой кислоты. а) зависимость спектра эмиссии от рН среды; б) зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации фруктозы; в) зависимость интенсивности флуоресценции от рН раствора в присутствии сахаров

Таблица 1.1 – Константы связывания ($\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}$) некоторых сахаров с ГНБК и ДМБК

Сахар	$K_{\text{ДМБК}}$ [17]	$K_{\text{ГНБК}}$ [16]	$K_{\text{ДМБК}}/K_{\text{ГНБК}}$
Фруктоза	120 ± 2	237 ± 21	2,0
Галактоза	$8,0 \pm 0,3$	61 ± 7	7,6
Глюкоза	$2,4 \pm 0,2$	27 ± 2	11,3

Константы связывания ГНБК и ДМБК с полиолами определялись в одинаковых условиях и аналогичными методами, что позволяет произвести их сравнение. Оказалось, что поверхностно-активный аналог имеет константу связывания с фруктозой лишь в 2 раза больше, в то время как его сродство к глюкозе возрастает практически на порядок (табл. 1.1). Можно отметить, что связывание с везикулообразующим сенсором стало лучше, но при этом уменьшилась его селективность.

Следует обратить внимание на то, что ГНБК образует везикулы лишь в двухкомпонентном растворе этанол/вода. Данное соединение нерастворимо в воде и поэтому не может применяться непосредственно для анализа биологических жидкостей.

Другой подход к созданию организованных молекулярных систем (ОМС) на основе бороновых кислот состоит во включении небольших органических соединений, функционализированных бороновой кислотой, в уже существующие агрегаты, состоящих из «классических» мицелл ПАВ [18], либо полимерных мицелл [19]. К примеру, разработаны интеллектуальные системы целевой доставки лекарственных средств, использующие бороновую кислоту и полимерные ПАВ [20,21]. Такие системы способны высвобождать инсулин при изменении гидрофобности локального микроокружения. Так, связывание бороновых кислот входящих в состав системы с глюкозой приводит к увеличению гидрофобности системы, изменению конформации полимерной супрамолекулярной структуры и выбросу инкорпорированного инсулина во внешнюю среду. Важно отметить, что подобные исследования проводятся при физиологическом уровне pH, равном 7,4. Дальнейшее продолжение развития таких систем привело к созданию молекулярных ансамблей, способных к точечной доставке лекарственных препаратов к конкретными тканям [22, 23].

Изменение полярности и свойств функциональной группы бороновой кислоты при связывании с полиолами можно продемонстрировать тем фактом, что на

основании этого свойства можно проводить разделение и выделение сахаров из полярных растворителей, к примеру воды [24].

Мицелло- и везикулообразование – не единственный способ формирования супрамолекулярных агрегатов. Атом бора в производных бороновой кислоты обладает вакантной орбиталью, которая может принимать участие в образовании донорно-акцепторной связи. Типичным примером может быть присоединение гидроксид-иона. Однако, это не единственный возможный сценарий. Незаряженный азот, входящий в гетероциклы, а также другие атомы со свободной парой электронов, могут образовывать ДА–связь с бором различной степени прочности. Такая связь может быть использована для супрамолекулярной полимеризации [25], создания надвезикулярных образований по типу глобулярных сетей [26]. Также известны примеры кристаллических структур, демонстрирующих такую связь [27].

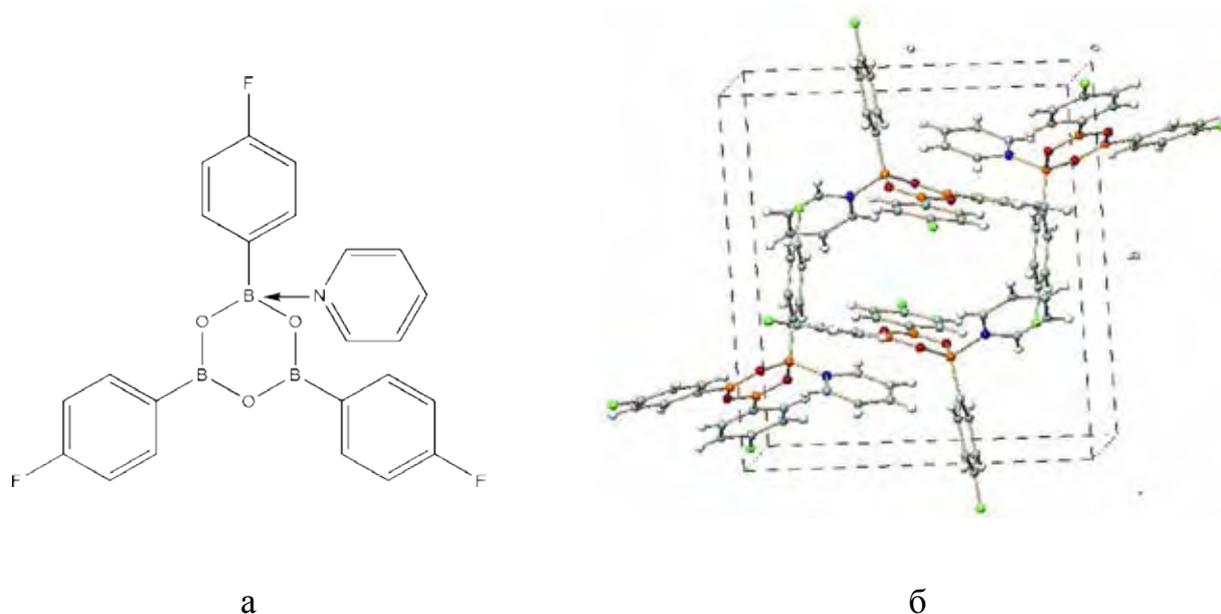


Рисунок 1.5 –Пример соединения с донорно-акцепторной связью N->B в кристаллической структуре. а) химическая формула соединения; б) строение в кристаллической фазе по данным РСА

Важным примером использования такого рода взаимодействия является построение супрамолекулярной самоорганизующейся системы на основе 3-пиридинбороновой кислоты (рис. 1.6) [28].

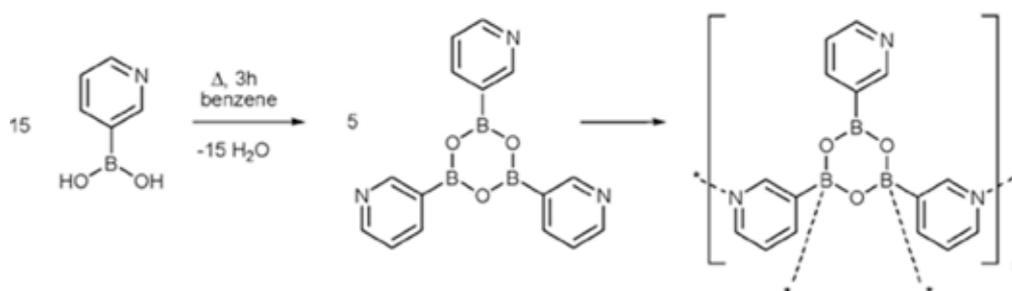


Рисунок 1.6 – Схема самоорганизации 3-пиридинбороновой кислоты в супрамолекулярный пентадекамер

Такая система показывает способность к самоорганизации в пентамер трис(3-пиридин) бороксина, контролируемую полярностью растворителя.

В последние годы бурное развитие получил новый раздел химической науки – создание и изучение ковалентных органических каркасов (covalent-organic framework, COF). Он непосредственно связан с поиском нанопористых материалов, потенциально обладающих выдающимися свойствами в целом ряде направлений, такими как хранение и разделение газов, супергидрофобные материалы, катализ, хранение энергии и оптоэлектроника. Способы создания пористых материалов известны давно, однако только ковалентные органические каркасы (КОК) построенные по блочному принципу, позволяют достичь наноразмерных пор равномерных размеров [29].

Первым полученным классом КОК были металлоорганические сети, состоящие из полиатомных неорганических металл-содержащих кластеров и органических линкеров [30], а в 2005 г. Яги и сотрудники продемонстрировали возможность использования топологического дизайна КОК при помощи только органических соединений [31]. Эта статья стала ключевым этапом в развитии теории КОК и показала возможность создания пористых материалов атомарной точности из органических соединений.

Поскольку КОК состоят из легких элементов, связанных сильными ковалентными связями, они имеют низкую плотность, высокую химическую стабильность и предсказуемость их строения, размера пор. В классе ковалентных органических сетей можно выделить два подкласса – 2х-мерные и 3х-мерные КОК.

Мономеры, входящие в состав 2D сетей, являются плоскими и собираются в сеть по принципу стекинга. Это придает им необычные свойства при переносе заряда вдоль стека и позволяет создавать на их основе новые материалы для оптоэлектроники и фотовольтаики. Напротив, 3D КОК характеризуются большой удельной поверхностью (до $4000 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$), доступностью пор, низкой плотностью ($0,17 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$). Эти свойства делают 3D КОК идеальными кандидатами для хранения газов.

Существует два требования при выборе каркаса для создания КОК: а) реакция образования КОК должна быть обратимой, не давать необратимых побочных продуктов; б) геометрия билдинг-блока должна быть ненапряженной и сохраняться в КОК. Это необходимо для того, чтобы смесь мономеров и олигомеров сформировала правильную КОК в условиях термодинамического контроля.

Одной из реакций, попадающих под заданные критерии, является образование ковалентной связи по донорно-акцепторному механизму между трехкоординационным бором и азотом с неподелённой парой электронов. Эта реакция используется в подавляющем большинстве КОК.

Несомненный интерес представляет дальнейший научный поиск молекулярных ансамблей с использованием вышеназванных подходов как по отдельности, так и интегрировано.

Нами была изучена 3-пиридинбороновая кислота, одновременно инкорпорирующая в себе оба реакционных центра, необходимых для образования сложных супрамолекулярных агрегатов, и поэтому представляющая особый интерес.

Как правило, такие сети организованы при помощи донорно-акцепторных связей между остатками бороновых кислот и неподелёнными электронными парами на атомах азота, входящих в состав органических молекул.

В то же время, ПАВ на основе бороновых кислот проявляют ряд необычных и интересных свойств, что по всей видимости, связано также со способностью к образованию продуктов дегидратации между остатками бороновых кислот [32].

1.2 Мицеллярно-каталитические системы на основе функционализированных ПАВ

Создание супрамолекулярных систем мицеллярных и везикулярных, зачастую обладающих «умными» свойствами позволяет обойти ряд ограничений, накладываемых традиционными «мономолекулярными» подходами. К примеру, превзойти анион гидроксилamina по нуклеофильной реакционной способности другим органическим соединением вряд ли представляется возможным. Однако, используя организованные мицеллярные системы было показано, что можно добиться более высокой наблюдаемой скорости реакции расщепления экотоксикантов в мицеллярной среде. Это достигается за счет эффектов концентрирования, протекающих как на поверхности наноагрегата и на небольшой глубине в мицеллах [33–35].

Такие микроорганизованные среды (мицеллярные растворы, везикулярные растворы, микроэмульсии, ионные жидкости) давно применяются и изучаются в научном и индустриальном мире. Они позволяют решать ряд задач исследовательского и практического типа, таких как катализ реакций, создание сенсорных и моделирование биологических систем. Проведение реакций в условиях специфического микроокружения дает возможность прецизионного контроля за ходом реакций, облегчает выделение продуктов, ускоряет ход реакции [33–38].

Важным свойством таких систем является следующее. При введении крайне небольших количеств ПАВ (выше точки критической концентрации агрегации) наблюдается существенное изменение свойств раствора, приводящее к целому ряду вышеперечисленных эффектов. Низкая концентрация ПАВ, а также традиционное использование воды в качестве растворителя делает такие системы современными и удовлетворяющими требованиям «зеленой химии».

1.2.1 Мицеллообразование, везикулообразование и солюбилизация

Поверхностно-активные вещества являются амфифильными соединениями и имеют свойство концентрироваться на поверхности раздела фаз: гидрофильные группы остаются в контакте с полярным растворителем (водой), а гидрофобные группы стремятся ориентироваться в неполярную среду (неполярный растворитель, воздух). Этим объясняется их способность к адсорбции на границах вода-воздух, вода-масло и смачиванию поверхности гидрофобных твердых веществ [37].

Классическим проявлением поверхностно-активных свойств является мицеллообразование, энтропийный характер которого показан в работах [39,40]. Мицеллы являются динамическими агрегатами амфифильных молекул в воде или полярном (как правило) органическом растворителе, существующие при температуре, превышающей температуру Крафта, и концентрации, превышающей критическую концентрацию мицеллообразования [37].

Известно о нескольких принципиально разных подходах к описанию процесса мицеллообразования. Первый, основанный на законе действующих масс, рассматривает образование мицелл с точки зрения существования обратимого динамического равновесия мономер-мицелла [41,42]. Второй рассматривает мицеллы как новую фазу, возникающую в растворе [42]. Термодинамически в условиях избытка ПАВ и большом количестве молекул ПАВ в мицелле оба подхода оказываются равноценны. В то же время, модель, основанная на законе действующих масс, лучше предсказывает растворимость ПАВ и процесс солюбилизации [42].

Концентрация ПАВ, при которой происходит резкое изменение какого-либо физического свойства раствора, называется критической концентрацией агрегатообразования (ККА), а в частных случаях – критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) или критическая концентрация везикулообразования (ККВ) [37]. Таким физическим свойством может быть поверхностное натяжение, электропроводность, ЭДС, плотность, вязкость, теплоемкость и т.п. [37]. Работая с известными классами веществ, можно заранее использовать термины ККА или ККВ,

однако, до тех пор пока не будет произведена дифференциация мицелла-везикула прямым методом более корректным является использование термина ККА. Поскольку величины ККА, полученные различными методами, часто не совпадают, то Комиссией по коллоидной химии IUPAC рекомендовано в каждом конкретном случае подробно описывать метод с указанием методики измерения [37]. Как правило, самыми надежными и простыми методами определения ККА являются измерение поверхностного натяжения (тензиометрия), электропроводности (кондуктометрия), светорассеяние, адсорбция красителей.

Обычно для ПАВ с числом углеродных атомов в цепи 12 – 16 область ККМ находится в интервале концентраций 10^{-2} – 10^{-4} М. Величина ККМ зависит от целого ряда факторов: природы и строения ПАВ, длины и степени разветвления углеводородного радикала, солевого фона, кислотности среды, присутствия органических растворителей и др. [37]. Определяющим фактором является соотношение гидрофильных и гидрофобных свойств: чем длиннее углеводородный радикал и менее полярна гидрофильная группа, тем меньше величина ККМ. Зависимость ККМ от температуры достаточно сложна и до настоящего времени однозначно не выявлена [37].

Структура мицелл такова, что гидрофильные части ПАВ располагаются на внешней поверхности и контактируют с водой, а гидрофобные находятся внутри, образуя неполярное ядро (рис. 1.7).

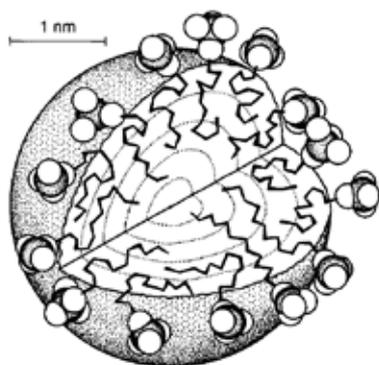


Рисунок 1.7 – Строение сферической мицеллы [37]

Сильное электростатическое притяжение способствует тому, что большая часть противоионов ионных мицелл (60 – 80 %) связана с поверхностью и образует слой Штерна, а остальные находятся в диффузном слое Гуи-Чепмена. Установлено, что при толщине слоя Штерна 0,7 нм локальная концентрация противоионов может достигать 3

– 5 г-ион·л⁻¹ [37]. Мицелла содержит от 20 до 100 – 200 молекул ПАВ, имеет 20 – 30 некомпенсированных зарядов и участвует в переносе электрического тока [37]. Существует мнение [37], что мицеллярная поверхность представляет собой полярную среду, отличную от воды. Считается, что вода может проникать в гидрофобное ядро мицелл, однако вопрос глубины проникновения остается дискуссионным [39]. Вряд ли с водой могут контактировать более чем одно-два метиленовых звена, ближайšie к ионной группе [39].

Строение везикул (или липосом, как принято называть их в зарубежной литературе) в корне отличается от строения мицелл. Растворитель (внешняя среда) проникает во внутреннюю полость везикулы, образуя изолированное пространство. Именно это свойство везикул используют, к примеру, для целевой доставки лекарственных препаратов, вместе с искусственными рецепторами, ориентированными во внешнюю среду [22,43]. Количество молекул ПАВ, образующих везикулу, значительно больше количества, требуемого для образования мицеллы и составляет от 1000 до 100000 единиц. Структура везикулы зависит от множества факторов (природы головной группы, длины хвоста, соотношения размеров голова/хвост, природы противоиона и т.д.). Формально выделяют такие типы: мультиламеллярные везикулы, малые униламеллярные везикулы, большие униламеллярные везикулы. Размеры везикул колеблются в диапазоне 5 нм–5 мкм.

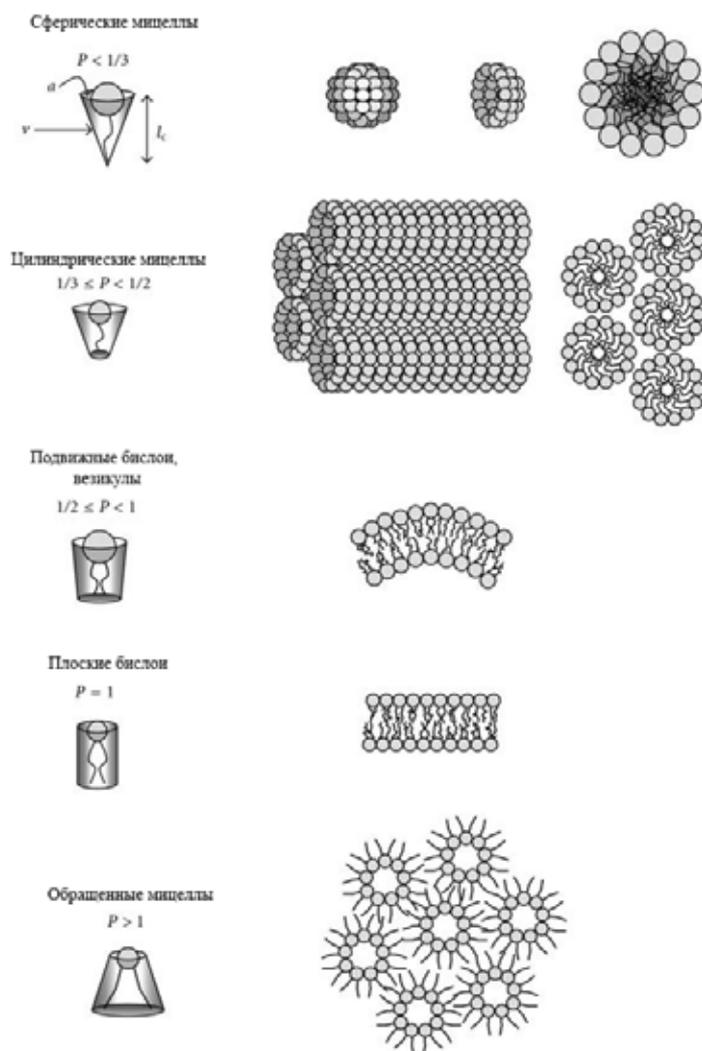


Рисунок 1.8 – Влияние упаковочного параметра на тип агрегатов

структурных типов (рис. 1.9). Как правило, при концентрациях ПАВ, не превышающей величину ККМ более чем на 2 порядка, в растворе образуются сферические мицеллы, которые могут деформироваться, принимая форму эллипсоида. Размер сферических мицелл колеблется в пределах 1 – 3 нм.

В первом приближении произвести оценку ПАВ и предположить, к какому из типов агрегатов он будет стремиться, можно с помощью вычисления эмпирического параметра Израелишвили (P) (рис. 1.8) [44], который выделяет такое развитие супрамолекулярной структуры в зависимости от параметра упаковки (P): $P < 1/3$ — мицеллы, $1/3 < P < 1/2$ — цилиндрические мицеллы, $1/2 < P < 1$ — подвижные бислои, везикулы, $P = 1$ — бислои, $P > 1$ — обращенные мицеллы.

Кроме того, среди мицелл также выделяют ряд

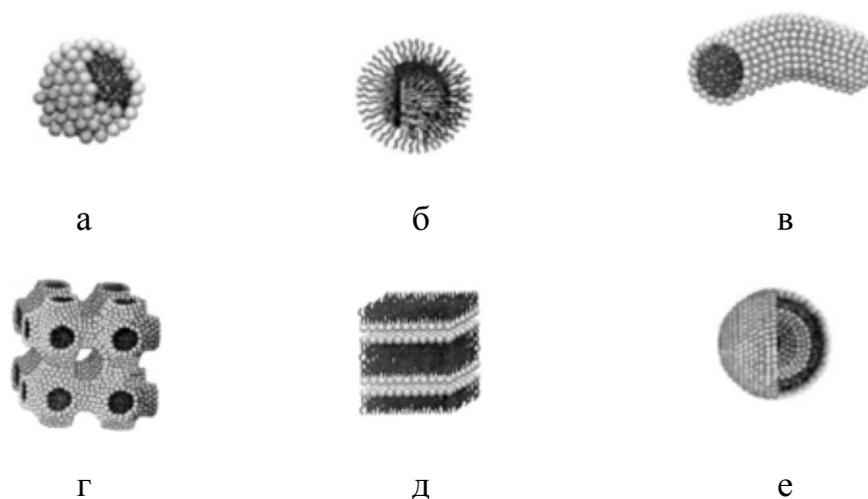


Рисунок 1.9 –Различные надмолекулярные структуры, образуемые молекулами ПАВ:

а – сферические мицеллы; б – обратные мицеллы; в – цилиндрические мицеллы; г – трехмерные агрегаты; д – ламеллярные мицеллы [37]

1.2.2 Роль солюбилизации в протекании химических взаимодействий в организованных молекулярных системах

Солюбилизация – крайне важное свойство растворов ПАВ, которая, так же как и мицеллообразование, связана с гидрофобными взаимодействиями. Этот процесс представляет собой резкое повышение растворимости малополярных соединений в воде в присутствии агрегатов ПАВ. Современные данные показывают, что это достигается за счет сорастворения в гидрофобных частях молекулярных агрегатов. В результате солюбилизации образуются термодинамически устойчивые равновесные изотропные растворы. Процесс солюбилизации является динамическим, при этом субстрат распределяется между водной фазой и мицеллой в соотношении, зависящем от природы и гидрофильно-липофильного баланса обоих веществ. Обычно количество солюбилизированного вещества увеличивается пропорционально концентрации раствора ПАВ в области сферических мицелл [37]. Солюбилизация в везикулах протекает гораздо лучше, по крайней мере для ПАВ с похожей структурой. Считается, что гидрофобность бислоя у везикул выше, чем у мицелл [45].

Количественная оценка растворимости субстрата в мицеллах [41] основана либо на простой модели распределения вещества между двумя фазами (водной фазой и агрегированной псевдофазой), либо на рассмотрении солюбилизации как химического равновесия или как ассоциации субстрата со специфическими центрами в мицелле по типу ионообменников. Детальное обсуждение закономерностей солюбилизации в случае использования различных моделей описано в работах [46,47].

Удержание субстрата в супрамолекулярном агрегате происходит за счет сил электростатического и гидрофобного взаимодействия, а также других, например, водородного связывания. Включение субстрата влияет на структуру, свойства и размеры мицелл и везикул. Полярные солюбилизаты увеличивают толщину полярной оболочки, неполярные – объем гидрофобной части агрегата [45,46]. Солюбилизация может также способствовать изменению формы мицелл и везикул, увеличению вязкости раствора. Добавление сильных электролитов обычно увеличивает солюбилизацию. Причин здесь может быть несколько, например, уменьшение ККМ, т.е. увеличение относительной доли мицеллярного ПАВ, увеличение числа агрегации, плотности мицелл, уменьшение ее гидрофильности и т.д. [48].

Одним из центральных вопросов в изучении солюбилизации является вопрос о месте локализации субстрата в мицелле. Установлено, что процесс солюбилизации протекает в две стадии. Первая является быстрой и обусловлена адсорбцией субстрата на поверхности; вторая, более медленная, связана либо с глубоким проникновением его в мицеллу, либо с ориентацией внутри мицеллы [49].

Изучение солюбилизации на количественном уровне использует оценку таких величин, как коэффициент распределения вещества между мицеллярной псевдофазой и объемом растворителя и константа связывания реагента с мицеллами ПАВ. Для этого имеются методы, основанные на изменении скорости протекания реакций в присутствии мицелл ПАВ, определении растворимости вещества в

присутствии ПАВ, адсорбционная хроматография, потенциометрия, флуориметрия, гель-фильтрация, полярография, абсорбционная спектроскопия [37].

Еще более широкий комплекс методов используется для изучения места локализации субстарата в мицелле и микроокружения солубилизированной частицы. Это методы малоугловой дифракции рентгеновских лучей, дифракции нейтронов, ЯМР-, ЭПР- и флуоресцентной спектроскопии, потенциометрии, ультразвуковые методы и др. [37].

1.2.3 Функционализированные ПАВ как искусственные модели ферментов и рецепторов

Биологические ферменты способны обеспечивать огромный прирост скорости реакции K_{cat}/K_m , достигающий 10^8 - 10^{12} [50]. При этом, современное научное сообщество не может выделить конкретный фактор или свойство ферментов, способствующее достижению такого прироста скорости. Первая математически и химически подкрепленная теория была выдвинута Лайнусом Полингом в 1948 году, и она основывается на кинетическом понимании снижения активационного барьера реакции через стабилизацию переходного состояния ферментов [51]. Затем последовал ряд других теорий, анализирующих взаимодействие фермента и реагентов с точки зрения статистической термодинамики [52], орбитального анализа [53], геометрического анализа расстояний [54]. Наиболее современной и комплексной теорией является «пространственно-временная» теория ферментативной активности, математический аппарат которой достаточно точно предсказывает наблюдаемые константы скорости ферментативных реакций [55].

Параллельно с развитием теории ферментативного катализа идет поиск способов создания искусственных аналогов энзимов, не уступающих им в скорости и селективности и имеющих более простое строение, в соответствии с современными принципами «зеленой» химии и молекулярной экономии. И если искусственные катализаторы по скорости приближаются и иногда даже превосходят

естественные [56,57], то селективности таким соединениям недостает, особенно в случае «классических» модельных субстратов [58].

Такие искусственные катализаторы создают с использованием ряда подходов. Это и использование металлов переходных групп в качестве реакционных центров и лигандов в качестве координирующих групп [56,57], химически модифицированных циклодекстринов [59], функционализированные поверхностно-активные вещества [59,60]. При этом именно ПАВы представляют особый интерес, т.к. сами по себе они могут иметь не только функциональную группу, моделирующую белок, но и одновременно выступать моделью клеточной мембраны, в которую якобы погружен данный белок. Это особенно верно в отношении везикулообразующих ПАВы.

Создание смешанных мицелл и везикул состоящих из различных функционализированных ПАВ может имитировать реальные ферменты с достаточной точностью.

1.2.4 Функционализированные ПАВ, содержащие α -нуклеофильный фрагмент – высокоэффективные реагенты в процессах переноса ацильной группы

Присутствие небольших органических катализаторов в среде мицелл или везикул может значительно повышать их скорость реакции расщепления модельных субстратов, но в то же время эффективность таких систем не будет максимальной и по-прежнему будет далека от известных в природе «идеальных ферментов» [34]. В основном это связано с тем, что сольubilизация нуклеофилов мицеллярной псевдофазой часто характеризуется довольно небольшими коэффициентами распределения [61–68]. Одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности связывания нуклеофильных реагентов мицеллами является создание функциональных детергентов – ПАВ, содержащих в своей структуре реакционноспособные фрагменты. При реализации такого подхода концентрация нуклеофильных групп на поверхности мицелл всегда будет равной концентрации ПАВ [35,69].

Первоначальный подход в создании таких катализаторов состоял в копировании природных аминокислот активных центров ферментов и перенос их на молекулу ПАВ [37, 70]. При развитии данного направления было синтезировано и исследовано большое число функциональных ПАВ самого различного строения, содержащих в качестве реакционноспособного фрагмента имидазольное ядро ([71–78]), гидроксильную ([71, 74, 78–81]), тиольную ([82, 83]), аминогруппу ([72, 82]) (рис. 1.10) и др.

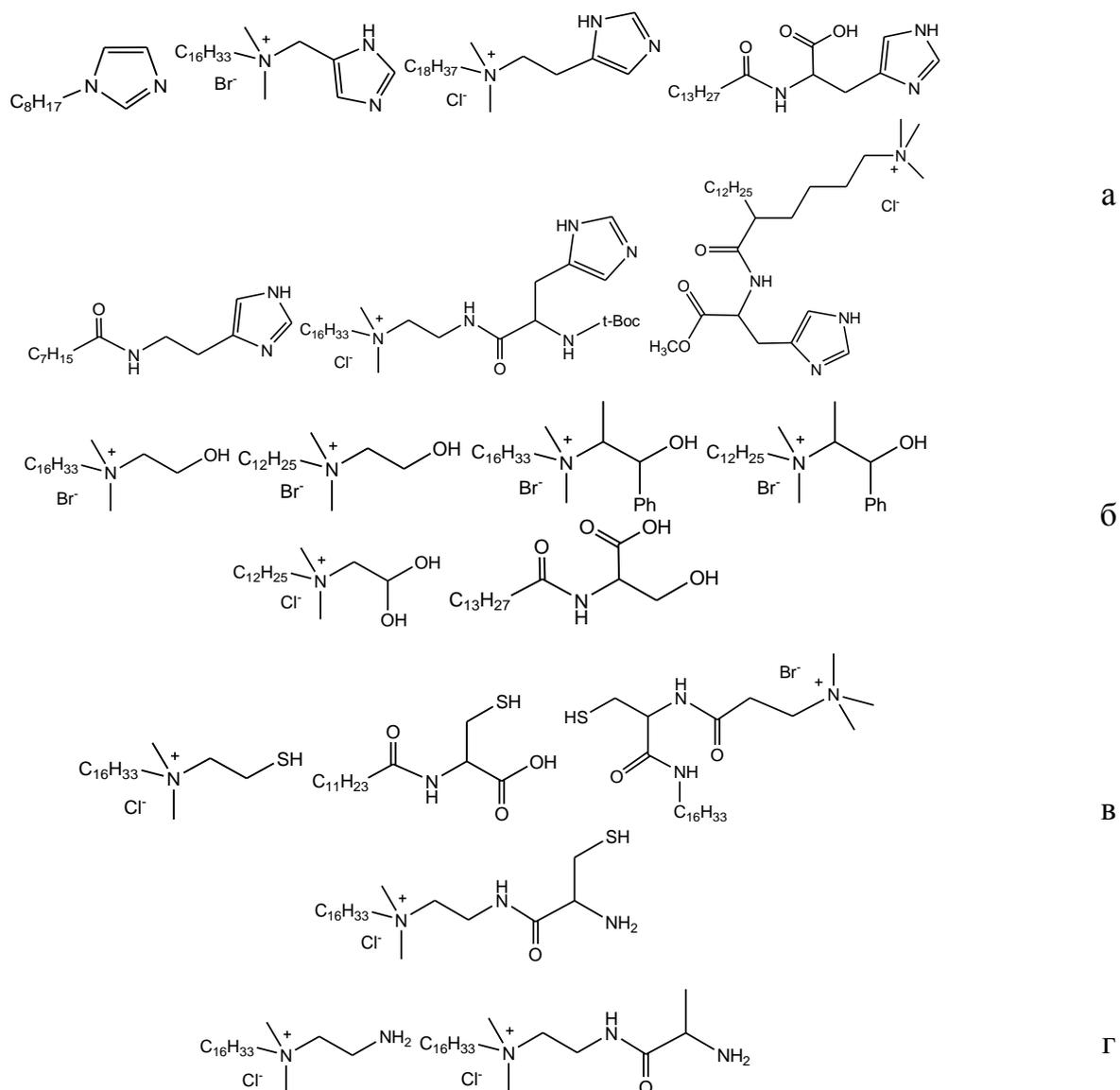


Рисунок 1.10 – Различные ПАВ с реакционноспособной группой уже включенной в структуру соединения. а – с имидазольной реакционной группой, б – гидроксильной, в – тиольной, г – аминогруппой.

Однако, увеличение скорости расщепления модельных субстратов этими функциональными детергентами по сравнению со щелочным гидролизом в присутствии нефункциональных ПАВ было невелико (составляло 1,5 – 6 раз) и значительно уступало скоростям ферментативных реакций [61, 64, 68, 71–83]. Эти данные наглядно продемонстрировали, что введение фрагментов «нормальных» нуклеофилов в структуру ПАВ не дает ожидаемых результатов.

Значительно более продуктивным направлением в дизайне структуры высокореакционноспособных функциональных ПАВ оказалось использование в качестве функциональной группы фрагмента α -нуклеофила [34, 84–88]. Такие детергенты позволяли обеспечить не только эффективную солюбилизацию достаточно гидрофобных и, вследствие этого, плохо растворимых в воде субстратов (таких как большинство фосфорорганических пестицидов и нервно-паралитических боевых отравляющих веществ (БОВ)) [89, 90], но и аномально быстрое их расщепление за счет реализации α -эффекта функционального фрагмента [34, 84–88]. На данный момент основными типами функциональных ПАВ, содержащих супернуклеофильный фрагмент, являются детергенты на основе производных гидроксилamina [35, 40, 61, 89, 91–95], а также детергенты, в состав которых входят перокси- группы [96], которые и решено было изучить в данной работе.

1.3 Активация пероксида водорода для селективного окисления органических сульфидов

Одним из зеленых и эффективных окислителей экотоксикантов, в частности, органических сульфидов, выступает пероксид водорода [97]. В то же время скорость таких реакций остается недостаточно высокой для применения в промышленности. Исходя из этой предпосылки, постоянно ведется поиск активаторов перекиси водорода, способных ускорить данную реакцию. В роли таких активаторов исследовались соли металлов (железа [98, 99], родия [100]), органические соединения (тетраацетилэтилендиамин, ацетамид, дициандиамид) [101],

неорганические кислоты (борная кислота) [102]. Попытки использования органических бороновых кислот претерпели неудачу на ранних стадиях изучения, когда выяснилось, что они не устойчивы в кислых средах в присутствии перекиси водорода – условиях, необходимых для проведения реакции [103]. В то же время, реакции разложения ацилсодержащих экотоксикантов по механизму нуклеофильного замещения протекают в щелочных средах. Таким образом, для создания универсальной окислительной системы требуется такой активатор перекиси водорода, который бы проявлял достаточную активность в щелочной среде.

РАЗДЕЛ 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Синтез и очистка исследуемых веществ

Вода для кинетических экспериментов и приготовления растворов очищалась при помощи системы Millipore Ultrapure, сопротивление полученной воды всегда составляло 18,2 МОм·см.

ПНФА («Aldrich», $\geq 99\%$), хлоральгидрат («Aldrich», $\geq 98\%$), диэтилсульфид («Aldrich», $\geq 98\%$), 3-пиридинбороновая кислота («TCI Europe», $\geq 98\%$), толуол («Aldrich», $\geq 99,9\%$) и неорганические реактивы квалификации «ч.д.а.» и «ос.ч.» использовали без дополнительной очистки.

2.1.1 Синтез бороксина 3-пиридинбороновой кислоты

В круглодонной колбе объемом 25 мл смешивали 1 г (8,1 ммоль) 3-пиридин бороновой кислоты и 15 мл толуола. Колбу оборудовали насадкой Дина-Старка и обратным холодильником и кипятили несколько часов, при этом отогнялось около 10 мл толуола. Полученный раствор охлаждали и отфильтровали на фильтре Шотта. Порошок высушивался от остатков растворителя под вакуумом. Выход составил 0,8 г, что составляет 94% от теоретического.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц; MeOD-d₄), δ , м.д.: 7,91 (т, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,68(д, 1H), 8,72(с, 1H)

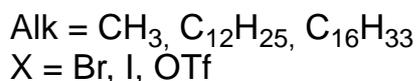
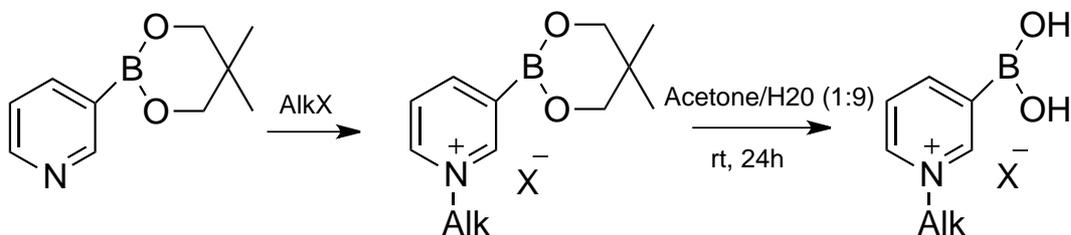
Масс-спектр высокого разрешения: получено 1575,6123 M/z, предсказано 1575,6119 M/z.

После записи ЯМР-спектра метанол был удален из ампулы на ротационном испарителе, после чего в ампулу был добавлен CDCl₃. Спектр был записан повторно и приведен в Приложении А.

Кристаллизацией из хлороформа был получен пентадекамер 3-пиридинбороновой кислоты для рентгеноструктурного анализа.

2.1.2 Синтез солей 1-алкил-3-боронилпиридиния

Алкилирование проводилось в соответствии со схемами, опубликованными в [32,104].



Методика алкилирования с использованием микроволновой активации.

Для микроволновой активации использовалась бытовая микроволновая мультимодная печь Samsung GE107W (частота 2450 MHz). В типичной реакции алкилгалогенид (1,25 ммоль) и неопентилгликолевый эфир 3-пиридинбороновой кислоты (1 ммоль) тщательно перемешивались в открытом контейнере (Pyrex) и смесь облучалась в микроволновой печи, настроенной на мощность 300 W (нагрев в течении 30 секунд, перемежающиеся перемешиванием) до получения кристаллов желтоватого (йодиды) или коричневого (бромиды) цвета. За протеканием реакции наблюдали при помощи ЯМР-спектроскопии. Образующуюся смесь промывали диэтиловым эфиром или гексаном для удаления непрореагировавших исходных веществ. Полученные кристаллы растворяли в смеси ацетон:вода (9:1) и смесь перемешивали в течении 24 часов при комнатной температуре. Ацетон упаривался под вакуумом, из воды экстрагировали неопентилгликоль диэтиловым эфиром, после чего воду удаляли методом лиофильной сушки. Полученные кристаллы промывались эфиром и перекристаллизовывались из смеси метанол:эфир.

Для получения длинноцепочечных (C₁₂-C₁₆) производных использовалась альтернативная методика гидролиза эфиров. В качестве растворителя использовались смесь дихлорметан/вода насыщенная Na₂CO₃ (pH 9,5). После перемешивания при комнатной температуре в течении 12 часов органическая фаза декантировалась, и оставшаяся вода промывалась 10-ти кратным избытком

дихлорметана. Органический растворитель отгоняли под вакуумом. Полученное соединение перекристализовывали из смеси метанол/эфир.

Методика алкилирования с использованием алкил трифлатов.

Алкилтрифлаты готовились с небольшой модификацией методики, предложенной в [105]. Типичный синтез октилтрифлата проводили по следующей методике.

В круглодонной колбе, содержащей сухой, свежеперегнанный хлористый метилен под аргоном, охлажденный до -4°C , смешивали трифторметансульфоновый ангидрид (18,33 г, 10,94 мл, 65 ммоль) и безводный пиридин (5,14 г, 5,26 мл, 65 ммоль). Дожидались окончания выделения белого дыма, наблюдали выпадение белого осадка. Ледяную баню убрали и прикапывали раствор октанола (50 ммоль) в сухом дихлорметане (40 мл) в течении 10 минут при активном перемешивании. Перемешивание продолжали еще в течение 2-х часов в атмосфере аргона, после чего в раствор вливали 20 мл воды для остановки реакции. К полученной смеси добавляли 200 мл CH_2Cl_2 и органическая фаза дважды промывалась водой (2 x 20 мл). Водную фазу промывали небольшим количеством CH_2Cl_2 (20 мл). Органическая фаза промывалась насыщенным раствором NaCl в воде, высушивалась при помощи MgSO_4 и упаривалась на ротационном испарителе до получения светло-коричневой жидкости. Далее смесь растворяли в 5 мл гексана, который загружался в хроматографическую колонку (Silica 60, 30см x 2,5см), откуда элюировался градиентом гексана и диэтилового эфира, обращая внимание на то, чтобы не вымыть окрашенные побочные продукты. Растворители упаривались до получения бесцветного масла, представляющего собой октил трифлат (12,71 г, 97%).

Соответствующий алкилтрифлат смешивался с неопентиловым эфиром 3-пиридинбороновой кислоты в молярном отношении 1,4 к 1 в небольшом количестве дихлорметана. Смесь выдерживалась при перемешивании и комнатной температуре 30 мин, растворитель отгонялся под вакуумом, полученная вязкая смесь промывалась гексаном и сушилась под вакуумом. Полученные кристаллы представляли собой чистые вещества с выходом 65-85%.

Октилтрифлат. Rf 0.7 (гексан/эфир 1:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (d_{H}): 4.56 (t, 2H, OCH_2 , J) 6.5 Hz), 1.91–1.79 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.53–1.20 (m, 12H, $\text{CH}_{2(\text{octyl})}$), 0.91 (t, 3H, CH_3 , J) 6.6 Hz.

Додецилтрифлат. Rf 0.73 (гексан/эфир 1:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (d_{H}): 4.56 (t, 2H, OCH_2 , J) 6.5 Hz), 1.91–1.79 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.53–1.20 (m, 18H, $\text{CH}_{2(\text{dodecyl})}$), 0.91 (t, 3H, CH_3 , J) 6.6 Hz.

Гексадецилтрифлат. Rf 0.8 (гексан/эфир 1:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (d_{H}): 4.55 (t, 2H, OCH_2 , 6.5 Hz), 1.90–1.69 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.54–1.12 (m, 26H, $\text{CH}_{2(\text{cetyl})}$), 0.89 (t, 3H, CH_3 , J) 6.5 Hz).

Алкилирование кипячением в ацетонитриле.

В круглодонную колбу на 25 мл помещали 3-пиридинбороновая кислота (200 мг, 0.6 ммоль), 15 мл ацетонитрила и 2 мл додецилйодида (8 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона 5-7 суток, контролируя полноту протекания реакции методом ЯМР-спектроскопии. Растворитель упаривали, промывали н-пентаном, полученный продукт перекристаллизовывали из ацетона. Выход 70%.

Аналогичным образом получены метильные, октильные и гексадецильные производные. Время реакции составляло от 24 часов до 20 суток и подбиралось индивидуально на основании ЯМР-спектра смеси.

Типичные спектры полученных соединений приведены ниже.

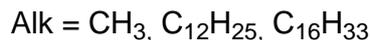
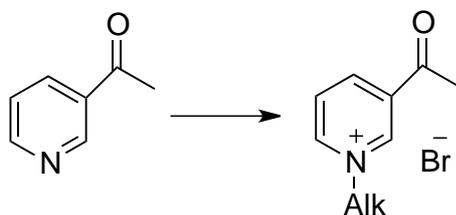
1-метил-3-боронилпиридиний йодид неопентиловый эфир. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} 1,00 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,82 (s, 4H, OCH_2), 4,64 (s, 3H, CH_3); 8,10 (t, 1 H, J=6,5 Hz, Pyr-H5), 8,64 (d, 1H, J=6,5 Hz, Pyr-H6), 9,00 (d, 1H, J=6,5 Hz, Pyr-H6), 9,04 (s, 1H, Pyr-H2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ_{C} 21,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 31,5 (q C), 47,6 (Me), 71,5 (OCH_2), 127,1 (Pyr-C5), 146,5 (Pyr-C6), 148,7 (Pyr-C4), 148,9 (Pyr-C2); HR ESI MS m/z рассчитано $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BNO}_2$ (M-I) 206,1347, найдено 206,1337.

1-додецил-3-боронилпиридиний йодид неопентиловый эфир. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 0,87 (t, 3H, J=6,5 Hz, CH_3), 1,00 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,22- 1,36 (br s, 18H, 9 CH_2), 1,95-2,05 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3,84 (s, 4H, OCH_2), 4,64 (t, 2H, J=7 Hz, NCH_2); 8,13 (t, 1 H, J= 6,5 Hz, Pyr-H5), 8,68 (d, 1H, J=7 Hz, Pyr- H6), 9,11 (d, 1H, J=6,5 Hz, Pyr-H4), 9,14 (s, 1H, Pyr-H2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 13,9 (Me), 21,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22,0 (CH_3CH_2), 25,3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28,2, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, (dodecyl- CH_2), 30,8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31,2 (NCH_2CH_2), 31,5 (q C), 60,4 (NCH_2), 71,5 (OCH_2), 127,4 (Pyr-C5), 145,6 (Pyr-C6), 148,1 (Pyr-C4), 149,1 (Pyr-C2); HR ESI MS m/z рассчитано $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{BNO}_2$ (M-I) 360,3068, найдено 360,2850.

1-метил-3-боронилпиридиний йодид. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 4,42 (s, 3H, CH_3), 8,05 (t, 1 H, J= 7 Hz, Pyr-H5), 8,73 (d, 1H, J=7 Hz, Pyr-H4), 8,87 (d, 1H, J=6,5 Hz, Pyr-H6), 8,95 (s, 1H, Pyr-H2); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} 49,5 (Me), 128,5 (Pyr-C5), 147,4 (Pyr-C6), 150,8 (Pyr-C4), 152,3 (Pyr-C2); HR ESI MS m/z рассчитано $\text{C}_6\text{H}_7\text{BNO}_2$ (M-I) 138,0721, найдено 137,0687.

1-додецил-3-боронилпиридиний йодид неопентиловый эфир. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ_{H} 0,90 (s, 3H, CH_3), 1,24-1,38 (br s, 18H, 9 CH_2), 1,91-1,98 (m, 2H, NCH_2CH_2), 4,55 (t, 2H, J=7 Hz, NCH_2CH_2); 7,90 (t, 1 H, J= 6,5 Hz, Pyr-H5), 8,56 (d, 1H, J=7 Hz, Pyr-H4), 8,68 (s, 1H, Pyr-H6), 8,70 (d, 1H, J=6,5 Hz, Pyr-H2); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} 14,5 (Me), 23,8 (CH_3CH_2), 27,2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30,1, 30,2, 30,5, 30,6, 30,6, 30,7 (dodecyl- CH_2), 30,8 (NCH_2CH_2), 62,5 (NCH_2), 127,8 (Pyr-C5), 143,2 (Pyr- C6), 148,6 (Pyr-C4), 150,9 (Pyr-C2); HR ESI MS m/z рассчитано $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{BNO}_2$ (M-I) 292,2442, найдено 292,2291.

2.1.3 Синтез 1-алкил-3-ацетилпиридиний галогенидов



Типичную реакцию алкилирования додецил йодидом проводили по следующей методике. В 5 мл ацетонитрила добавляли 3-ацетилпиридин (1г, 8,25 ммоль, 0,9 мл) и додецилийодид (2,67 г, 0,01 ммоль, 2,57 мл) и кипятили с обратным холодильником в течении 60 часов. По окончании смесь остужали, выпавшие кристаллы дважды перекристаллизовывали из ацетонитрила и промывали диэтиловым эфиром. Выход составлял 40%.

1-Метил-3-ацетилпиридиний иодид. Т пл. 170 – 172 °С.

Спектр ЯМР ^1H (200 МГц; ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.60 (с, 3H), 8.15 - 8.20 (м, 1H) 8.35 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 9.07 (д, 1H), 12.30 (с, 1H).

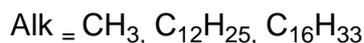
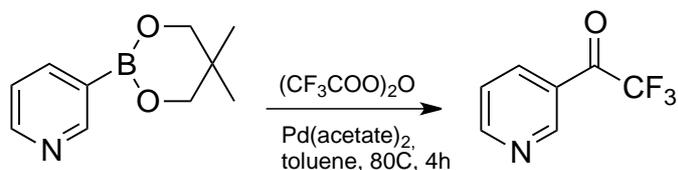
Эл. анализ: найдено, %: 31.82 С, 3.41 Н, 10.63 N; $\text{C}_7\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}$; вычислено, %: 31.84 С, 3.44 Н, 10.61 N.

1-Цетил-3-ацетилметилпиридиний иодид. Т пл. 169 – 172 °С.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц; ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.85 - 0.95 (т, 3H), 1.05 - 1.20 (м, 26H), 1.85 - 2.00 (м, 2H), 4.60 – 4.70 (т, 2H), 8.10 - 8.20 (т, 1H), 8.30 (с, 1H), 8.70 - 8.75 (д, 1H), 9.10 - 9.15 (д, 1H), 9.35 (с, 1H), 12.10 - 12.25 (ушир. с, 1H).

Эл. анализ: найдено, %: 61.85 С, 10.41 Н, 6.52 N; $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{BrN}_2\text{O}$; вычислено, %: 61.81 С, 10.38 Н, 6.55 N.

2.1.4 Синтез 3-трифторацетилпиридина (реакция Сузуки)

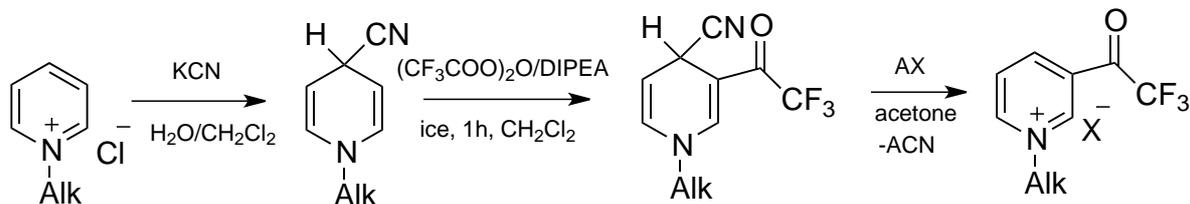


Для получения 3-трифторацетилпиридина применялась следующая методика. Неопентиловый эфир 3-боронилпиридина (1г, 0,02 моль) и ацетат палладия (2 мг) вносились в колбу Шленка, подключенную к линии Шленка. Полного удаления воздуха добивались троекратной сменой аргона под вакуумом. По обоюдоострой игле в колбу переносился сухой и дегазированный толуол (15 мл). Последним вносилось необходимое количество трифторуксусного ангидрида (0,025 моль). Смесь интенсивно перемешивалась в течении 30 минут, после чего доводилась до температуры 80°C. Реакция протекала 2 часа. О ходе и успешному протеканию реакции судили по выпадению черного осадка. Полученную смесь фильтровали через фильтр Шотта. Перекристаллизация из изопропилового спирта приводила к чистому веществу с выходом 30%–40%.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц; ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8,56 (т, 1H), 9,04 (д, 1H), 9,12 (д, 1H), 9,47 (с, 1H),

HR ESI MS m/z рассчитано $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{BNO}_2$ (M-I) 175,0232, найдено 175,0245.

2.1.5 Синтез солей 1-алкил-3-трифторацетилпиридиния

Alk = CH₃, C₁₂H₂₅, C₁₆H₃₃A=Zn²⁺, Ag⁺ X=Cl⁻, OTf⁻

Получение 1-метил-2,4-дигидро-4-циано-3-трифторацетилпиридина.

18-Краун-6 смешивали с цианистым калием в ацетонитриле (эквимолярно). Смесь доводили до кипения и кипятили с обратным холодильником до практически полного растворения веществ. После этого смесь охлаждали и фильтровали через бумажный фильтр. Ацетонитрил упаривали на ротационном испарителе. Полученный белый порошок представляет собой соль комплекса [18-краун-6-K⁺] CN⁻. Выход 95%.

1-Метилпиридиний хлорид растворяли в сухом, свежедистиллированном дихлорметане в атмосфере аргона, добавляли [18-краун-6-K⁺] CN⁻ в соотношении 1:1,2. После растворения при интенсивном перемешивании в смесь добавляли диизопропилэтиламин, охлаждали в колбе Шленка до -4 °C и вводили трифторуксусный ангидрид. Реакция протекала 1 час при перемешивании, после чего полученная смесь трижды промывалась водой. Органическую фазу сушили с MgSO₄, растворитель упаривали на ротационном испарителе, полученный продукт растворяли в гексане. Смесь аккуратно элюировалась гексаном через 10x1 см колонку, заполненную силикагелем, полученный раствор упаривали под вакуумом до получения желтых кристаллов. Выход: 75%. Соединение нестабильно на воздухе, и поэтому сразу использовалось в следующем этапе синтеза.

1-Метил-2,4-дигидро-3-трифторацетилпиридин и трифлат серебра смешивались в безводном дихлорметане под аргоном и смесь интенсивно перемешивалась в течении 24 часов. После этого взвесь фильтровалась через Celite.

Полученный раствор упаривался под вакуумом. Полученные кристаллы – 1-метил-3-трифторацетилпиридиний трифлат с выходом 60%.

Аналогично для получения хлоридов использовался сухой цинка хлорид.

ЯМР и масс спектры конечных продуктов идентичны полученным в реакции Сузуки (2.1.6).

2.1.6 Синтез солей 1-алкил-3-трифтороксиминометилпиридиния

К раствору соответствующего оксиминоалкилпиридина в метаноле прибавляли 1,3-кратный избыток йодистого метила, перемешивали, и оставляли при комнатной температуре в течение 80 часов. Затем реакционную смесь упаривали на ротационном испарителе, полученный осадок промывали горячим бензолом и небольшим количеством охлажденного изопропилового спирта. Чистота продукта контролировалась при помощи ТСХ. Выход: 85 – 95 %.

1-Метил-3-трифтороксиминометилпиридиний иодид. Т пл. 150 – 152 °С.

Спектр ЯМР ^1H (200 МГц; ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8.2 (м, 1H) 8.55 (с, 1H), 8,85 (д, 1H), 9.37 (д, 1H), 12.30 (с, 1H).

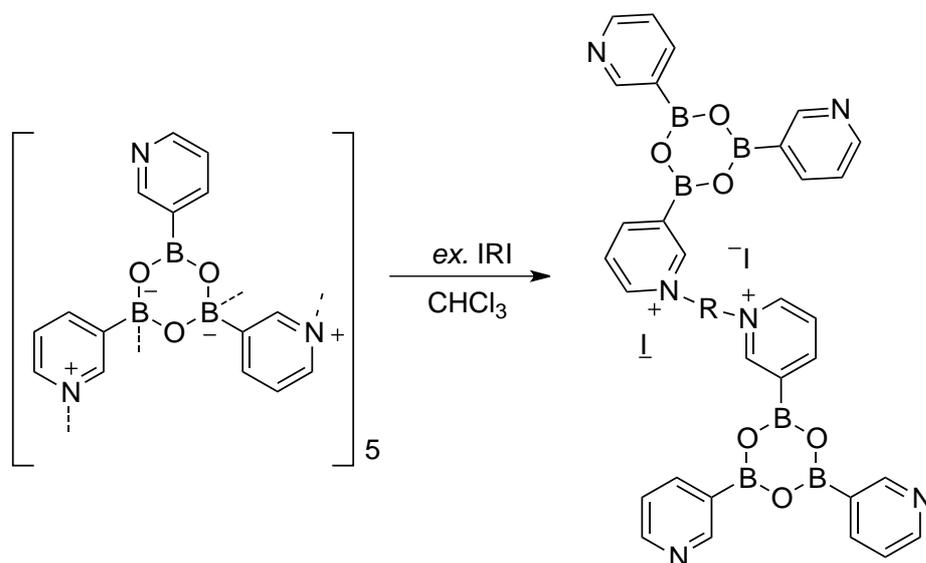
HR ESI MS m/z рассчитано $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{BNO}_2$ (M-I) 190,0543, найдено 190,0577.

2.1.7 Синтез трийодид 2,4,6-трис(1-метилпиридиний-3-ил)бороксина.

В круглодонную колбу на 25 мл помещали 3-пиридин-бороксин **2** (200 мг, 0.6 ммоль), 15 мл метанола и 1 мл метилйодида. Колбу герметично закупоривали и оставляли при комнатной температуре на 2 суток. После чего растворитель упаривали, промывали н-пентаном, полученный продукт перекристализовывали из ацетона. Выход: 80%.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 8.73 (1H, с, CH аром), 8.68 (1H, д, 7.3 Hz, CH аром), 8.59 (1H, д, 7.3 Hz, CH аром), 7.92 (1H, т, 6.6 Hz, CH аром), 4.35 (3H, с, $-\text{CH}_3$).

2.1.8 Получение димерных соединений



В круглодонную колбу на 25 мл помещали пентадекамер 3-ПБК (200 мг, 0.6 ммоль), 15 мл хлороформа и 2 мл 1,2-бис(2-йодэтокси)этана (8 ммоль). Колбу герметично закупоривали и оставляли при комнатной температуре на 10 суток. После чего растворитель упаривали, промывали н-пентаном, полученный продукт кристаллизовали из ацетона. Выход: 70%.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 8.77 (2H, с, CH аром), 8.70 (2H, м, CH аром), 8.59 (3H, м, CH аром), 8.46 (2H, д, J 7.6 Гц, CH аром), 7.90 (1H, м, CH аром), 7.60 (2H, т, J 6.44 Гц, CH аром), 4.55 (2H, м, N-CH₂-), 3.20 (2H, м, -CH₂-), 1.88 (2H, м, -CH₂-)

2.2 Динамическое светорассеяние.

Изучение размера агрегатов при помощи динамического рассеяния света было проведено при помощи инструмента Zetasizer NANO S (Zen 3600) компании Malvern Instruments, Westborough, MA. Источник света – гелий-неоновый лазер (632,8 нм, 4mW). Все растворы были отфильтрованы непосредственно перед измерением напрямую в кювету фильтрами Millipores Millex Triton free, 0,2 μm . Перед исследованием кюветы промывались исследуемым раствором, заполнялись 1,5 мл раствора, после чего уравнивались в оптической системе прибора при

температуре $25,0 \pm 0,1^\circ$. Прибор автоматически вычислял количество сканов, апертуру и фокусное расстояние для достижения требуемой точности. Рассеяние изучалось под углом 173° .

2.3 Трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия.

Изучение образцов на трансмиссионном микроскопе проводилось на оборудовании ТЕМ НТ 7700 Hitachi, Japan с мощностью электронного пучка 100 кэВ. Медно-графитовую сетку для микроскопа готовили следующим образом. Исследуемые растворы ПАВ уравнивали перед исследованием в течение 4-х часов. Капля такого раствора помещалась на предварительно ионизированную сетку. Раствор уравнивался в течение 2-х минут. Избыток раствора удаляли фильтровальной бумагой, после чего на сеточку наносили 1% раствор ацетата урана. Избыток удалялся фильтровальной бумагой. Сетка высушивалась в эксикаторе до полного исчезновения следов жидкости на поверхности.

2.4 Методы ЯМР-спектроскопии

Рутинные ЯМР спектры ^1H , ^{11}B , ^{13}C , а также двумерные спектры и температурные зависимости изучались на приборах Bruker NMR 300 MHz и Bruker AVANCE NMR 400 MHz.

ЯМР спектры высокого разрешения и/или слабokonцентрированных растворов ^1H , ^{11}B были записаны на спектрометре Bruker NMR 500 MHz оборудованным криозондом CryoProbe. В случае изучения водных растворов использовали H_2O с 10% D_2O для локинга, импульсная схема осуществляла подавление сигнала воды.

При анализе спектров ЯМР ^{11}B осуществлялась ручная коррекция базовой линии.

2.5 Масс-спектроскопия

Индивидуальность полученных соединений доказывалась при помощи масс-спектроскопии высокого разрешения с помощью хроматографа Agilent 1100 Series с

селективным детектором Agilent LC/MSD SL, образец вводился на матрицу трифторуксусной кислоты, ионизация методом электроспрея.

2.6 Определение критических констант агрегации

2.6.1 Кондуктометрический метод

Для определения ККА, веществ, имеющих заряд, отличный от нуля, в водных растворах применялся метод кондуктометрии.

Изучалась зависимость электропроводности раствора, приготовленного на бидистиллированной воде, от концентрации ПАВ в этом растворе. Измерения проводились в термостатированной стеклянной ячейке при постоянном перемешивании. Данные по электропроводности фиксировались при помощи платинового электрода, подключенного к универсальному мосту E7-4 и измерительному прибору L.C.R. универсальному E7-11.

Калибровка ячейки проводилась при 25°C по растворам хлористого калия, приготовленных на бидистилляте, в интервале концентраций от $1 \cdot 10^{-4}$ до $1 \cdot 10^{-3}$. Сопротивление каждого раствора определяли с учетом электропроводности воды. Теоретическая электропроводность каждого раствора рассчитывалась по уравнению:

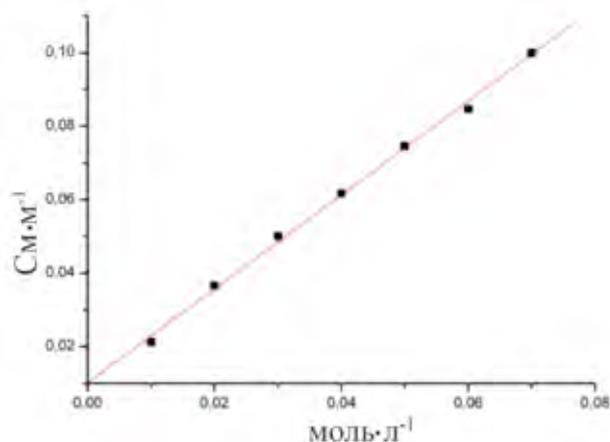


Рисунок 2.1 Калибровочный график для электропроводности ряда растворов хлористого калия.

$$\kappa = 149.93 \cdot 10^{-3} \cdot C + 94.65 \cdot 10^{-3} \cdot C^{3/2} + 58.74 \cdot 10^{-3} \cdot C^2 \cdot \lg C + 198.46 \cdot 10^{-3} \cdot C^2, \quad (2.1)$$

где C – концентрация хлористого калия в моль·л⁻¹, κ – удельная электропроводность при 25 °С

Наблюдаемую константу ячейки $k_{\text{набл}}$ при каждой концентрации определяли по уравнению:

$$k_{\text{набл}} = \kappa \cdot R_{\text{набл}}, \quad (2.2)$$

где $R_{\text{набл}}$ – наблюдаемое сопротивление раствора хлористого калия с учетом сопротивления воды $R_{\text{H}_2\text{O}}$:

$$R_{\text{набл}} = R_{\text{раствора}} R_{\text{H}_2\text{O}} / (R_{\text{H}_2\text{O}} - R_{\text{раствора}}) \quad (2.3)$$

Оказалось, что константа ячейки $k_{\text{набл}}$ заметно зависит от концентрации раствора хлористого калия. Подобные зависимости обычно объясняют процессами, происходящими на границе электрод – электролит (адсорбция носителей заряда, фарадеевские утечки), диффузионными ограничениями, проявляющимися в наличии импеданса Варбурга, а также влиянием геометрической емкости ячейки и емкости проводов на наблюдаемое активное сопротивление (так называемый эффект Паркера). В общем случае, наличие подобных эффектов приводит к появлению систематической погрешности ($\Delta R_{\text{пс}}$) в определении наблюдаемого активного сопротивления ($R_{\text{пс}}$) на мосте с последовательной схемой подключения регулируемого плеча:

$$R_{\text{пс}} = R_x + \Delta R_{\text{пс}}, \quad (2.4)$$

Где R_x – истинное сопротивление раствора.

Вид выражения для $\Delta R_{\text{пс}}$ зависит от выбора эквивалентной схемы замещения ячейки (э.с.з.я.).

Мы не стали выяснять причины заметной зависимости константы ячейки от концентрации, а учли эту зависимость при расчете удельных электропроводностей.

Умножив обе части равенства на удельную электропроводность получим уравнение, выражающее зависимость наблюдаемой константы ячейки от k :

$$k_{\text{набл}} = k_{\text{геом}} + \Delta R_{\text{пс}} k \quad (2.5)$$

Зависимость $k_{\text{набл}}$ от k линейна в интервале удельных электропроводностей от $7.5 \cdot 10^{-6}$ См/см до $8.6 \cdot 10^{-4}$ См·см⁻¹. Данный факт может быть следствием независимости $\Delta R_{\text{пс}}$ от C при концентрациях носителей заряда до $6 \cdot 10^{-3}$ моль/л. В результате линейной аппроксимации первых шести точек зависимости были определены $k_{\text{геом}}$ и $\Delta R_{\text{пс}}$.

Учитывая линейность зависимости $k_{\text{набл}}$ от k при концентрациях электролита меньших чем $6 \cdot 10^{-3}$ моль·л⁻¹, удельную электропроводность в данном концентрационном интервале можно находить по следующей формуле:

$$k = k_{\text{геом}} / (R_{\text{пс}} - \Delta R_{\text{пс}}) \quad (2.6)$$

По данной формуле находили удельную электропроводность раствора и растворителя. Разность полученных величин использовали для расчета наблюдаемой эквивалентной электропроводности.

2.6.2 Тензиометрический метод

Для определения критических концентраций агрегации тех веществ, которые в силу своих свойств не могут быть изучены при помощи кондуктометрии, применялся тензиометрический метод. Метод заключается в измерении поверхностного натяжения раствора и изучение зависимости этой величины от концентрации ПАВ.

Измерения производились при комнатной температуре методом отрыва кольца (дю Ньюи). Растворы ПАВ готовились на деионизированной воде, каждый образец уравнивался минимум в течении 15 минут до измерения. До изменений контрольный опыт всегда показывал поверхностное натяжение чистой воды в регионе $72,0 \pm 0,3$ мН·м⁻¹. Иногда применялась серия разведений растворов при изучении близких концентраций. Каждый опыт повторялся трижды и получалась средняя величина в соответствии с рекомендациями данными в [106].

На основании полученных данных рассчитывались некоторые характеристические величины для каждого вещества.

Максимальная адсорбция на границе раздела фаз

Максимальная адсорбция на границе раздела фаз (Γ_{\max}) молекул ПАВ на границе раздела воздух/вода рассчитывалась при помощи уравнения Гиббса.

$$\Gamma_{\max} = \frac{1}{2,303nRT} \left(\frac{d\gamma}{d \log C} \right)_{T,P} \quad (2.7)$$

где Γ_{\max} – количество адсорбированного на поверхности раздела вещества (моль·м⁻²), γ – поверхностное натяжение в мН·м⁻¹, R – универсальная газовая постоянная (8,314 Дж·моль⁻¹·К⁻¹), T – абсолютная температура, C – концентрация ПАВ и $(d\gamma/d \log C)$ – наклон изотермы поверхностного натяжения около критической концентрации агрегации при 25°C. Из-за присутствия противоиона(трифлата) максимальная избыточная поверхность для этих цвистер-ионных ПАВ рассчитывалась с использованием n=2

Поверхностное натяжение при ККА и эффективность ПАВ

Эффективность ПАВ (π_{CAC}) это разница между поверхностным натяжением чистой воды (γ_0) и поверхностным натяжением раствора ПАВ в точке критической концентрации агрегации.

$$\pi_{CAC} = \gamma_0 - \gamma \quad (2.8)$$

Более эффективный ПАВ дает большее падение поверхностного натяжения при ККА.

Минимальная площадь на молекулу

Площадь оптимального поперечного сечения, занимаемая каждой молекулой на границе раздела фаз, рассчитывалась по формуле:

$$A_{min} = (N_A \cdot \Gamma_{max})^{-1} \cdot 10^{18} \quad (2.9)$$

где N_A – постоянная Авогадро и A_{min} – площадь в нм^2

Действенность ПАВ

Действенность (pC_{20}) определяется как концентрация ПАВ при которой поверхностное натяжение упадет на $20 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1}$ в сравнении с чистой водой.

2.7 Определение констант ионизации

Для определения констант кислотной ионизации исследованных соединений использовались спектрофотометрическая методика [107] и методика с использованием ЯМР-спектроскопии [108,109].

При определении констант ионизации реагентов растворы готовились в буферных растворах ($0,1 \text{ моль л}^{-1}$) фосфата калия ($pH = 6,0 - 8,5$) или тетрабората натрия ($pH = 8,5 - 12,5$)

2.7.1 Спектрофотометрический метод.

Спектрофотометрический метод [107] был использован для определения констант кислотной ионизации солей 1-алкил-3-боронилпиридиния. Рабочая длина волны, значения оптической плотности при которой были использованы для определения pK_a , выбиралась таким образом, чтобы разница между поглощением протонированной и депротонированной форм была максимальной. Значения pK_a рассчитывались из уравнения (2.10) [107]:

$$pK_a = pH + \lg \frac{D_A - D}{D - D_{HA}}, \quad (2.10)$$

где D – экспериментально измеренное поглощение раствора вещества при данном значении pH , D_A - и D_{HA} – соответственно экспериментально найденные поглощения растворов в сильнощелочной и сильнокислой средах.

Измерения поглощения проводились на сканирующем спектрофотометре Genesys 10 S UV-VIS (Thermo Electron Corp.) и диодно-матричных HP 8452A и Analytik Jena Specord 600, оборудованных блоками для термостатирования кювет. Оптическая плотность исследуемого вещества определялась в 6 – 8 буферных растворах, приготовленных таким образом, чтобы величины pH этих растворов были близки к предполагаемой величине pK_a исследуемого соединения (Рисунок 2.2).

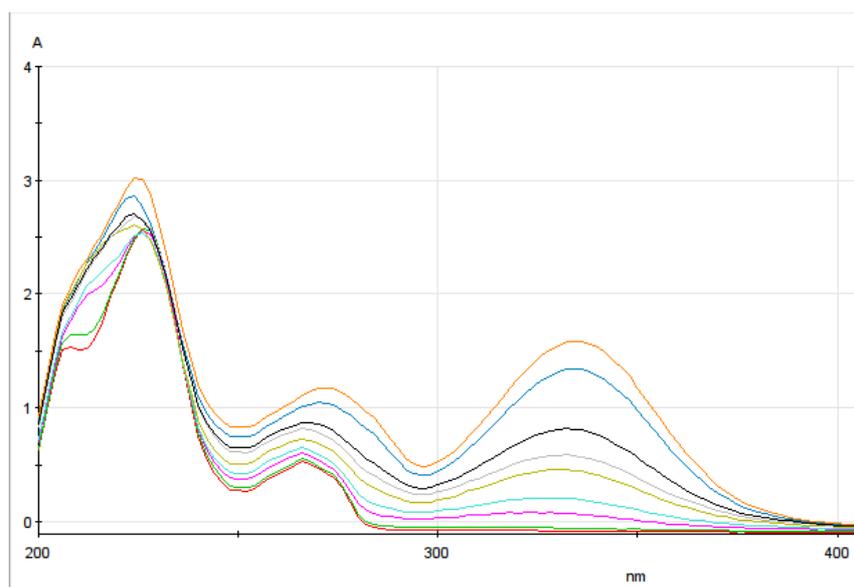


Рисунок 2.2 – Определение pK_a 1-метил-3-ацетил пиридиний иодида спектрофотометрическим методом на приборе Genesys 10 S UV-VIS; вода, 25 °С.

После измерения оптической плотности указанных выше растворов и измерения их pH pK_a рассчитывали по уравнению (2.10).

Метод удобен для определения кажущихся констант кислотной ионизации цвиттер-ионных функциональных ПАВ, констант присоединения

гидроксид-иона бороновыми кислотами и позволяет определять $pK_{a, каж}$ как для собственно функциональных детергентов. Ошибка в определении pK_a этим методом не превышала ± 0.06 единиц pK_a .

2.7.2 Метод с применением ЯМР-спектроскопии

В опытах по изучению констант равновесия ЯМР ^{11}B мы придерживались рекомендаций IUPAC относительно этого метода [109]:

- 1) Получение крайних значений химического сдвига в наиболее кислой/щелочной среде доступной без разрушения вещества и кварцевой ампулы
- 2) Ионная сила, концентрация исследуемого вещества и температура во всех опытах должна быть одинаковой
- 3) Должен использоваться внешний стандарт либо концентрация вещества для локинга в растворе также должна быть неизменной
- 4) Раствор должен быть близок к H_2O , в случае использования D_2O необходимо тщательно контролировать температуру и корректировать рН: $\text{pD} = \text{pH-наблюдаемая}^* + 0,40$

* - величина получаемая рН-метром в растворе чистого D_2O , откалиброванного по стандарт-буферам в H_2O

Использование этих рекомендаций позволяет получать значения pK_a и других равновесных концентраций близких к найденным другими методами [108]

2.8 Методика проведения кинетических экспериментов.

Все растворы готовились на бидистиллированной воде непосредственно перед каждой серией кинетических измерений. Кислотность среды фиксировалась тетраборатом натрия концентрация которого составляла $0,1 - 0,05$ моль·л $^{-1}$. Требуемое значение рН устанавливалось концентрированными растворами КОН и НСІ. Ионная сила фиксировалась введением 1 моль·л $^{-1}$ КСІ. Концентрация пероксида водорода определялись соответственно перманганатометрически [110].

Контроль за ходом реакции осуществляли спектрофотометрически по накоплению 4-нитрофенолят-иона ($\lambda_{\text{макс}} = 400$ нм; рабочая длина волны выбиралась

в пределах 400 – 420 нм) при помощи прибора Genesys 10 S UV-VIS (Thermo Electron Corp.) при температуре $25 \pm 0,5$ °С.

Типичный кинетический эксперимент осуществлялся следующим образом. Кварцевую кювету с притертой пробкой, содержащую 3 мл раствора реагента с заданным значением pH, помещали в термостатируемую ячейку спектрофотометра и выдерживали до требуемой температуры. Затем в кювету вводили прикапыванием 0.02 – 0.04 мл 0.01 моль·л⁻¹ раствора субстрата в метаноле, реагенты быстро смешивали и сразу же осуществляли регистрацию поглощения с помощью прибора Genesys 10 S UV-VIS (Thermo Electron Corp.). Кислотность среды контролировалась до и после каждого кинетического опыта при помощи pH-метра Metrohm 744 («Metrohm», Швейцария). Если изменение pH после завершения опыта превышало 0.05 единиц pH, то такие результаты во внимание не принимались. Настройка pH-метра производилась по стандартным буферным растворам для pH-метрии. Во всех опытах начальная концентрация субстрата ($\leq 4 \cdot 10^{-5}$, моль·л⁻¹) была много меньше концентрации нуклеофильного реагента, и наблюдаемые константы скорости псевдопервого порядка, k_n , с⁻¹, определялись из изменения оптической плотности во времени по уравнению:

$$\ln(D_{\infty} - D_t) = \ln(D_{\infty} - D_0) - k_n \cdot t, \quad (2.11)$$

где D_0 , D_t , D_{∞} – оптическая плотность в моменты времени соответственно $t = 0$, $t = t_i$ и по завершении реакции.

Дальнейший анализ результатов кинетических измерений осуществлялся на основании предположения о том, что единственным каталитически активным компонентом воды является гидроксид-ион (как показали контрольные опыты, вклад спонтанного гидролиза субстрата и гидролиза, катализируемого буфером, в наблюдаемые константы скорости псевдопервого порядка не превышал 1 – 2 %), и выражение для k_n (2.2) должно включать только член, описывающий поток с участием иона гидроксила.

$$k_n' = k_n^{\text{OH}^-} + k_2' \cdot [\text{HA}]_0 = k_{\text{OH}^-} \cdot a_{\text{OH}^-} + k_2 \cdot \alpha \cdot [\text{HA}]_0 \quad (2.12)$$

В уравнении (2.12) $k_{\text{н}}^{\text{OH}^-}$, с^{-1} – вклад щелочного гидролиза в наблюдаемую скорость расщепления субстрата, k_{OH^-} , $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ – константа скорости второго порядка, описывающая реакцию OH^- -иона; $k_2 = k_2' / \alpha$, $\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ – константа скорости второго порядка, характеризующая реакцию основной формы нуклеофила, α – доля этой формы при данном значении рН. При определении величин k_2 условия проведения реакции подбирались таким образом, чтобы вклад основного потока составлял не менее 90 – 95 %. Если этого сделать не удавалось, то в величину наблюдаемой константы скорости расщепления субстрата вносили поправку на вклад щелочного гидролиза и лишь затем определяли величину k_2 :

$$k_{\text{н}} = k_{\text{н}}' - k_{\text{OH}^-} \cdot a_{\text{OH}^-} = k_2 \cdot \alpha \cdot [\text{НА}]_0 = k_2' \cdot [\text{НА}]_0 \quad (2.13)$$

Используя этот подход была оценена реакционная способность нуклеофильных реагентов как в присутствии ПАВ, так и в их отсутствии.

Окисление диэтилсульфида изучалось по кинетическому методу Рудакова. Детальное описание методики и оборудования приведено в [111].

2.9 Математическая обработка результатов

Оценка точности измеренных величин констант скорости и констант равновесий проводилась при помощи методов математической статистики – статистики малых выборок [112]. В соответствии с этим подходом наиболее вероятное значение измеряемой величины есть среднее арифметическое X_i измерений:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i, \quad (2.14)$$

тогда истинное значение искомой величины X попадает в доверительный интервал, определяемый по формуле

$$X = \bar{X} \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n(n-1)}} \quad (2.15)$$

Параметры уравнения оптимизировались при помощи метода наименьших квадратов.

РАЗДЕЛ 3. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЛЕЙ 1-АЛКИЛ-3-БОРОНИЛПИРИДИНИЯ

3.1 Синтез 1-алкильных производных 3-пиридинбороновой кислоты.

Получение необходимых для исследования соединений требует наличия надежной методики. Современная химическая наука предъявляет ряд новых требований к синтетическим протоколам, соответствующих современным представлениям химической науки о защите окружающей среды. Эти требования наиболее полно изложены в 12 принципах «зеленой химии» [113]. Их соблюдение подразумевает использование безопасных растворителей или полный отказ от них, создание синтетических схем с высокой «экономией атомов», минимизацию энергетических потерь и т.п. Классическая реакция алкилирования пиридин-производных производится в полярных растворителях при помощи алкилгалогенидов [114]. Реакционная способность атома азота в 3-пиридинбороновой кислоте, по сравнению с атомом азота в пиридине, значительно ниже, что приводит к тому, что классическое алкилирование без побочных продуктов и с высоким выходом удалось выполнить лишь в случае алкилирования йодметаном в нитрометане. При алкилировании же гексадецилйодидом реакция протекает за 4-6 дней при постоянном кипячении, а выход (по данным ЯМР) составляет 20-30% [32]. Такой подход недопустим к использованию с точки зрения «зеленой химии». Поэтому был разработан ряд новых протоколов по алкилированию 3-пиридинбороновой кислоты.

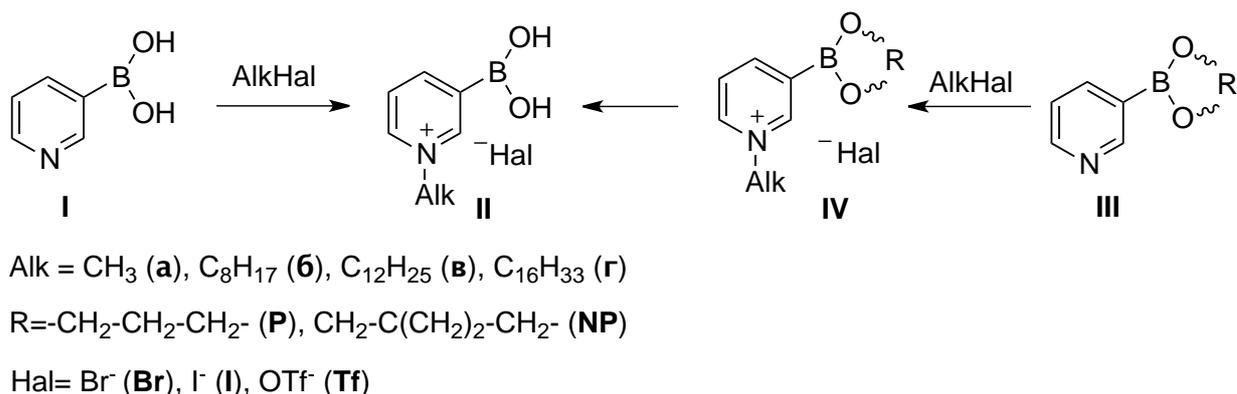


Рисунок 3.1 – Общая схема синтеза галогенидов 1-алкилборонилпиридиния **II**.

Первый подход заключается в микроволновой активации данной реакции. Исследовано влияние микроволнового излучения и наличия органических растворителей на протекание взаимодействия 3-пиридинбороновой кислоты (и ее неопентилгликолевого эфира) с алкилгалогенидами.

Непосредственное алкилирование 3-ПБК в присутствии либо отсутствии растворителя приводит к образованию стабильных комплексов сложной структуры, строение которых будет подробно обсуждаться ниже. Увеличение мощности микроволнового излучения приводит лишь к увеличению количества продуктов деборонирования, а целевое соединение **II** не фиксируется ни одним из использованных корреляционных методов ЯМР (HMBC, HSQC, COSY) в составе сложной смеси комплексов – продуктов конденсации бороновых кислот и продуктов их алкилирования.

Использование защищенной бороновой кислоты предотвращает образование таких аддуктов и позволяет провести алкилирование соединения **III**. За протеканием реакции легко наблюдать по изменению окраски раствора от бесцветного к желтому (йодид) или коричневому (бромид).

Типичная методика синтеза с использованием микроволновой печи включает периодическое прерывание реакции и перемешивание реакционной массы с целью обеспечения равномерного прогревания и предотвращения возникновения локальных зон перегрева, что может приводить к деборонированию и испарению

алкилгалоненида. Подробное описание протокола приведено в экспериментальной части. Для различных алкилирующих агентов были проведены оптимизации условий с целью достижения максимальных выходов (табл. 3.1, табл. 3.2).

Таблица 3.1 – Оптимизация условий реакции алкилирования неопендилгликолевого эфира 3-ПБК (1 ммоль) додецилйодидом (1,25 ммоль).

N	Мощность излучения, Ватт	Время, мин	Выход, %
1	180	5	<5
2	300	9	10
3	300*	25	45
4	300*	40	90
5	450*	5	56
6	300	4	10
7	300	10	80
8	300	15	88
9	300	20	96

* – использовалось каталитическое количество ацетонитрила (0,2 мл)

Таблица 3.2 – Результаты оптимизации протокола микроволнового алкилирования соединения **III**

N	AlkHal	[AlkHal],	излучение,	время,	Выход %	Выход %
1	CH ₃ I	4	180	3	94	75(7)
2	C ₄ H ₉ I	2,5	180	18	82	50(5)
3	C ₆ H ₁₁ I	2,5	180	12	86	75(7)
4	C ₈ H ₁₇ I	2,5	180	25	84	75(7)
5	C ₁₀ H ₂₁ Br	1,25	180	33	76	65(10)
6	C ₁₀ H ₂₁ I	1,25	300	18	90	75(10)
7	C ₁₂ H ₂₅ Br	1,25	300	18	75	75(15)
8	C ₁₂ H ₂₅ I	1,25	300	20	96	75(15)
9	C ₁₆ H ₃₃ I	1,25	300	20	96	75(15)

* – выходы при использовании методики с длительным кипячением

Как видно из приведенных данных, микроволновая активация позволяет в сотни раз сократить время реакции, повысить ее выход и удобство проведения.

Однако, в ряде случаев использованная методика не позволяла обеспечить полное отсутствие примеси продукта деборонирования рис. 3.2. – V.

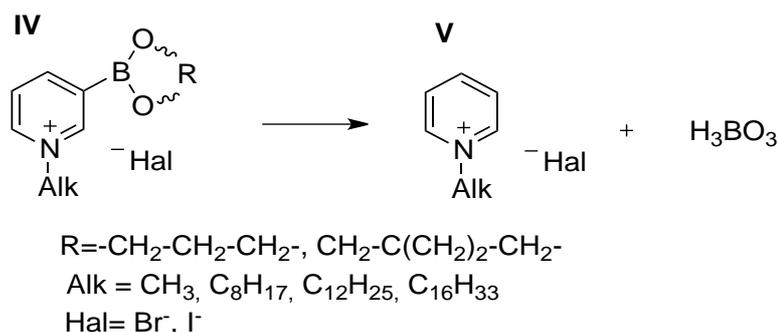


Рисунок 3.2 – Реакция деборонирования соединения IV

Соединения IV и V крайне сложно разделить (особенно в случаях достаточно длинных алкильных цепей), их физико-химические свойства становятся похожи. Разделение путем перекристаллизации невозможно, хроматографическое разделение на силикагеле также неосуществимо, т.к. бороновые группы необратимо связываются с ним. Единственное решение для получения чистого конечного продукта – обратнoфазовая хроматография на силикагеле C18. Такой метод подходит для препаративного разделения, но является неэффективным, учитывая высокую стоимость сорбента.

Нами был разработан альтернативный способ получения солей 3-ПБК, основанный на известной методике активации ангидрида трифторметилсульфокислоты [105].

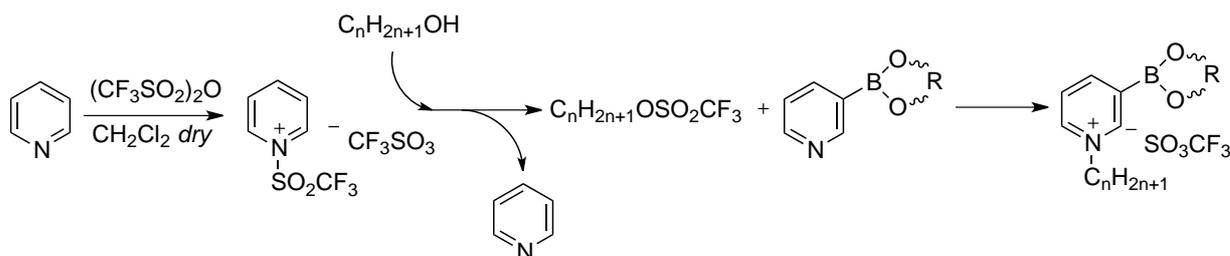


Рисунок 3.3 – Схема алкилирования 3-ПБК с использованием алкилтрифлатов

Такая схема имеет ряд преимуществ, сделавших ее основной методикой в данной работе. Первое – реакция алкилирования полностью протекает за 10-15 минут при комнатной температуре, полнота превращения по данным ЯМР составляет около 100%, а выход конечного продукта – около 70%, при этом полностью отсутствуют побочные продукты деборонирования.

3.2 Ионное равновесие в водных растворах бороновых кислот

В водных растворах бороновых кислот существует равновесие между трехвалентной формой и анионной тетраэдрической формой, а их кислотность в воде характеризуется образованием иона гидроксония путем «непрямого» переноса протона (рис. 3.4). Основываясь на принятом в международной практике правиле [2], сейчас и в дальнейшем константу такого процесса будем называть константой кислотной диссоциации бороновой кислоты и обозначать как pK_a .

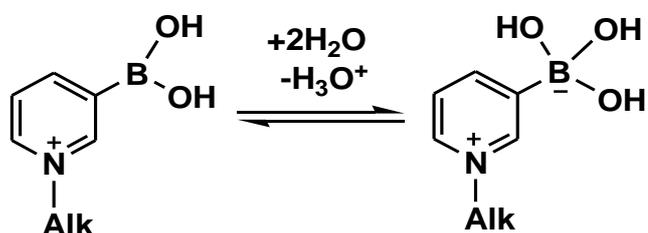


Рисунок 3.4 – Схема кислотно-основного равновесия для боронильной группы.

Для изучаемых в данной работе солей 1-алкил-3-боронилпиридиния этот процесс был изучен методами УФ-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии. Константа кислотной диссоциации для 1-метил-3-боронилпиридиния была найдена по изменению поглощения на 266 нм. Эта длина волны соответствует правому плечу пика поглощения пиридинового кольца, максимум которого находится на 261 нм.

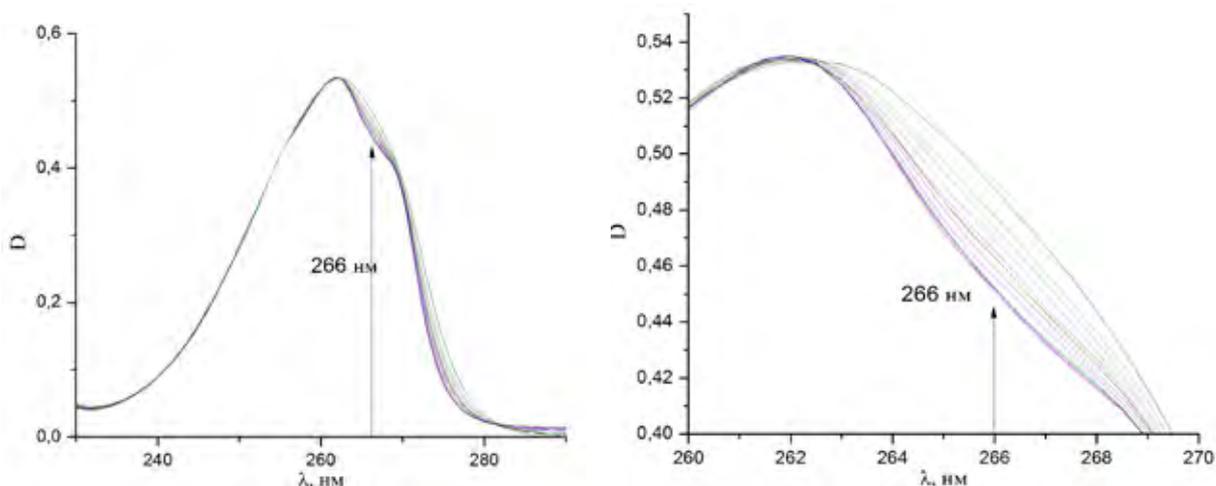


Рисунок 3.5 – Изменения в спектрах поглощения при переходе 3-ПБК из трехкоординатной в тетракоординатную форму.

Слабые изменения спектра поглощения при переходе от трехкоординатной формы к тетракоординатной обуславливают особые условия такого эксперимента и выдвигают дополнительные требования к качеству проведения эксперимента и используемому оборудованию. Был использован диодно-матричный спектрофотометр, измеряющий оптическую плотность с точностью до $\pm 0,004A$ в требуемом диапазоне. Раствор перед внесением в кювету фильтровался через фильтр Millipore 60 мкм для удаления взвешенных частиц.

Таблица 3.3 – Величины pK_a пиридин-бороновых кислот

положение $B(OH)_2$	первая pK_a для незамещенной пиридинбороновой кислоты	pK_a для 1-метилборонилпиридиния
2-	неустойчива [2]	неустойчива [2]
3-	4,0 [115], 4,40 [116]	$4,40 \pm 0,05$
4-	8,0 [117]	$3,83 \pm 0,05$

Определение констант кислотной ионизации для поверхностно-активных соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf** проводилось ниже точки ККА (будет показано ниже),

которая для этих соединений составляет $2 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹ и $2 \cdot 10^{-5}$ моль·л⁻¹ соответственно.

Таблица 3.4 – pK_a полученных соединений **II(a-г)-Tf**

	IIa-Tf	IIб-Tf	IIв-Tf	IIг-Tf
pK_a	$4,40 \pm 0,05$	$4,0 \pm 0,05$	$3,9 \pm 0,05$	$3,8 \pm 0,05$

3.3 Влияние структуры функционализированного ПАВ на критическую концентрацию агрегации

Критические концентрации агрегации соединений **II(б-г)-Tf** были измерены тензиометрическим методом. Для **IIб-Tf** ККА не была обнаружена в исследуемом диапазоне концентраций, а для **IIв-Tf** и **IIг-Tf** производных ККА равны $1,6 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹ и $1,6 \cdot 10^{-5}$ моль·л⁻¹ соответственно (рис. 3.6 – а).

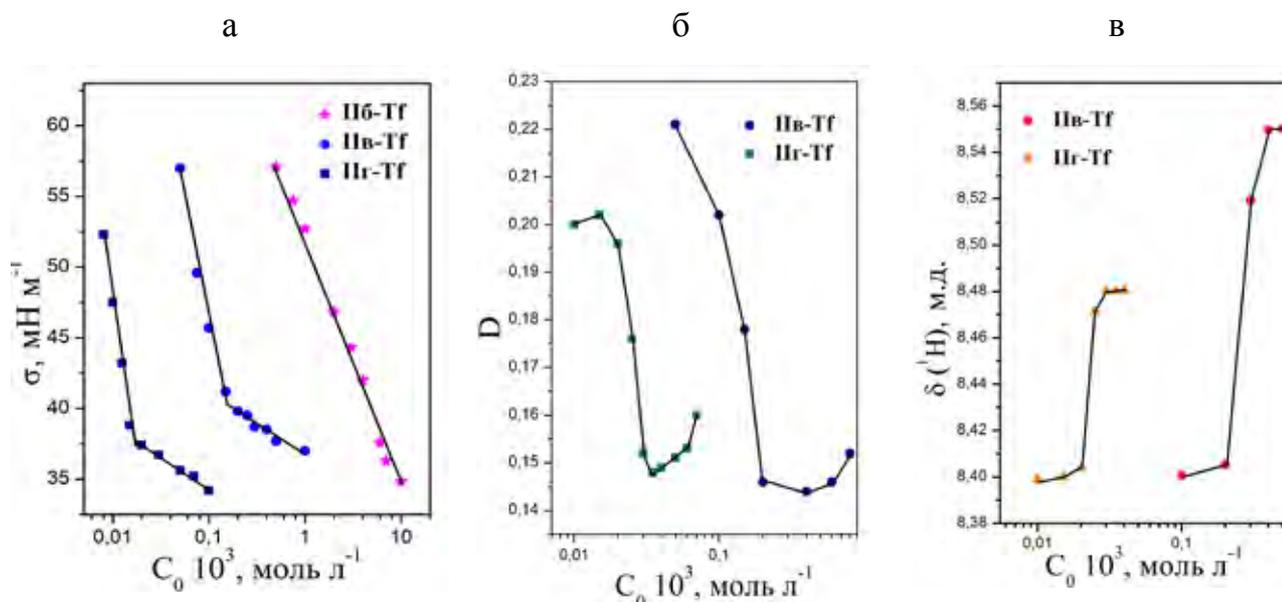


Рисунок 3.6 – Определение ККА полученных соединений а) тензиометрическим методом; б) методом ЯМР-спектроскопии; в) с использованием сольватохромного зонда.

Использование других методов определения ККА подтвердило полученные величины (рис. 3.6 – б,в)

Величины ККА были измерены для йодидов и трифлатов соединений **П(б-г)-Тf** с целью анализа влияния противоиона на агрегационные свойства ПАВ [118] (табл. 3.5)

Таблица 3.5 – Влияние противоиона и длины цепи на критическую концентрацию агрегации.

противоион	Пб-Тf	Пв-Тf	Пг-Тf
OTf ⁻	< 0,01 моль·л ⁻¹	1,6·10 ⁻⁴ моль·л ⁻¹	1,6·10 ⁻⁵ моль·л ⁻¹
Г ⁻	< 0,01 моль·л ⁻¹	2,2·10 ⁻⁴ моль·л ⁻¹	2,5·10 ⁻⁴ моль·л ⁻¹
Br ⁻ [114]	< 0,01 моль·л ⁻¹	2,9·10 ⁻⁴ моль·л ⁻¹	7,35·10 ⁻⁵ моль·л ⁻¹

Характер изменения ККА в зависимости от противоиона следует ряду Гофмейстера. Кроме того, последние данные [118] свидетельствуют о том, что трифлат-ион способен существенно понижать как ККА, так и поверхностное натяжение раствора.

На основании данных тензиометрического исследования был рассчитан ряд параметров, характеризующих поверхностно-активные свойства веществ (табл. 3.6). Для сравнения приведены те же характеристики для триметиламмониевых ПАВ с алкильными цепями той же длины – ДТАБ и ЦТАБ.

Таблица 3.6 – Коллоидные характеристики полученных соединений **П(а-г)-Тf**

Соединение	ККА (моль·л ⁻¹)	$\pi_{\text{ККА}}$	γ (мН/м)	$\Gamma_{\text{max}} \cdot 10^6$ (моль·м ⁻²)	A_{min} (нм ²)	pC_{20}
ДТАБ	15,1	36,4	36,4	3,77	0,44	2,26
ЦТАБ	0,98	37,5	35,3	3,55	0,48	3,62
Пв-Тf	0,158	31,5	35	2,17	0,76	4,00
Пг-Тf	0,016	34	35,5	2,02	0,82	5,03

Из таблицы 3.6 видно, что величины ККА для различных типов ПАВ имеющих одинаковую длину алкильных цепей отличаются на 2 порядка. Одной из причин объясняющих столь низкие величины ККА для боронопиридиниевых ПАВ

является тот факт, что в экспериментальных условиях они существуют в виде цвиттер-ионов. Как известно, в цвиттер-ионных ПАВ связь между амфифильной частью соединения и противоионом ослабевает, концентрация противоиона в слое Гуи-Чепмена падает, что вызывает образование агрегатов при более низких концентрациях. Кроме того, трифлат-ион способен мигрировать на поверхность раздела фаз и играть дополнительную роль в снижении поверхностного натяжения [118].

Важным для анализа поверхностно-активных свойств параметром является Γ_{\max} – максимальная адсорбция на границе раздела фаз, который вычисляется по уравнению (2.7) и численно соответствует количеству моль вещества находящегося на 1 м^2 поверхности раздела фаз. Это параметр позволяет рассчитать оптимальную площадь, занимаемую одной молекулой вещества на поверхности раздела фаз (A_{\min}). Из приведенной таблицы видно, что такая площадь для новых амфифильных соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf** выше, чем для ДТАБ и ЦТАБ, так как гидрофильная часть молекул **Пв-Tf** и **Пг-Tf**, стремящаяся занять поверхность раздела фаз, представляет собой ароматический остаток пиридина, размер которого существенно превышает размер головной группы ДТАБ и ЦТАБ.

Одним из широко используемых в настоящее время параметром, позволяющим предсказать характер образуемых агрегатов ПАВ является эмпирический «параметр упаковки» (3.1), который рассчитывается на основании A_{\min} и геометрических параметров молекулы [44,119]. Данный параметр был изучен и внедрен в практику в работах Израелашвили [120].

$$P = \frac{v_c}{A_{\min} l_c}, \quad (3.1)$$

где v_c – объем цепи, A_{\min} – оптимальная площадь головной группы одной молекулы на поверхности раздела фаз, l_c – критическая длина гидрофобной цепи.

Данный параметр принимает значения от 0 до ≈ 2 и позволяет предположить, тип агрегатов образуемых соединением ПАВ (сферическая мицелла, цилиндрическая мицелла, везикула, бислои, обратная мицелла) [121,122].

Используя справочные величины и уравнения (3.2) и (3.3), получили следующие параметры упаковки для соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf**:

$$v_c = (27,4 + 26,9n) \times 10^{-3}, \quad (3.2)$$

где n – количество углеродных атомов в насыщенной углеводородной цепи.

v_c для $n=16$ составляет 457,8, а для $n=12$ – 350,2.

$$l_c = (0.154 + 0.1265n), \quad (3.3)$$

l_c для $n=16$ составляет 2,178 нм, а для $n=12$ – 1,672 нм.

Таким образом, $R_{\text{Пв-Tf}}=0.27$ и $R_{\text{Пг-Tf}}=0,25$, что предполагает образование данными соединениями идеальных сферических мицелл. Также метод Израелашвили позволяет рассчитать ожидаемый радиус таких сферических мицелл:

$$R = 3v_c/a_0, \quad (3.4)$$

$R_{\text{Пв-Tf}}=1.8$ нм и $R_{\text{Пг-Tf}}=1.28$ нм.

3.4 Везикулообразование амфифильных бороновых кислот.

Некоторые поверхностно-активные вещества способны образовывать везикулы (липосомы). Большинство ПАВ, в особенности мономерных (одна голова, один хвост), образуют мицеллы. Исходя из этого предполагалось, что полученные ПАВ **П(б-г)-Tf** также будут образовывать мицеллы, и точка ККА должна отвечать переходу мономер-мицелла (критической концентрации мицеллообразования).

Изучение размера образующихся агрегатов, при помощи метода динамического светорассеяния было обнаружено, что гидродинамический диаметр наблюдаемых объектов (30–300 нм) значительно превышает характерные для мицелл размеры (1–3 нм). Были получены такие гидродинамические диаметры агрегатов: 40 ± 10 нм для **Пг-Tf** и 150 ± 50 нм для **Пв-Tf** (рис. 3.7).

a

б

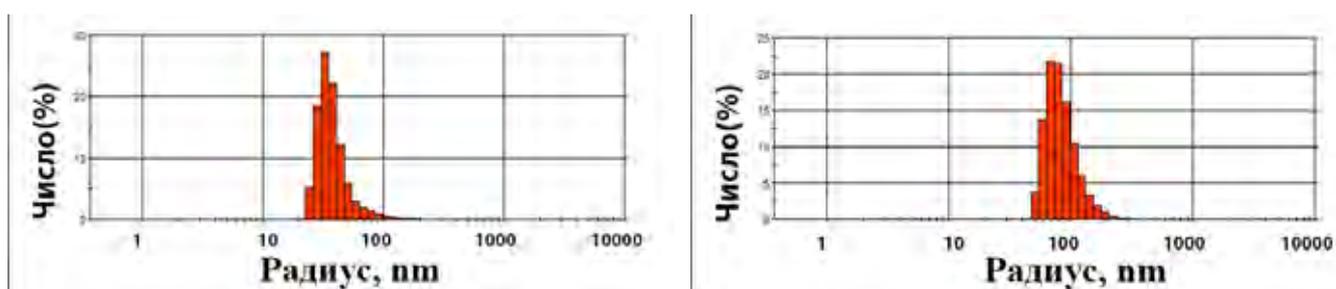


Рисунок 3.7 – Гидродинамический радиус агрегатов соединений **Пг-Tf** (а) и **Пв-Tf**(б) в концентрации, эквивалентной 5·ККА.

Такие результаты динамического светорассеяния потребовали дополнительного эксперимента для подтверждения полученных размеров и установления типа агрегатов. Образцы растворов соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf** в концентрациях эквивалентных 5·ККА были изучены при помощи трансмиссионной электронной микроскопии, которая показала наличие везикул имеющих размеры, согласующихся с данными светорассеяния, и характерные для везикул «ореолы», наблюдаемые при негативном окрашивании уранилацетатом (рис. 3.8).

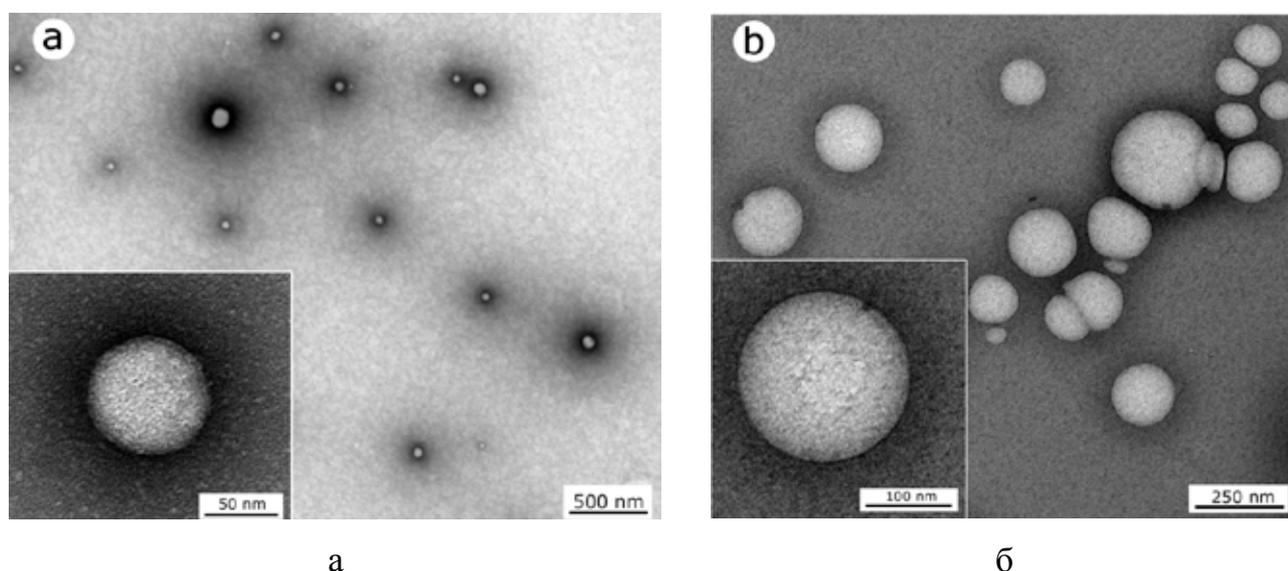
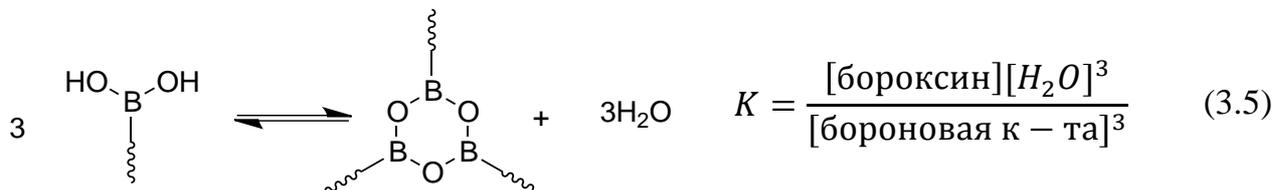


Рисунок 3.8 – Фотографии ТЭМ наноагрегатов образуемых соединениями **Пв-Tf**(а) и **Пг-Tf**(б) в присутствии негативного контрастного агента (уранилацетат).

Размер, а также разброс размеров агрегатов, найденный при помощи ТЭМ, совпадает с данными ДСР при аналогичных концентрациях (рис. 3.7).

Значительное расхождение размеров агрегатов, ожидаемых исходя из параметра упаковки и экспериментальных данных, говорит о том, что в систему вносит существенный вклад фундаментальный фактор, не учитываемый при использовании величин A_{\min} , v_c , l_c . На роль такого фактора претендует химическое взаимодействие, приводящее к образованию новых связей, изменяющее структуру соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf**.

Например, межмолекулярная конденсация остатков бороновых кислот, приводящая к образованию бороксинов. Такое взаимодействие является равновесным, обратимым процессом и изучено в работе [123], в которой показано, что образование таких комплексов может является термодинамически выгодным процессом. Константа равновесия может колебаться от 0,4 моль·л⁻¹ до 1,4 моль·л⁻¹ для разных заместителей.



В случае поверхностно-активных производных бороновой кислоты сближение головных групп на стадии предмицелярных агрегатов способно снизить активационный барьер такой реакции, а энергетический выигрыш от выталкивания молекул воды из микроокружения способен сдвинуть константу равновесия в сторону образования бороксина. В таком случае некоторая часть молекул ПАВ будет находиться в виде продуктов конденсации, имеющих параметр упаковки отличный от такового для исходных ПАВ.

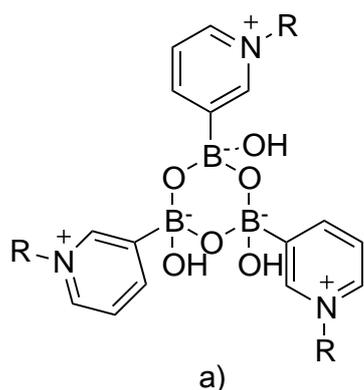


Рисунок 3.9 – Возможный продукт конденсации, приводящий к образованию везикулярных агрегатов.

Для расчета ожидаемого упаковочного параметра такого тримера (рис. 3.9) сделаем ряд допущений. Пусть вся бороновая кислота введенная в раствор формирует бороксин. Величина A_{\min} останется неизменной поскольку Γ_{\max} рассчитывается из величины поверхностного натяжения, определяемого экспериментально.

Величина n для цвиттер-ионных соединений принимается равной 2, а объем гидрофобных хвостов, приходящихся на одну молекулу увеличится в 3 раза. Но их длина l_c в проекции на перпендикулярный срез агрегата практически не изменится.

Таблица 3.7 – Расчет параметра упаковки для тримеров соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf**.

Соединение	$\Gamma_{\max} \cdot 10^6$ (моль·м ⁻²)	A_{\min} (нм ²)	v_c	l_c	P
3 C ₁₂ Py ⁺ B(O)CF ₃ SO ₃ ⁻	2,17	0,76	1,0506	1,672	0,82
3 C ₁₆ Py ⁺ B(O)CF ₃ SO ₃ ⁻	2,02	0,82	1,374	2,178	0,76
Пв-Tf	2,17	0,76	0,350	1,672	0,27
Пг-Tf	2,02	0,82	0,458	2,178	0,25

Как видно из таблицы 3.7, параметр упаковки для таких тримеров (>0,5) предсказывает образование ими везикул, причем везикулы тримера **Пв-Tf** должны иметь больший радиус кривизны чем везикулы тримера **Пг-Tf** и, соответственно, больший диаметр наноагрегатов.

Подход Израелашвили позволяет дать ориентировочную оценку размеров везикул (3.6), исходя из рассчитанных параметров, которые численно равняется 100

нм и находится в соответствии с наблюдаемыми в экспериментальными величинами.

$$R = l_c / (1 - \frac{v_c}{A_{min} l_c}) \quad (3.6)$$

Однако, такие бороксины, как правило, являются нерастворимыми в воде, а их планарная структура может создавать трудности при упаковке в везикулу. Другим возможным объяснением является равновесное образование димерных структур:

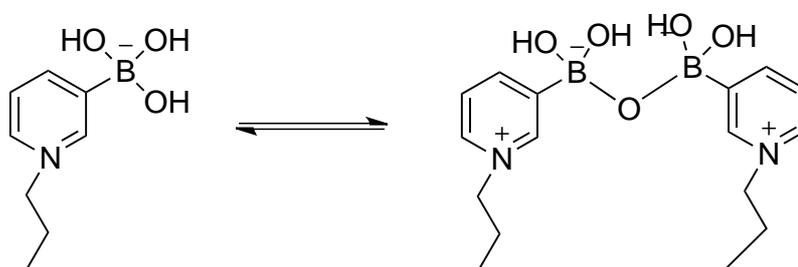


Рисунок 3.10

Таблица 3.8 – Расчет параметра упаковки для димеров соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf**.

Соединение	$\Gamma_{max} \cdot 10^6$, моль \cdot м ⁻²	A_{min} , нм ²	v_c	l_c	P
2 C ₁₂ Py ⁺ B(O) ⁻ CF ₃ SO ₃ ⁻	2,17	0,76	0,700	1,672	0,55
2 C ₁₆ Py ⁺ B(O) ⁻ CF ₃ SO ₃ ⁻	2,02	0,82	0,916	2,178	0,513
Пв-Tf	2,17	0,76	0,350	1,672	0,27
Пг-Tf	2,02	0,82	0,458	2,178	0,25

Размеры везикул, ожидаемых при образовании таких димерных пар, рассчитанные с использованием подхода Израелашвили, составляют 30 нм, что также находится в соответствии с наблюдаемыми данными для соединения **Пг-Tf**. Обе предполагаемые структуры могут выступать в качестве фактора играющего роль в предпочтительном образовании везикул (а не мицелл).

Кроме того, дополнительный вклад может вносить наличие трифлатного противоиона, частично гидрофобная природа которого, по мнению Хаймовича и соавторов [118,124], может существенно влиять на свойства наноагрегатов.

Существует метод, позволяющий оценить величину ККА из данных динамического светорассеяния. Этот метод является оценочным и не подходит для аналитического определения данной величины, так как способен обнаруживать предмицеллярные агрегаты помимо мицелл и везикул [125].

С использованием данного подхода был изучен рост размера агрегатов **Пг-Tf** вблизи и выше точки ККА (рис. 3.11)

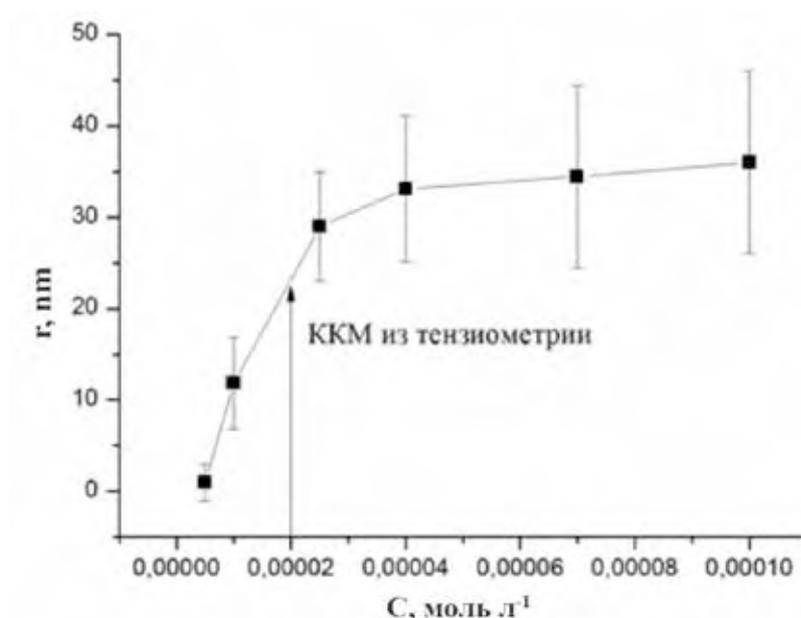


Рисунок 3.11 – Изменение гидродинамического радиуса агрегатов в зависимости от концентрации **Пг-Tf**

Как видно из рисунка 3.11 в точке $0,25 \cdot \text{ККА}$ отсутствуют какие-либо наноагрегаты. В области $0,5 \cdot \text{ККА}$ наблюдается наличие предмицеллярных (предвезикулярных) агрегатов, а выше ККА наблюдается образование и рост медленный рост размера везикул. Эти данные подтверждают, что величина ККА представляет собой интервал концентраций ПАВ, при которой происходит агрегатообразование [37]. Так, при концентрации равной ККА, около 50% молекул

участвуют в процессах агрегации, при концентрации ($0,7 \cdot \text{ККА}$) около 25% молекул агрегированы, а в точке ($2 \cdot \text{ККА}$) более 80% молекул участвуют в формировании наноагрегата.

Для изучения особенностей строения везикул был проведен эксперимент с использованием сольватохромных зондов: метилового оранжевого (МО) и бетаина Райхардта (RB).

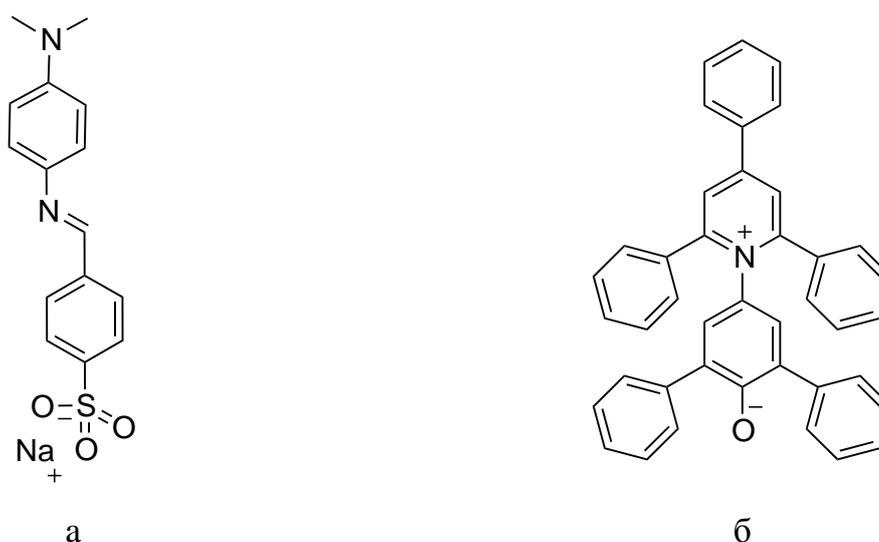


Рисунок 3.12. Сольватохромные зонды МО (а) и RB (б).

МО проявляет положительный сольватохромный эффект и в водных растворах при физиологическом pH он диссоциирует и существует в виде отрицательно заряженного иона. МО имеет выраженную полярную часть и слабополярный хвост, может проявлять амфифильные свойства, и благодаря этому способен локализоваться на поверхности раздела фаз и, таким образом, давать информацию о полярности микроокружения. МО образует ионные пары с катионными ПАВ и демонстрирует сильный гипсохромный сдвиг, в то время как в присутствии анионных ПАВ его спектр меняется слабо [126]. Взаимодействие МО с различными типами ПАВ хорошо изучено и интерполяция полученных данных на известные ПАВ дает возможность охарактеризовать природу наноагрегата и его микроокружения [126–131].

Были изучены спектры МО в присутствии соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf** вблизи и выше ККА. В подобных системах МО способен проявлять два различных типа

эффектов: постепенный сдвиг максимума поглощения [126,128] (рис. 3.13 а), и наличие нескольких максимумов поглощения, между которыми с ростом концентрации ПАВ наблюдаются выраженные изобестические точки, свидетельствующие о наличии нескольких типов комплексов ПАВ–МО в растворе [127,130,131] (рис. 3.13 б).

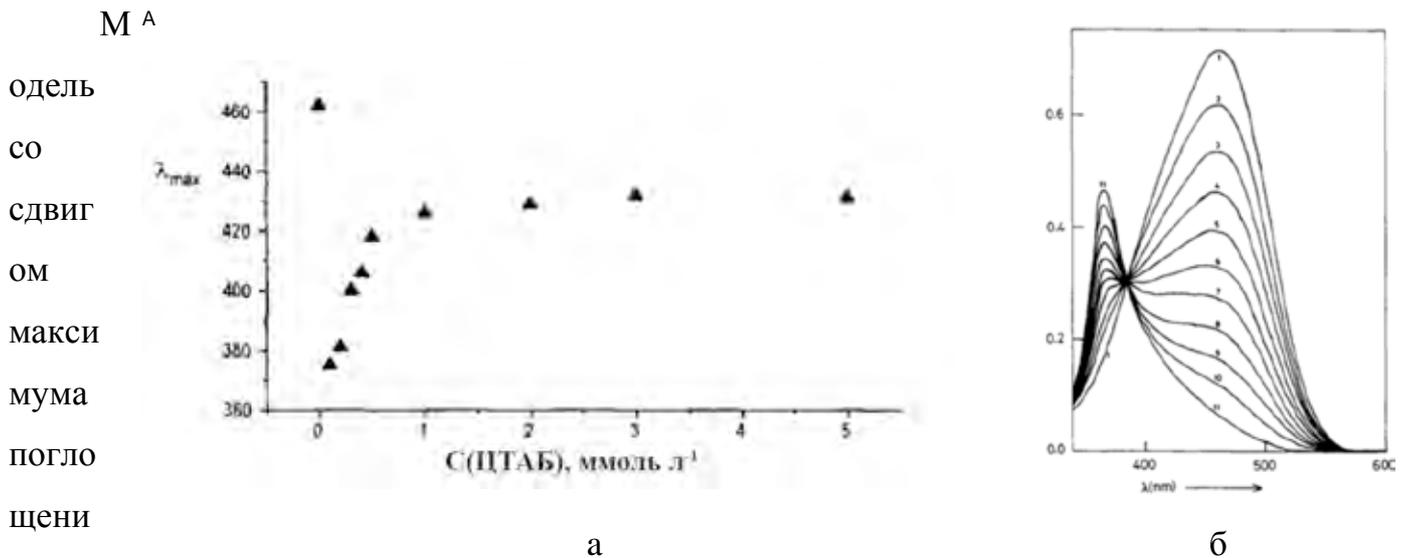


Рисунок 3.13 – Взаимодействие МО с агрегатами ПАВ. а – взаимодействие с постепенным изменением максимума поглощения с ростом концентрации ПАВ; б - наличие изобестической точки в случае существования двух равновесных комплексов МО–ПАВ.

Таблица 3.9 – Результаты исследования агрегатов **Пв-Tf** и **Пг-Tf** сольватохромными зондами

ПАВ	$\lambda_{\max\text{МО}}$, нм	$\lambda_{\max\text{RB}}$, нм (Е _T 30, ккал·моль ⁻¹)
Пв-Tf	406	515 (55.52)
Пг-Tf	420	540 (52.95)
ЦТАБ	432	538 (53.14)
ДТАБ	425	532 (53.74)
H ₂ O	462	452 (63.25)

Экспериментально показано, что при взаимодействии соединений **П(в,г)-Tf** с МО существует в виде 2-х форм – свободный МО и МО, связанный везикулами. Свободная форма МО в воде при pH=7 имеет максимум поглощения на 462 нм. Внесение в раствор соединения **Пв-Tf** в концентрации выше ККА сдвигает максимум пика поглощения до 406 нм, а **Пг-Tf** до 420 нм. Причем изменение спектров поглощения имеет выраженные изобестические точки. Это говорит о том, что ионное взаимодействие между МО и цвиттерионными ПАВ сведено к минимуму, и только после образования везикул краситель способен включаться в структуру везикулы. Сольватохромный сдвиг МО более выражен, по сравнению с аналогичным для ЦТАБ и ДТАБ, что подтверждает более высокую гидрофобность места локализации МО в везикуле.

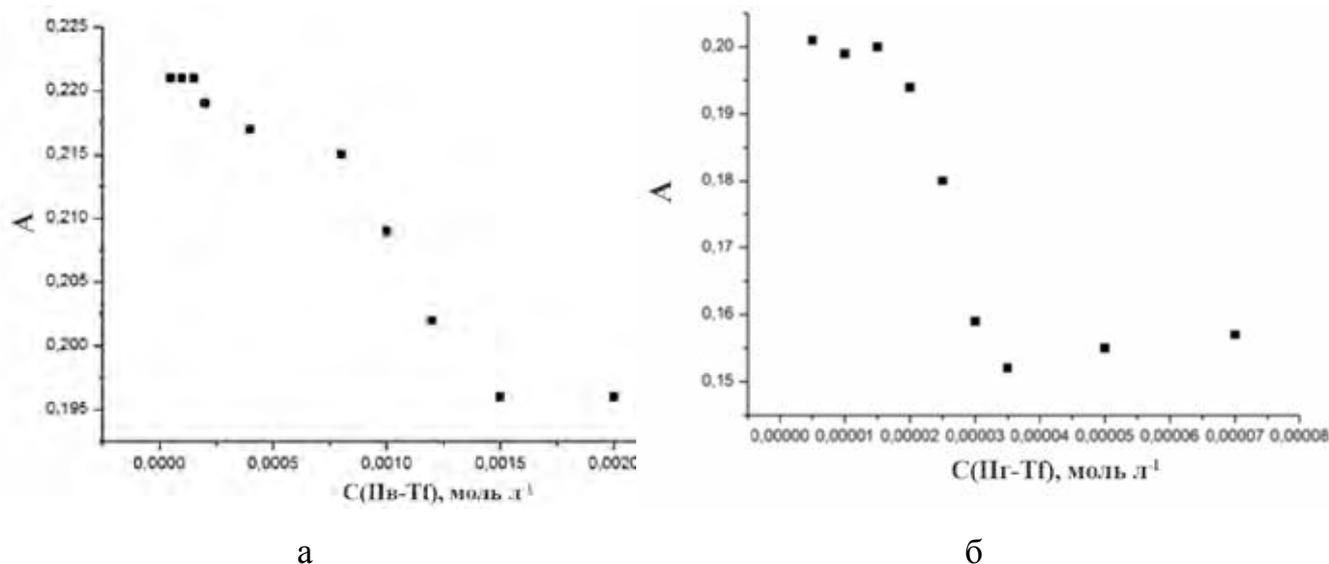


Рисунок 3.14 – Изменение оптической плотности МО от концентрации соединений **Пв-Tf** (а) и **Пг-Tf** (б) (460) нм.

Соединение **Пв-Tf** демонстрирует более выраженный гипсохромный сдвиг МО, что говорит о большей гидрофобности билипидного слоя, по сравнению с **Пг-Tf**. С учетом большего радиуса везикул **Пв-Tf** [120] упаковка бислоя является более плотной, что приводит к увеличению сольватохромного сдвига у зонда.

Другим зондом, широко используемым для изучения микроокружения и полярности среды, является 2,6-дифенил-4-(2,4,6-трифенил-N-пиридино)фенолят (RB) (рис. 3.12 – б). Шкала сольватохромных эффектов $E_T(30)$ для этого цвиттер-ионного соединения связана с энергией переноса заряда $p-p^*$. Из-за цвиттерионной природы на спектр RB сильно влияет присутствие/отсутствие водородных связей у растворителя, которые стабилизируют его основное состояние [132]. При взаимодействии с везикулами он, скорее всего, не проникает внутрь бислоя, а выталкивается из наноагрегата, аналогично тому, как это описано в работах Н.О. Мчедлов-Петросяна по исследованию мицелярных растворов в присутствии добавок алкилсульфатов [133]. В случае соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf** значения энергии $p-p^*$ перехода близки к таковым для ЦТАБ и ДТАБ и аналогичны для этанола (52.11 + 0.20 ккал·моль⁻¹). Таким образом, изучение спектров RB дает информацию о

полярности микроокружения везикул или мицелл, которую следует использовать с известной осторожностью.

Процесс формирования везикул был изучен при помощи ЯМР-спектроскопии высокого разрешения. Спектры ^1H ЯМР образцов растворов веществ **Пв-Tf** и **Пг-Tf** в концентрациях, эквивалентных 1–5 ККА демонстрируют смещение сигналов ароматических протонов в сильное поле при концентрации ПАВ выше ККА.

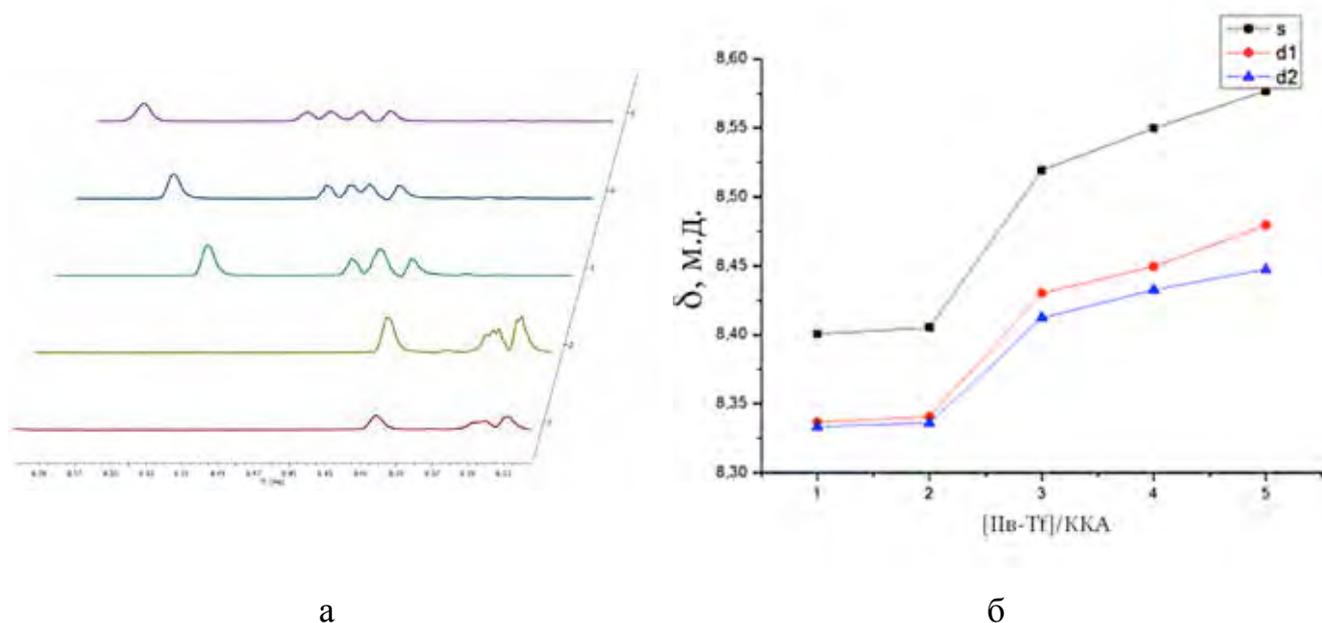


Рисунок 3.15 – Химические сдвиги ароматических протонов в спектрах ^1H ЯМР соединения **Пв-Tf**. а) изменение спектров при росте концентрации от 0,5 ККА до 5 ККА; б) зависимость величины химического сдвига от приведенной концентрации **Пв-Tf**

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что микроокружение образующихся агрегатов соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf** содержит меньшее количество воды (более гидрофобно), чем мицеллы, что косвенно подтверждает их везикулярную природу и находится в ожидаемом соответствии с размерами и предполагаемым строением наноагрегатов.

3.5 Супрамолекулярные структуры на основе солей 1-алкил-3-боронилпиридиния.

Полученный бороксин **VI** (рис. 3.16) находится в динамическом равновесии со своим супрамолекулярным производным **VII**. Это равновесие контролируется полярностью растворителя и способностью растворителя образовывать водородные связи и, соответственно, разрушать координационные связи N→B.

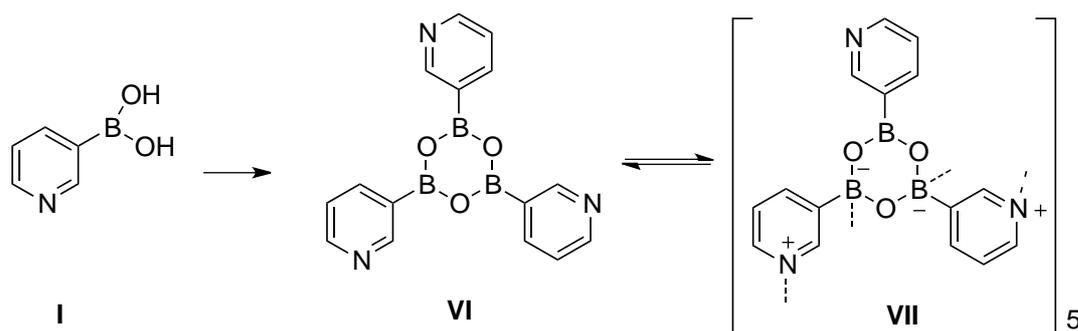


Рисунок 3.16 – Схема образования бороксина **VI** и его тримера **VII** из 3-ПБК **I**

Спектры ^1H ЯМР позволяют проследить переход от **VI** к **VII** при изменении растворителя. Эти спектры косвенно подтверждает идентичное строение пентадекамера **VII** в растворе хлороформа и в кристалле (см. ниже).

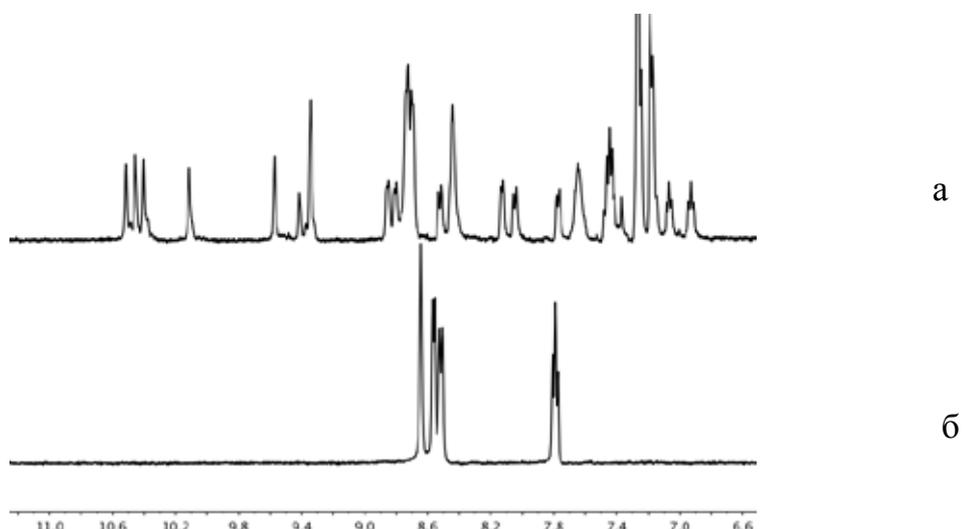
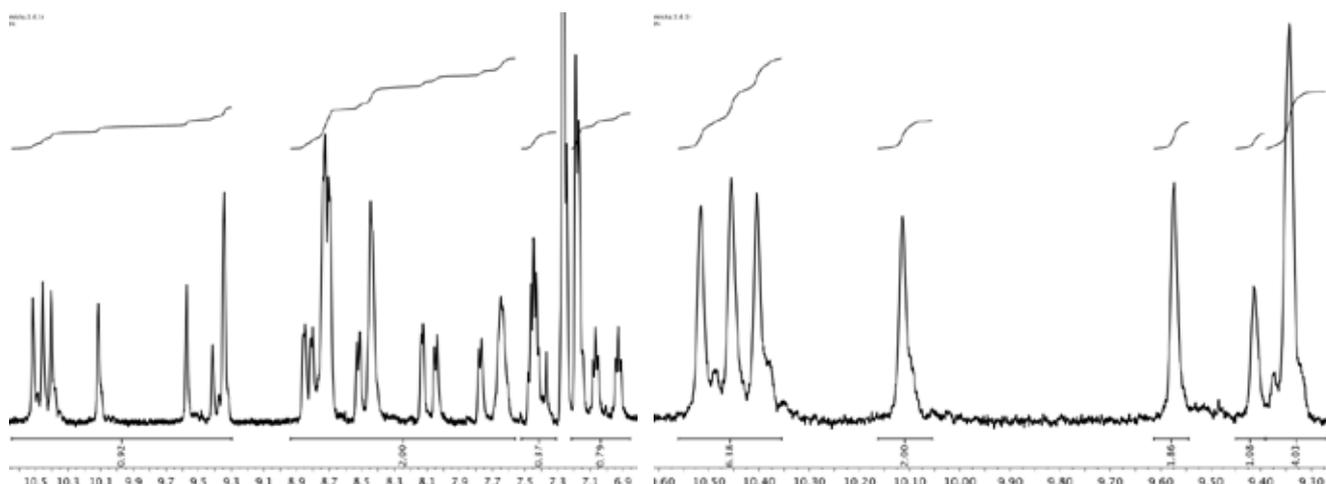


Рисунок 3.17 – ^1H ЯМР-спектр ароматической области бороксина **VI** в CD_3Cl (а) CD_3OD (б)

Расщепление сигналов происходит на 7 неидентичных пиков, и, соответственно, 7 неидентичных пиридиновых остатков (рис. 3.17).



а

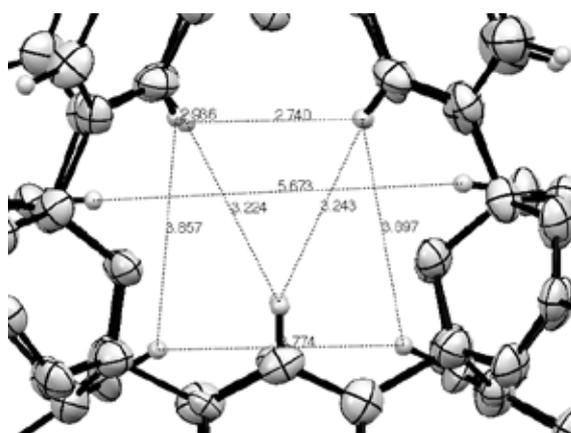
б

Рисунок 3.18 – ^1H ЯМР спектр ароматической области а) соединения **VII** в хлороформе и области соответствующей синглету пиридинового кольца б)



а

б



в

Рисунок 3.19 – PCA структура пентадекамера **VII**. а) XZ проекция б) YZ проекция в) структура внутренней полости

Это согласуется со структурой полученной рентгеноструктурным анализом.

Как следует из данных РСА 10 пиридиновых остатков из 15 участвуют в образовании каркаса пентадекамера. Структура образующегося пентадекамера включает полость с радиусом 3,5–5 Å. Это позволяет возмозможность предположить возмозможность координации небольших атомов в полости супрамолекулярного агрегата, аналогично тому как это имеет место в случае краун-эфиров.

Исследование зависимости ^1H ЯМР спектров пентадекамера **VII** от температуры в DMSO-*d*₆ показало высокую стабильность полученного агрегата. Спектр ЯМР при температуре 90°C совпадает со спектром при 23°C, за исключением несколько возросшего разрешения, что следует связывать с уменьшением вязкости раствора.

Отличительной чертой полученного соединения **VII** является тот факт, что 5 атомов азота пиридиновых остатков из 15 не участвуют в создании каркаса и стерически доступны. Эта особенность была использована для проведения серии реакций алкилирования с варьированием растворителя и алкилирующего агента. При использовании полярных растворителей (CH₃OH) происходит полное алкилирование по всем пиридиновым азотам бороксина **VI**, что приводит к образованию новых типов ПАВ – трийодид 2,4,6-трис(1-метилпиридиний-3-ил)бороксина. В то же время, алкилирование в хлороформе приводит к образованию йодида 2-(1-метилпиридиний-3-ил)-4,6-ди(пиридин-3-ил)бороксина, также являющегося новым типом ПАВ (рис. 3.20). В силу своей структуры эти соединения могут представлять интерес в виду своей способности к образованию агрегатов более высокого порядка, чем мицеллы [104].

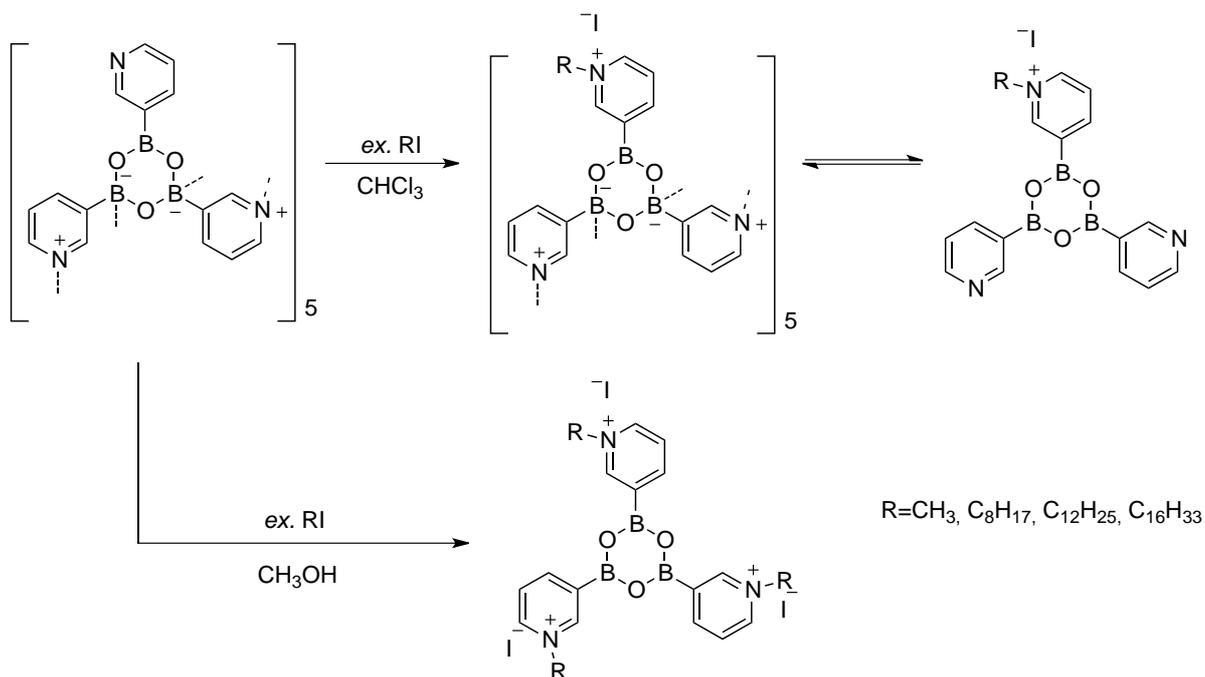


Рисунок 3.20 – Схема селективного алкилирования соединения **VII**.

Другой подход, позволяющий получить соединения для создания ковалентных органических каркасов (КОК), заключается в использовании алкилирующих агентов с двумя реакционными центрами. В таком случае возможно образование внутримолекулярных связей внутри пентадекамера либо межмолекулярных связей между пентадекамерами (получение 3D КОК), а также синтезировать прекурсоры, подходящие для создания 2D КОК.

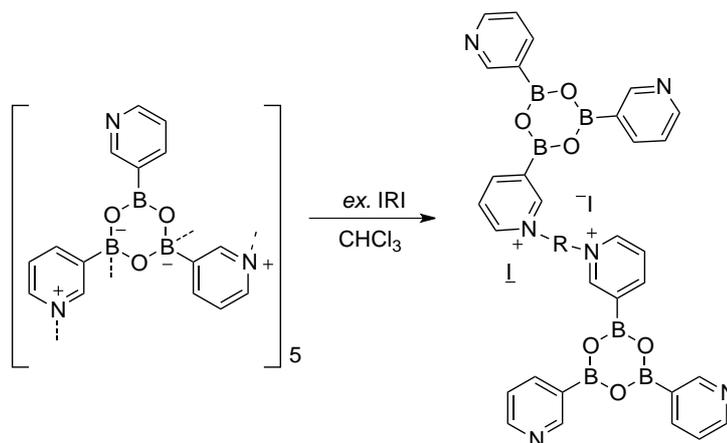


Рисунок 3.21 – Схема получения димерных структур на основе соединения **VII**

Потенциально использование таких димерных структур для получения КОК в условиях термодинамического контроля может приводить к образованию разветвленной 3D КОК за счет непланарной геометрии аддуктов.

РАЗДЕЛ 4. ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ПОЛИОЛОВ

4.1 Физико-химические свойства растворов ARS, бороновых кислот и полиолов

В разделе 3 было продемонстрировано, что водные растворы соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf** при физиологическом pH уже при концентрациях $2 \cdot 10^{-4}$ и $2 \cdot 10^{-5}$ способны образовывать бислои, замыкающиеся в везикулы различных размеров.

Было показано, что небольшие гидрофобные молекулы способны проникать внутрь бислоя, а крупные – концентрироваться вблизи поверхности раздела фаз. Известно, что бороновые кислоты способны обратимо связываться с полиолами, при наличии благоприятных стерических конформаций. Везикулы соединений **Пв-Tf** и **Пг-Tf**, по сути, являются моделями клеточных мембран, с высокой локальной концентрацией рецепторов, способных изменять химические и физические свойства как наноагрегата, так и самого субстрата (полиола) в случае его связывания.



Рисунок 4.1 – Принципиальная модель полученного наноагрегата и его способности связываться с полиолами

Для изучения этого процесса была выбран модельный полиол – ARS, являющийся флуоресцентным красителем, причем интенсивность его флуоресценции сильно зависит от наличия/отсутствия протонов у его диольной группировки. Известно, что перенос протона с диольной группы на кето группу в возбужденном состоянии приводит к тушению флуоресценции [134]. Достаточный прогресс в понимании механизмов такого взаимодействия и развитие

математического аппарата позволили в последние десятилетия использовать его для количественного изучения сложных многокомпонентных сенсорных систем [135–137].

Возможность использования ARS для оценки сродства бороновых кислот к сахарам была продемонстрирована в ряде работ [18, 19, 24, 135–138]. Флуоресценция ARS усиливается в несколько десятков раз в случае полного связывания диольного фрагмента с бороновой кислотой. Принимая во внимание чувствительность современных флуориметров, для которых изменения порядка нескольких процентов являются значимыми, данный подход позволяет детектировать очень малые количества диолов.

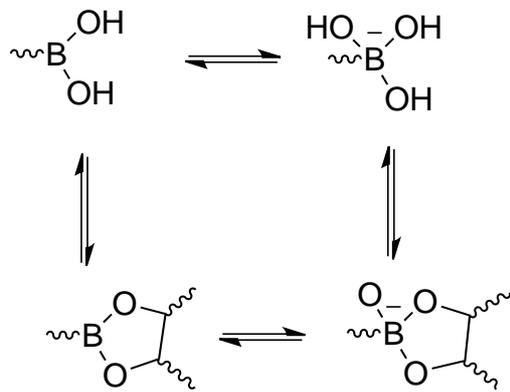


Рисунок 4.2 – Возможные состояния бороновой группы в растворе

При изучении бороновых кислот следует принимать во внимание, что в водных растворах они могут находиться в нейтральной и анионной формах (sp^2 - и sp^3 -гибридные атомы бора соответственно) (рис. 4.2). Поскольку все эксперименты по связыванию диолов осуществлялись при физиологическом $pH = 7,4$, а pK_a как исследуемых бороновых кислот, так и их защищенных форм находятся в пределах 4-

4,5, то мы предполагаем, что практически вся бороновая кислота ($\approx 100\%$) находится в sp^3 -гибридизованной форме.

В общем виде схема равновесий существующих в трехкомпонентной системы содержащей боронилпиридиниевые ПАВ, ARS и полиол изображена на рис. 4.3.

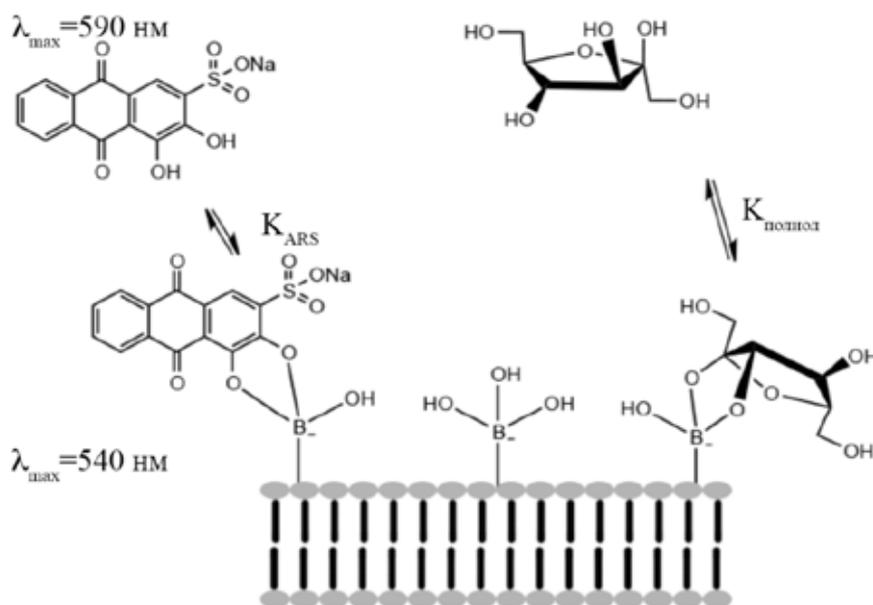


Рисунок 4.3 – Модель трехкомпонентной системы, содержащей везикулы боронилпиридиниевого ПАВ, ARS и полиол (*d*-фруктофуранозид).

Спектр поглощения ARS был изучен в присутствии и отсутствии боронилпиридиниевого ПАВ и фруктозы. Были взяты такие концентрации

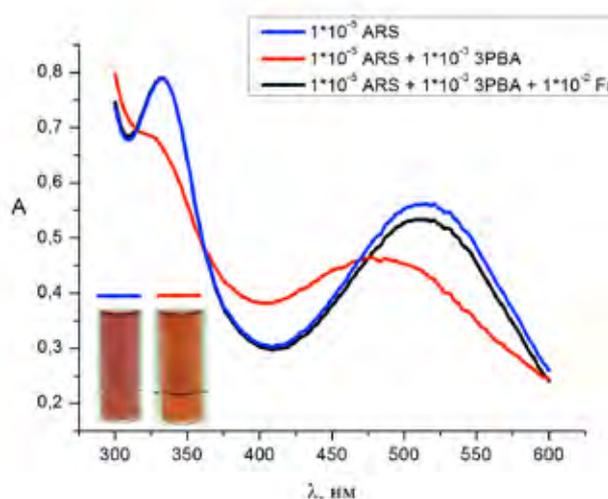


Рисунок 4.4 – Изменение спектра поглощения Ализарина при его переходе из связанной в свободную форму

изменение будет приближаться к погрешности прибора. Таким образом, для

соединений, чтобы в случае взаимодействия ARS – бороновая кислота наступило максимально полное связывание красителя, а в случае фруктозы – максимально полное связывание фруктозы с фрагментом бороновой кислоты, что приводило бы к практически полному высвобождению ARS .

Как видно из рисунка 4.4, изменения оптической плотности на 540 нм при указанных концентрациях составляют 0,1 единиц. При использовании еще более низких концентраций ARS такое

изучения систем с ARS необходима достаточная точность прибора, либо высокие концентрации красителя, часто затрудняющие исследование.

4.2 Методы расчета константы связывания ARS–бороновая кислота–диол

4.2.1 Определение константы связывания ARS-бороновая кислота методом Бенеши-Хильдебранда

Среди методов расчета константы связывания динамического равновесия гость-хозяин наиболее распространенным считается метод Бенеши – Хильдебранда. Принцип этого метода с использованием спектрофотометрии [139] состоит в том, что наблюдаемая оптическая плотность раствора есть сумма оптических плотностей гостя, хозяина и комплекса гость-хозяин (4.1).

$$A = A^{HG} + A^G + A^H \quad (4.1)$$

Допустим, что начальная концентрация гостя (G_0) значительно выше, чем начальная концентрация хозяина (H_0), тогда поглощением от H_0 можно пренебречь.

$$[G_0] \gg [H_0], \text{ то} \quad (4.2)$$

$$A = A^{HG} + A^G \quad (4.3)$$

Оптическая плотность может быть измерена до и в процессе титрования, на основании чего находится зависимость ΔA от концентрации гостя.

$$\Delta A = A - A_0 \quad (4.4)$$

С учетом закона Бугера–Ламберта–Бера, выражение (4.4) может быть переписано с использованием коэффициентов экстинкции и концентрации каждого из компонентов.

$$\Delta A = \epsilon^{HG}[HG]b + \epsilon^G[G]b - \epsilon^G[G_0]b \quad (4.5)$$

Исходя из предположения (4.2), можно ожидать, что $[G] = [G]_0$. $\Delta \epsilon$ обозначает разницу в значениях ϵ^{HG} и ϵ^G .

$$\Delta A = \Delta \epsilon [HG]b \quad (4.6)$$

Изотерма связывания может быть описана как теоретическое изменение в концентрации одного компонента как функция от концентрации другого компонента при постоянной температуре. Это описывается выражением (4.7):

$$HG = \frac{[H]_0 K_a [G]}{1 + K_a [G]} \quad (4.7)$$

При подстановке изотермы связывания в уравнение (4.6) константа связывания K_a может быть представлена в зависимости от изменения оптической плотности вызванного образованием комплекса HG.

$$\Delta A = b \Delta \epsilon \frac{[H]_0 K_a [G]_0}{1 + K_a [G]} \quad (4.8)$$

Переписав это уравнение в двойных обратных координатах, можно получить зависимость $1/\Delta A$ от $1/[G]_0$ из которой $\Delta \epsilon$ может быть найдена из отсекаемого отрезка, а K_a может быть найдена из величины тангенса угла наклона прямой.

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{b \Delta \epsilon [G]_0 [H]_0 K_a} + \frac{1}{b \Delta \epsilon [H]_0} \quad (4.9)$$

Следует отметить, что такой метод предполагает существенное допущение – концентрация гостя должна быть намного выше концентрации хозяина, что ограничивает применимость данного метода в условиях, когда снижение концентрации ARS нежелательно (т.к. приводит к увеличению вклада погрешности прибора в измерения).

4.2.2 Определение константы связывания ARS – бороновая кислота с использованием регрессионного анализа.

Использование нелинейного регрессионного анализа позволяет избавиться от источника погрешности связанной с ограничениями предыдущего метода (4.2) и произвести расчет константы связывания без принципиальных допущений и упрощений.

Рассмотрим динамическое равновесие (4.10) и его константу (4.11):



$$K = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (4.11)$$

Обозначим начальные и общие концентрации Н и G как $[H]_t$, $[G]_t$, соответственно. Тогда уравнения материального баланса запишем как:

$$[H]_t = [H] + [HG] \quad (4.12)$$

$$[G]_t = [G] + [HG] \quad (4.13)$$

Первым шагом должно быть выведение уравнения с одной неизвестной концентрацией ($[H]$, $[G]$ или $[HG]$), через которую можно выразить остальные концентрации. Выберем концентрацию $[G]$, как основную. Выразим $[HG]$ из (4.13) и подставим полученное значение в (4.11) откуда получим концентрацию $[H]$:

$$[H] = \frac{[H]_t}{1 + K[G]} \quad (4.14)$$

Объединив выражения (4.14) и (4.11) получим

$$[HG] = \frac{K[G][H]_t}{1 + K[G]} \quad (4.15)$$

Подставив (4.15) в (4.13) получим квадратное уравнение, которое можно представить в виде (4.16):

$$K[G]^2 + (1 - K[G]_t + K[H]_t)[G] - [G]_t = 0 \quad (4.16)$$

Выразим реальный корень этого уравнения, решив уравнение относительно $[G]$:

$$[G] = \frac{-(1 - K[G]_t + K[H]_t) + \sqrt{(1 - K[G]_t + K[H]_t)^2 + 4K[G]_t}}{2K} \quad (4.17)$$

Таким образом, выражение (4.17) показывает концентрацию $[G]$ от концентрации остальных компонентов системы.

Вернемся к рассмотрению равновесной системы (4.10). В условиях эксперимента все компоненты системы подчиняются закону Бугера–Ламберта–Бера,

поэтому выражение для оптической плотности раствора может быть записано в виде (4.18)

$$A = \epsilon_H b[H] + \epsilon_G b[G] + \epsilon_{HG} b[HG], \quad (4.18)$$

где A – поглощение на заданной длине волны, ϵ_H , ϵ_G и ϵ_{HG} – коэффициенты экстинкции хозяина, гостя и комплекса гость-хозяин, b – длина хода луча в спектрофотометрической ячейке.

В случае, если оптическая плотность хозяина при указанной длине волны близка к нулю (что верно в случае пары ARS–бороновая кислота – они имеют непересекающиеся пики), то выражение (4.18) можно представить в виде ур. (4.20)

$$\epsilon_H = 0 \quad (4.19)$$

$$A = \epsilon_G b[G] + \epsilon_{HG} b[HG] \quad (4.20)$$

Экспериментальное исследование процесса связывания, как правило, осуществляется в условиях, когда концентрация гостя $[G]_t$ остается неизменной, а концентрация хозяина $[H]_t$ постепенно повышается. Результатом такого титрования является зависимость наблюдаемой оптической плотности A (при выбранной длине волны) от концентрации $[H]_t$. Подставив выражения (4.15) и (4.17) в (4.20) можно получить зависимости A от $[H]_t$ (изотерму связывания)(4.21):

$$A = \left\{ \epsilon_G b + \frac{\epsilon_{HG} b K [H]_t}{1 + 0,5 \left\{ -(1 - K[G]_t + K[H]_t) + \sqrt{(1 - K[G]_t + K[H]_t)^2 + 4K[G]_t} \right\}} \right\} \times \frac{-(1 - K[G]_t + K[H]_t) + \sqrt{(1 - K[G]_t + K[H]_t)^2 + 4K[G]_t}}{2K} \quad (4.21)$$

В выражении (4.21) длина хода луча b , коэффициент экстинкции гостя ϵ_G и его общая концентрация – известные величины. Константа связывания K и коэффициент экстинкции могут быть определены из данных титрования и регрессионного анализа. Мы подставляли выражение (4.21) в программный комплекс Origin, используя функцию User-Defined function, который позволял находить значения K и ϵ_{HG} методом регрессионного анализа. В этом методе мы допускали варьирование параметра ϵ_{HG} в пределах 5%, что значительно повышало точность полученных данных.

4.2.3 Определение константы связывания бороновая кислота – диол в системе ARS – бороновая кислота – диол

Метод для нахождения константы связывания бороновая кислота – диол вытекает из рассмотрения системы «ARS-бороновая кислота» (раздел 4.2.2). В системе ARS-бороновая кислота постепенно увеличивали концентрацию добавленного диол до практически полного связывания бороновой кислоты.

Существует математический подход, являющийся следствием метода Бенеш-Хильдебранда. В раствор, содержащий ARS и бороновую кислоту, в значительном избытке (см. условие (4.2)) добавляется диол в различных концентрациях, что позволяет добиться практически полного тушения флуоресценции ARS. Константа связывания K_{diol} бороновая кислота – диол находится из графика $1/P$ от Q , где

$$\frac{[S_0]}{P} = \frac{K_{alizarin}}{K_{diol}} Q + 1, \text{ где} \quad (4.22)$$

$$P = [L_0] - \frac{1}{QK_{alizarin}} - \frac{[I_0]}{Q+1}, \quad (4.23)$$

$$Q = \frac{[H]}{[HG]}, \quad (4.24)$$

S_0 – концентрация субстрата (диола).

Однако, этот способ нахождения константы имеет ряд ограничений, также как и метод Бенеш-Хильдебранда, поэтому нами был предложен метод, учитывающий концентрации всех компонентов и позволяющий определять константы связывания при произвольных концентрациях реагентов. Рассмотрим равновесную 3-х компонентную систему:



Покажем две константы равновесия и выразим общие концентрации реагентов из уравнений материального баланса.

$$K_G = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (4.28)$$

$$K_I = \frac{[HI]}{[H][I]} \quad (4.29)$$

$$[H]_t = [H] + [HG] + [HI] \quad (4.30)$$

$$[G]_t = [G] + [HG] \quad (4.31)$$

$$[I]_t = [I] + [HI] \quad (4.32)$$

Также как и в случае 2-х компонентной системы выразим все концентрации через произвольно выбранную концентрацию $[H]$.

$$[HG] = \frac{K_G[H]}{1 + K_G[H]} [G]_t \quad (4.33)$$

$$[HI] = \frac{K_I[H]}{1 + K_I[H]} [I]_t \quad (4.34)$$

$$[I] = \frac{I_t}{1 + K_I[H]} \quad (4.35)$$

Подставив полученные выражения (4.33) и (4.34) в (4.30), получим уравнение (4.36).

$$[H]_t = [H] + \frac{K_G[H]}{1 + K_G[H]} [G]_t + \frac{K_I[H]}{1 + K_I[H]} [I]_t \quad (4.36)$$

Это уравнение относительно $[H]$ является кубическим и его можно представить в форме (4.37).

$$A[H]^3 + B[H]^2 + C[H] + D = 0, \text{ где} \quad (4.37)$$

$$A = K_I K_G \quad (4.38)$$

$$B = K_1 + K_G + K_I K_G [I]_t + K_I K_G [G]_t - K_I K_G [H]_t \quad (4.39)$$

$$C = 1 + K_I [I]_t + K_G [G]_t - K_I [H]_t - K_G [H]_t \quad (4.40)$$

$$D = -[H]_t \quad (4.41)$$

Исходя из этого запишем закон Бугера–Ламберта–Бера для изучаемой системы

$$A = \epsilon_I b [I] + \epsilon_{HI} b [HI] \quad (4.42)$$

Подставив выражения (4.34) и (4.35) в (4.42) получим (4.43)

$$A = \frac{[I]_t}{1 + K_I [H]} (\epsilon_I b + \epsilon_{HI} b K_I [H]) \quad (4.43)$$

Применив нелинейный регрессионный анализ к выражению (4.43), связывающему наблюдаемую оптическую плотность и концентрацию диола в системе, можно найти константу связывания бороновая кислота – диол. Для упрощения обработки данных этим методом был разработан скрипт для пакета Origin, автоматизирующий нахождение константы методом Ньютона из выражений (4.37)-(4.43).

```

A=Ki*Kg;

B=Ki+Kg+Ki*Kg*It+Ki*Kg*x-Ki*Kg*Ht;
C=1+Ki*It+Kg*x-(Ki+Kg)*Ht;
D=-Ht;

for (H=Ht, step=1; abs(step)>1E-15; H=H-step){
step=(a*N*N*N+b*N*N+c*N+d)/(3*a*N*N+2*b*N+c);};
y=It*(Ei+Ehi*Ki*N)/(1+Ki*N)

```

(4.44)

4.3 Связывание моносахаридов везикулярной сенсорной системой на основе трифлатов 1-алкил-3-боронилпиридиния.

С использованием вышеописанного подхода было проведено титрование стандартного раствора ARS в фосфатном буфере (pH = 7,4) соединениями **Па-Tf**, **Пв-Tf**, **Пг-Tf**. Полученные растворы параллельно изучались с помощью спектрофотометрической и спектрофлуориметрической (частота возбуждения 460 нм, частота эмиссии 540 нм) методик (рис. 4.5).

Полученные константы связывания 2-х компонентных систем ARS – бороновая кислота приведены в Таблице 4.1.

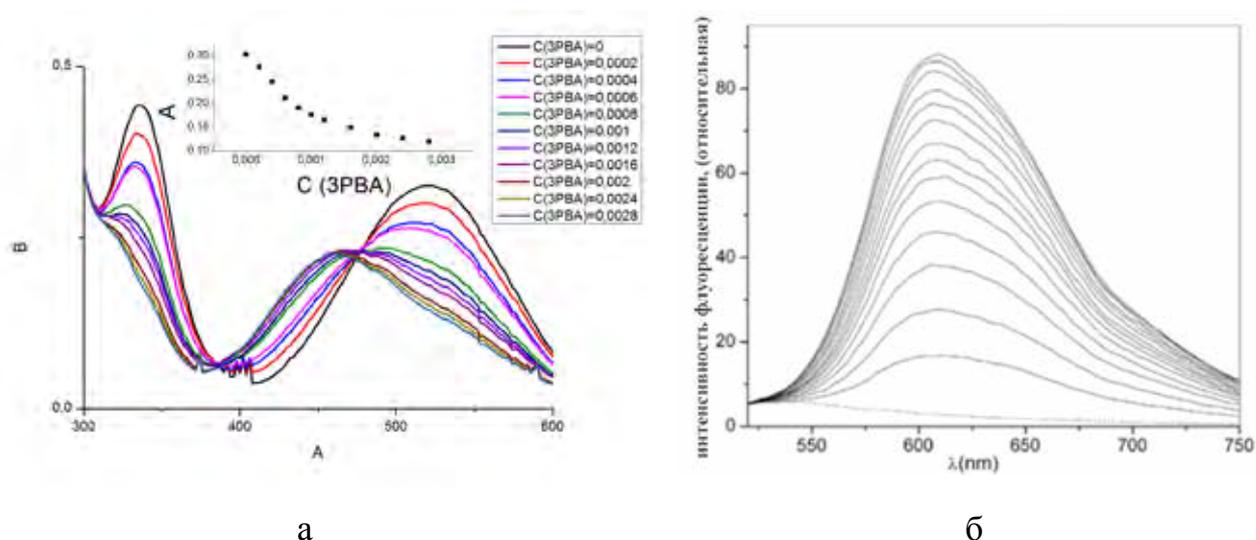


Рисунок 4.5 – Изменения в спектрах поглощения ARS (а) и интенсивности флуоресценции (б) при введении в систему **Па-Tf**

Таблица 4.1 – Константы связывания ARS–бороновая кислота

Метод	Па-Tf	Пв-Tf	Пг-Tf
Спектрофотометрический	850 ± 30	810 ± 30	10100 ± 400
Спектрофлуориметрический	770 ± 20	625 ± 20	11000 ± 500

Интенсивность флуоресценции ARS повышается на порядок в присутствии **Пв-Tf** и **Пг-Tf** в сравнении с аналогичными концентрациями для нефункционализированных мицелл [18] и везикул [140]. Неожиданным является то, что константы связывания **Пв-Tf** и **Пг-Tf** с ARS отличаются на порядок. Это объясняется разницей между параметрами упаковки между везикулами **Пв-Tf** и **Пг-Tf** и, как следствие – разных размеров везикул и плотности упаковки. Везикулы **Пг-Tf** вследствие меньшего радиуса менее гидрофобны, чем **Пв-Tf** и, таким образом, их доступная поверхность должна быть выше, что облегчает солюбилизацию ARS. Другим немаловажным фактором может быть «локальная» концентрация свободных бороновых групп. Так как больший радиус **Пв-Tf** говорит о большем количестве продуктов конденсации (см. Раздел 3), то это приводит к уменьшению наблюдаемой константы связывания.

Удалось достигнуть высокой сходимости в определении константы связывания с использованием обоих методов, однако сама форма полученных кривых титрования различается.

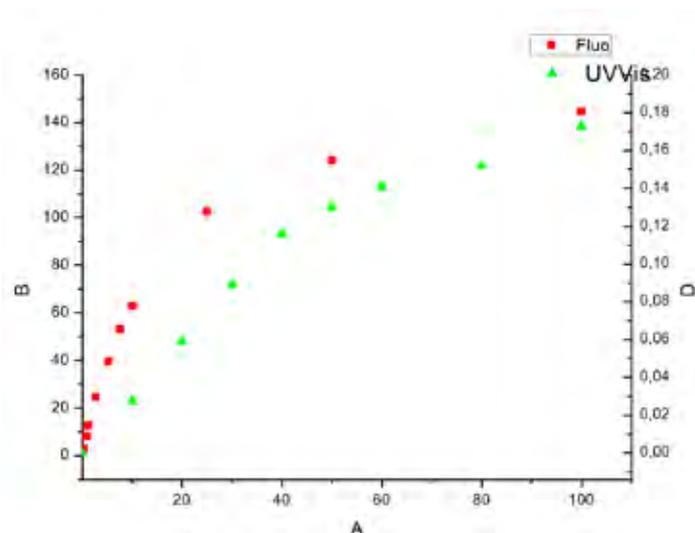


Рисунок 4.6 – Зависимость оптической плотности (▲) и относительной интенсивности флуоресценции (■) от приведенной концентрации **Pa-Tf**.

В случае **Pa-Tf**, формы кривых близки, но относительная интенсивность флуоресценции растет быстрее в относительных координатах. Оба метода одинаково информативны в данном случае.

Интерес представляет сравнение кривых титрования **Pв-Tf**. В силу того, что ККА данного соединения ($2 \cdot 10^{-4}$) в

20 раз выше концентрации ARS, на кривой флуоресцентного титрования ярко выражена точка начала сольубилизации ARS предвезикулярными агрегатами и точка начала везикулообразования, совпадающую с ККА, найденной другими методами. В то же время предвезикулярные агрегаты не оказывают влияния на оптическую плотность. Это связано с различной природой обоих методов. Если в случае спектрофлуориметрического метода регистрируется возбужденное состояние молекулы, то в случае спектрофотометрического метода – невозбужденное. Кроме того, могут играть роль дополнительные факторы влияющие на возбужденное состояние молекулы и участвующие в тушении флуоресценции.

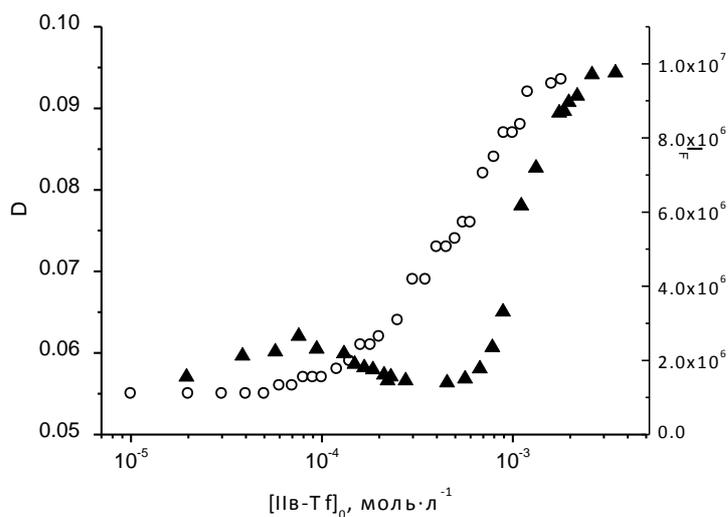


Рисунок 4.7 – Зависимость оптической плотности (○) и относительной интенсивности флуоресценции (▲) от концентрации **Пв-Tf**

аналогична таковой для **Пг-Tf** выше точки ККА.

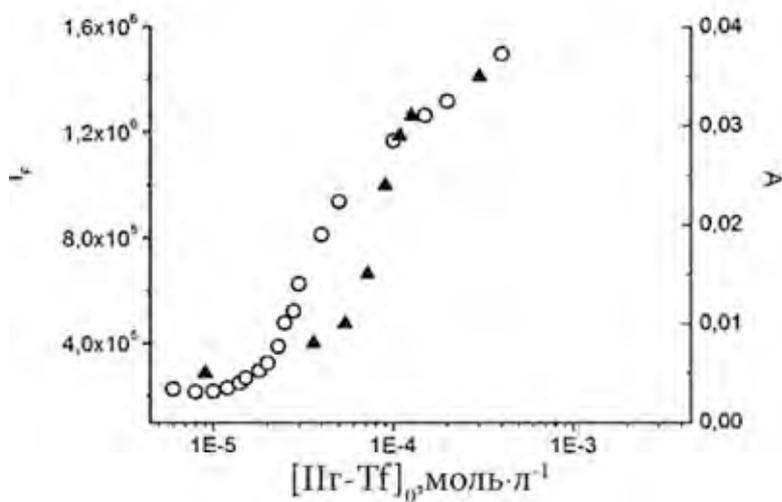


Рисунок 4.8 – Зависимость оптической плотности (○) и относительной интенсивности флуоресценции (▲) от концентрации **Пг-Tf**

В случае **Пг-Tf** концентрация **ARS** вблизи точки **ККА** сопоставима с концентрацией **Пг-Tf**, что не позволяет зафиксировать **ККА** с помощью спектрофлуориметрического метода. Понижение же концентрации **ARS** приводит к тому, что спектрофотометрический метод не обеспечивает достаточную точность. С целом форма кривых титрования **Пв-Tf**

Связывание биологически важных полиолов соединениями **Пв-Tf** и **Пг-Tf** было изучено на примере моносахаридов – *d*-фруктозы и *d*-глюкозы. Кажущиеся константы связывания приведены в таблице 4.2 в зависимости от приведенной относительно **ККА** концентрации бороновой кислоты.

Таблица 4.2 – Кажущиеся константы связывания Карр, л·моль⁻¹ *d*-фруктозы и *d*-глюкозы сенсорной системой APC– **Пв-Tf**

C(Пв-Tf)/ККА_{Пв-Tf}	d-фруктоза	d-глюкоза
1	40±5	5±1
2	35±5	5±1
3	29±4	5±1
4	20±3	6±1
5	10±3	6±1

Кажущаяся константа связывания фруктозы, низкая даже в точке ККА, постепенно уменьшается с повышением концентрации ПАВ. В то же время, наблюдаемая константа связывания глюкозы не изменяется с ростом концентрации ПАВ и численно совпадает с таковой для водных растворов других бороновых сенсоров. Это говорит о том, что действительная схема процесса может быть сложнее чем та, что изображена на рис. 4.3. Константа связывания фруктозы везикулами **Пг-Tf** была постоянна и равна 25±5 моль·л⁻¹ в диапазоне приведенных концентраций $2 < [\text{Пг-Tf}]_i / \text{CАС} < 10$.

Низкие величины констант связывания вызваны по видимому экспериментальными трудностями в определении фактической “локальной” концентрации функциональных фрагментов бороновой кислоты на поверхности везикулы. Несмотря на низкие, в сравнении с описанными в литературе, кажущиеся константы связывания, потенциал применения данной сенсорной системы широк. На рис. 4.9 приведено относительное падение флуоресценции при 0,02 моль·л⁻¹ концентрации соответствующего моносахара в системе **Пв,г-Tf-ARS**.

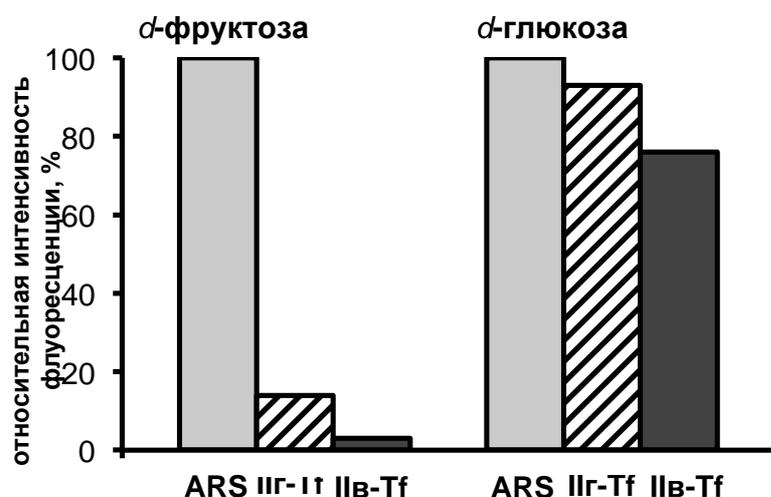


Рисунок 4.9 – Диаграмма изменения относительной интенсивности флуоресценции сенсорной системы ARS–II(v-g)-Tf при введении в систему 0,02 моль·л⁻¹ фруктозы или глюкозы

Везикулярные системы на основе IIv,g-Tf в аналогичных условиях демонстрируют тушение флуоресценции от 10% (IIg-Tf) до 20% (IIv-Tf). Такое различие вызвано тем, что фенолбороновая кислота используемая в работе [140] должна быть солюбилизована везикулой для того, чтобы проявлять сенсорную активность. В изучаемых условиях степень связывания фенолбороновой кислоты везикулами не может превышать 50–70%. В то же время, для соединений IIv,g-Tf локальная концентрация фрагментов бороновой кислоты является максимально возможной уже при концентрации равной ККА.

Из литературы известно, что константа связывания фруктозы в большинстве случаев выше, чем глюкозы [141,142]. Короткая длина связи –В–О– требует, чтобы гидроксигруппы моносахарида были расположены близко в пространстве и лучшей стерически подходящей формой существования моносахарида для этого являются 5-ти членные фуранозные кольца. Глюкоза в водном растворе существует преимущественно в пиранозной форме. В то же время, фруктоза в воде представлена на 22% фуранозной формой, что значительно облегчает ее распознавание сенсорами на основе бороновых кислот. Отметим, что отношение

Преимущество таких функционализированных везикул на основе ПАВ IIv,g-Tf в сравнении с описанными ранее в литературе [140] нефункционализированными везикулами является очевидным. Система DBBTAB/ARS/фенилбороновая кислота демонстрирует падение флуоресценции менее 3% при концентрации добавленной глюкозы 0,02

кажущейся константы связывания фруктозы к таковой для глюкозы в случае везикул ПАВ **Пв,г-Tf** значительно выше известных в литературе аналогов. Это может свидетельствовать о том, что насыщенные бороновыми кислотами поверхности эффективно связывают глюкозу по бимолекулярному механизму. Высокая наблюдаемая эффективность функционализированных везикул **Пв,г-Tf** в присутствии ARS позволяет рекомендовать эти системы для создания на их основе биомиметических сенсоров для распознавания биологически важных полиолов.

РАЗДЕЛ 5. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ПИРИДИНБОРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

5.1 Реакционная способность 1-алкил-4-

(оксиминиметил)пиридиний галогенидов и гидратированных карбонильных соединений в реакции расщепления ПНФА

Реагенты, содержащие в своей структуре супернуклеофильный оксиматный фрагмент, являются высокоэффективными акцепторами ацильной группы [84]. Именно это свойство данных веществ позволяет использовать их в качестве реагентов для проведения процессов расщепления фосфорорганических нейротоксинов [94]. При этом огромное значение имеет не только задача обеспечения высоких наблюдаемых скоростей реакции, но и способность системы выступать в роли нуклеофильного катализатора, который бы обеспечивал эффективное разложение больших количеств ацилсодержащих субстратов.

Принципиальная возможность создания систем подобного рода с использованием оксимов была показана в ряде работ [143]. Ключевым моментом каталитического цикла (рис. 5.1) является стадия деацилирования оксима (ii), которая является скоростью определяющей [144,145].

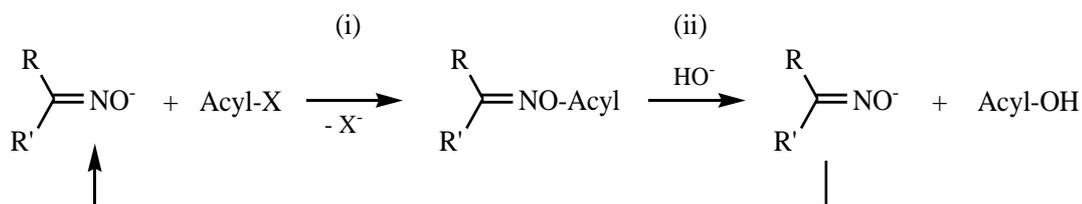
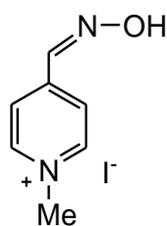
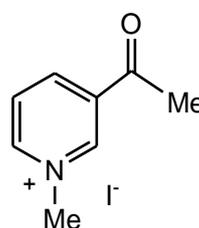
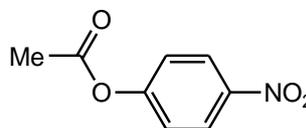


Рисунок 5.1 – Схема процесса расщепления ацилсодержащего субстрата AcylX оксимат-ионом.

Реализация данной схемы зависит как от природы ацилсодержащего субстрата, так и от природы нуклеофильного реагента [143].

Поскольку стадия переноса ацильной группы с оксима на гидроксид-ион (либо воду) протекает достаточно медленно, то повышение ее скорости будет приводить к увеличению эффективности действия системы в целом. Одним из возможных способов повышения ее скорости состоит в использовании гидратированных карбонильных соединений (*гем*-диолов), которые способны не только выступать в качестве реагентов при расщеплении субстрата, но и способствовать процессу деацилирования оксима, тем самым повышая скорость процесса [58,146,147].

Был исследован процесс расщепления модельного ацилсодержащего субстрата – 4-нитрофенилацетата (ПНФА) – 1-метил-4-(оксиминометил)пиридиний йодидом **VIII** (супернуклеофильным реагентом, имеющим в своей структуре оксиматный фрагмент) и изучение возможностей повышения наблюдаемой скорости процесса за счет введения в систему соединений, образующих *гем*-диолы. В качестве таких соединений были использованы хлоральгидрат **X** (известный стабильный *гем*-диол) и 1-метил-3-ацетилпиридиний йодид **IX**, способный при растворении в воде гидратироваться с образованием соответствующих *гем*-диолов.

**VIII****IX****X****ПНФА**

Изучение концентрационных и pH-зависимостей (рис. 5.1) в условиях обеспечения псевдопервого порядка по соединению **VIII** дало возможность рассчитать константу скорости второго порядка для его взаимодействия с ПНФА. Кинетические закономерности описываются уравнением (5.1) [69,84].

$$k_n = k_{\text{OH}^-}^B \cdot a_{\text{OH}^-} + k_2^B \cdot [\text{Ox}]_0 \cdot \frac{K_a}{K_a + a_{\text{H}^+}}, \quad (5.1)$$

где k_2^B – константа скорости второго порядка, характеризующая нуклеофильность оксимат-иона, л·моль⁻¹·с⁻¹, $[\text{Ox}]_0$ – концентрация оксима, K_a – константа его кислотной ионизации; слагаемое $k_{\text{OH}^-}^B \cdot a_{\text{OH}^-}$ отвечает вкладу щелочного гидролиза, a_{H^+} – активность ионов водорода.

Преобразование уравнения (5.1) к виду (5.2):

$$k_2' = \frac{k_n}{[\text{HA}]_0} = k_2 - \frac{k_2' \cdot a_{\text{H}^+}}{K_a}, \quad (5.2)$$

позволяет линеаризовать зависимость и найти величины k_2 и K_a для соединения I. Анализ рН-зависимости дает значения $k_2 = 52,8 \pm 1,5$ л·моль⁻¹·с⁻¹ и $\text{p}K_a = 8,47 \pm 0,15$, а обработка концентрационной зависимости, полученной в условиях полной ионизации оксима I - $k_2 = 49,8 \pm 2,2$.

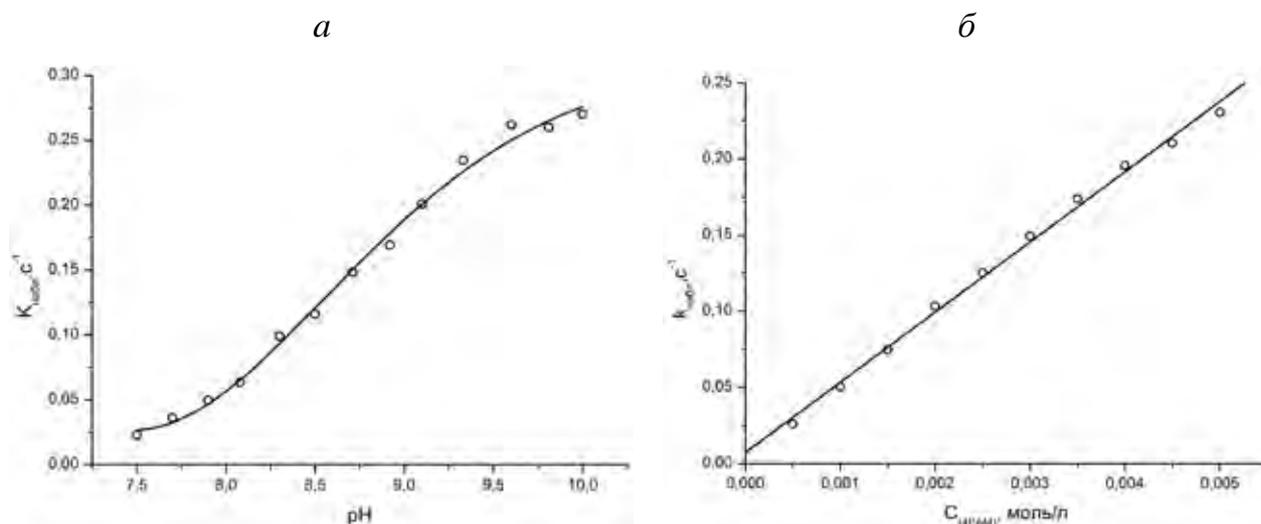


Рисунок 5.2 – Изучение рН-зависимостей (а) и концентрационных (б) зависимостей в условиях обеспечения псевдопервого порядка по VIII.

При взаимодействии оксима VIII с ПНФА наблюдаемая константа скорости реакции псевдопервого порядка (k_n) существенно зависит от того, какой из

реагентов взят в избытке: в случае, когда обеспечивается псевдопервый порядок по соединению **VIII** ее величина в 11 раз больше, чем в случае обеспечения псевдопервого порядка по субстрату (табл. 5.1). С учетом того, что наблюдаемая константа скорости реакции при обеспечении псевдопервого порядка по субстрату k_n по своей величине превосходит наблюдаемую константу скорости щелочного гидролиза (k_{OH}) для использованных экспериментальных условий в 10 раз, можно сделать заключение о том, что прирост величины k_n ($\Delta k_n = k_n - k_{OH}$) обеспечивается за счет регенерации оксима на стадии ii (рис. 5.1). Также можно сделать заключение о том, что скорость стадии i (рис. 5.1) приблизительно равна скорости реакции в случае избытка реагента **VIII** (за вычетом вклада щелочного гидролиза), а скорость стадии ii (рис. 5.1) приблизительно равна величине Δk_n . С учетом этого применительно к рассматриваемой системе схема может быть представлена в виде рис. 5.3.

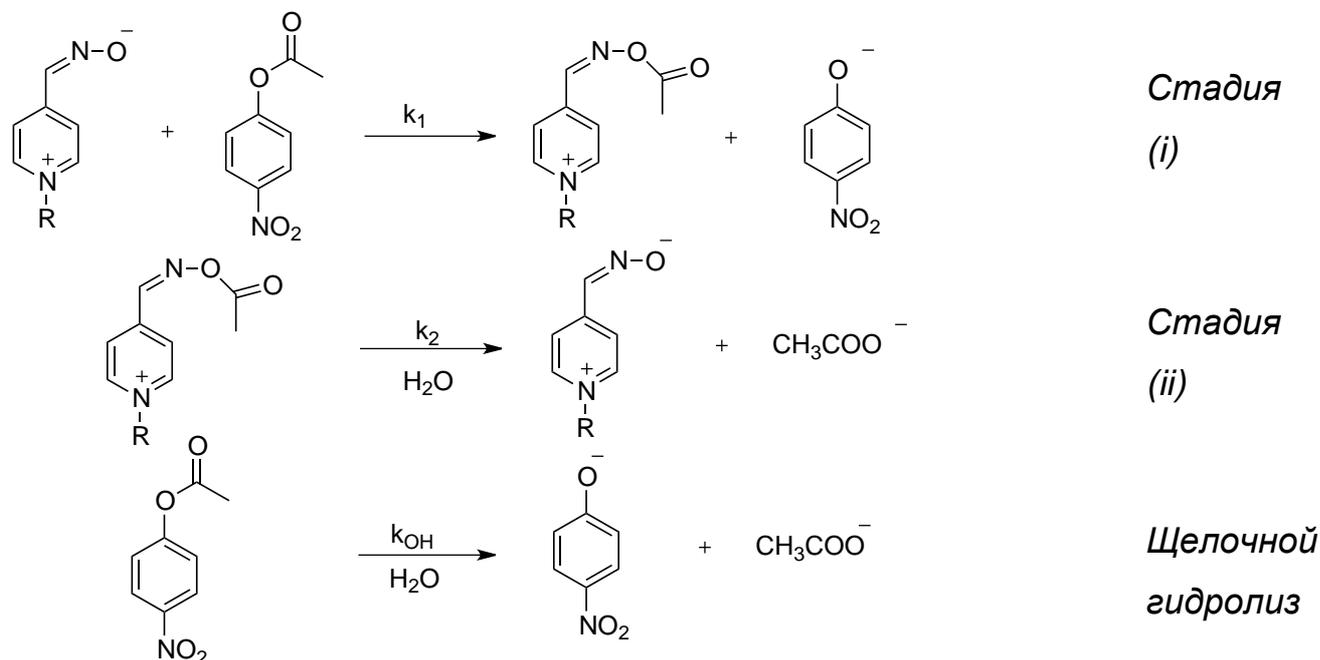


Рисунок 5.3 – Модель катализа расщепления ПНФА оксимом **VIII**

Таблица 5.1 – Наблюдаемые константы скорости k_n , c^{-1} и константы скорости второго порядка k_2 , $л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$ для различных соотношений ПНФА и оксима I.

$C_{\text{ПНФА}} \cdot 10^3$, МОЛЬ \cdot Л $^{-1}$	$C_{\text{(ОКСИМ I)}}, \cdot 10^3$, МОЛЬ \cdot Л $^{-1}$	Отношение $C_{\text{ПНФА}}:C_{\text{(ОКСИМ I)}}$	k_n , c^{-1}	k_2 , $л \cdot моль^{-1} \cdot c^{-1}$
0,5	5	1:10	0,0219	$51,3 \pm 1,7$
5	0,5	10:1	0,0023	$4,9 \pm 0,3$

Для того, чтобы продемонстрировать справедливость данной схемы (рис 5.3), предложенной для описания наблюдаемых закономерностей, нами было проведено варьирование соотношения $C_{\text{(ОКСИМ VIII)}}:C_{\text{ПНФА}}$ (2:3, 1:1, 1:2, 3:10, 3:20, 1:10) и моделирование данных систем с использованием системы дифференциальных уравнений (рис. 5.4). Ее решение проводилось при помощи специализированного программного обеспечения DynaFIT 4.0, предназначенного для анализа совпадений теоретических и экспериментальных кинетических данных [148]. Сравнение экспериментальных и расчётных (с использованием полученных констант стадий (i) и (ii)) кинетических кривых показывает их хорошее совпадение .

$$\begin{aligned}
 d[\text{Ox}]/dt &= -k_1[\text{Ox}][\text{PNPA}] + k_2[\text{OxPA}] \\
 d[\text{PNPA}]/dt &= -k_1[\text{Ox}][\text{PNPA}] - k_{\text{OH}}[\text{PNPA}] \\
 d[\text{OxPA}]/dt &= +k_1[\text{Ox}][\text{PNPA}] - k_2[\text{OxPA}] \\
 d[\text{PN}]/dt &= +k_1[\text{Ox}][\text{PNPA}] + k_{\text{OH}}[\text{PNPA}] \\
 d[\text{PA}]/dt &= +k_2[\text{OxPA}] + k_{\text{OH}}[\text{PNPA}]
 \end{aligned}$$

Рисунок 5.4 – Математическая модель расщепления ПНФА оксимом I

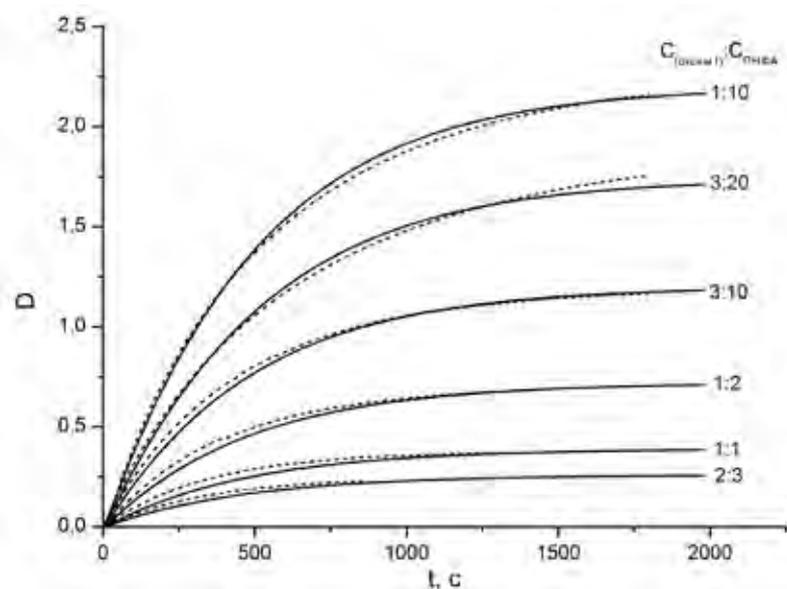


Рисунок 5.5 – Расчетные (—) и экспериментальные (- - -) кинетические кривые для реакции оксима I с ПНФА.

Чтобы провести корректную оценку возможности увеличения скорости стадии ii (рис 5.1) с помощью гидратированных кетонов были изучены процессы расщепления ПНФА в присутствии этих кетонов без добавления соединения VIII. Из полученных результатов (табл 5.2) видно, что в случае использования хлоральгидрата $k_2' = (k_n - k_{OH^-}^B \cdot a_{OH^-})/[X]$ составляет 1,8, а в случае кетона IIa $k_2' = (k_n - k_{OH^-}^B \cdot a_{OH^-})/[IXa]$ составляет ≈ 0 . Выбор экспериментальных условий (pH = 9,5) обусловлен, во-первых, тем обстоятельством, что в них оксим VIII при этой кислотности среды находится в высокорекционноспособном депротонированном виде [69], а во-вторых, тем, что в этих условиях хлоральгидрат относительно стабилен (при pH выше 11 он не устойчив и быстро разлагается [58,147]). При pH = 9,5 степень ионизации хлоральгидрата X и гидратированного кетона IX (pK_a хлоральгидрата 9,6 [149] и кетона IX 13,3) составляет $\sim 45\%$ и $\sim 0,03\%$, соответственно. Не исключено, что, несмотря на небольшое количество ионизированной формы кетона IX в случае его каталитического действия в процессе деацилирования оксима (стадия ii, рис. 5.1), следует ожидать изменений в наблюдаемых скоростях расщепления ПНФА [149].

Таблица 5.2 – Реакционная способность оксима I в реакции расщеплении ПНФА в присутствии хлоральгидрата (X) и гидратированного кетона (IX)

$C_{\text{(оксим VIII)}} \cdot 10^3,$ МОЛЬ · Л ⁻¹	$C_{\text{ПНФА}} \cdot 10^3,$ МОЛЬ · Л ⁻¹	$C_{\text{(X)}} \cdot 10^3,$ МОЛЬ · Л ⁻¹	$C_{\text{(IX)}} \cdot 10^3,$ МОЛЬ · Л ⁻¹	$k_{\text{H}}, \text{c}^{-1}$
5	0,5	0	0	0,0219
0	0,5	5	0	0,0043
5	0,5	5	0	0,0257
0	0,5	0	5	≈ 0
5	0,5	0	5	0,021

Анализ реакционной способности систем (X/хлоральгидрат) и (VIII/кетон IX) показывает, что скорость процесса расщепления ПНФА в них является суммой скоростей реакций взаимодействия VIII с ПНФА и хлоральгидрата с ПНФА (для системы XIII/хлоральгидрат) (рис. 2), а для системы (VIII/кетон IX) скорость реакции практически не отличается от таковой для оксима VIII в отсутствии кетона IX (табл. 5.2).

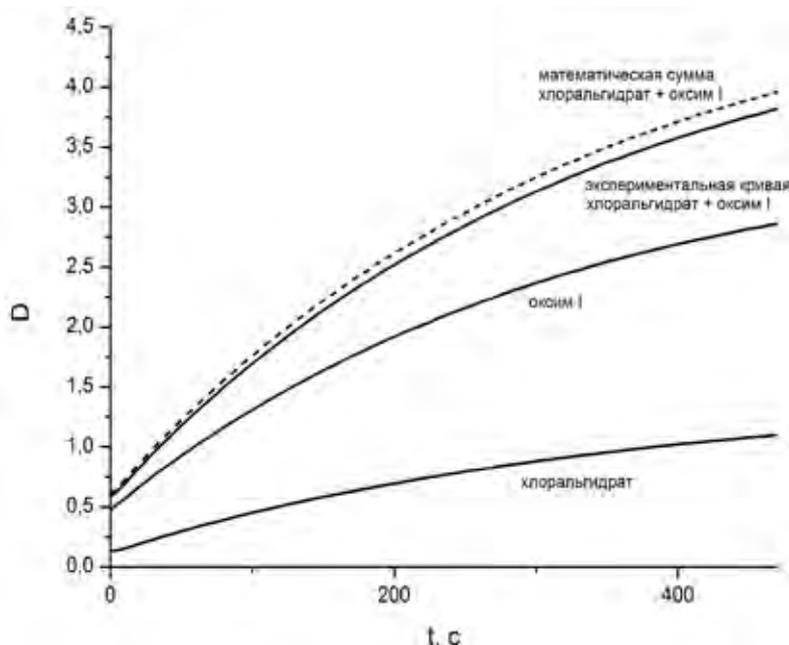


Рисунок 5.6 – Экспериментальные (—) и расчётные (- - -) кинетические кривые для взаимодействия системы (хлоральгидрат/оксим I) с ПНФА.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что оксим VIII в реакции переноса ацетильной группы (расщепление ПНФА) выступает в роли нуклеофильного катализатора, при этом стадия деацилирования оксима является скоростьюопределяющей. Попытки увеличить скорость стадии деацилирования с помощью хлоральгидрата и гидрата 1-метил-3-ацетилпиридиний йодида не дает ожидаемого эффекта, что говорит о том, что для создания подобных каталитических систем, по всей видимости, необходимо использовать низкоосновные *гем*-диолы (такие, как, например, 1-метил-3-трифторацетилпиридиний галогениды [150]).

5.2 Синтез и физико-химические свойства 1-алкил 3-трифторацетилпиридиния и 1-алкил-3-трифтороксиминометилпиридиния

Исходя из изложенных предположений нами была поставлена задача синтеза 1-метил-3-трифтороксиминометилпиридиния. Для этого был изучен ряд известных в литературе подходов: синтез с использованием метилникотиновой кислоты на германиевом катализаторе [151], окисление соответствующего гидроксида до кетона на рутениевом катализаторе [152], классический синтез из пиридина через

литийорганический промежуточный продукт [153], подход использующий активацию пиридина цианид-йоном [154].

Все существующие подходы требуют либо сложных и редких катализаторов [151,152], либо предполагают работу с небезопасными реактивами (бутил-литий) [153], либо не приводят к финальному продукту ввиду невозможности очистки продукта реакции [154].

Был избран альтернативный подход, использующий 3-пиридинбороновую кислоту и ее способность вступать в реакцию Сузуки-Мияуры. Такой подход согласуется с принципом «зеленой» химии, требующим использования универсальных исходных веществ. Предварительно он был апробирован на синтезе 3-ацетилпиридина [1], который показал высокие выходы (>80%), простоту и высокую скорость протекания реакции.

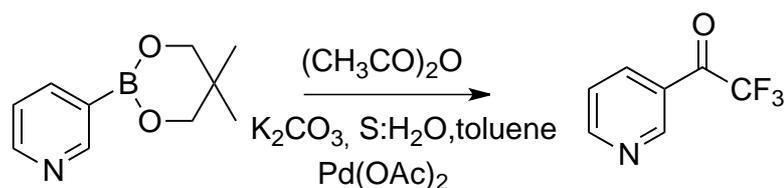


Рисунок 5.7 – Схема реакции Сузуки для получения 3-трифторацетилпиридина

В то же время, аналогичные условия не могут быть использованы с применением трифторуксусного ангидрида, т.к. он мгновенно разлагается в присутствии воды. Таким образом, совместить данные реагенты в одной реакции не представляется возможным. Вода была исключена из реакции и было проведено варьирование катализатора, растворителя и времени протекания реакций для определения оптимальных условий.

Таблица 5.3 – Оптимизация условий проведения реакции Сузуки-Мияуры для получения солей 3-трифторацетилпиридиния

№	Катализатор	Основание	Растворитель	Температура, С°	выход (ЯМР), %
1	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	толуол	70	<5 %
2	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	ДМФ	70	<5 %
3	Pd(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	толуол	70	<5 %
4	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	толуол	70	<5 %
5	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	толуол	70	22%
6	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	ДМФ	70	<5%
7	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	толуол	60	13%

Выход 22% оказался наиболее высоким (табл. 5.3). Однако, как будет показано ниже, выделение таких продуктов осложнено тем, что данный кетон существует в форме стабильного гем-диола [153] и образует очень полярное соединение, очистка которого возможна только с использованием хроматографии с обращенной фазой. При этом R_f продуктов и реагентов слабо отличаются, что требует использования больших объемов растворителей и колонок. Этот метод не представляется удобным и быстрым способом получения 3-трифторацетилпиридиниевых производных.

С теми же сложностями в получении данного соединения столкнулись авторы статьи [154]. Именно полярность финального продукта сильно затрудняет его очистку, приводя к тому, что авторы смогли зафиксировать наличие продукта в спектре, но выделить его в чистом виде не удалось.

Нами была предложена модификация методики описанной в [154], значительно упростившая синтез и выделение конечного продукта, состоящая в использовании 1-алкилпиридиний хлорида в качестве исходного соединения.

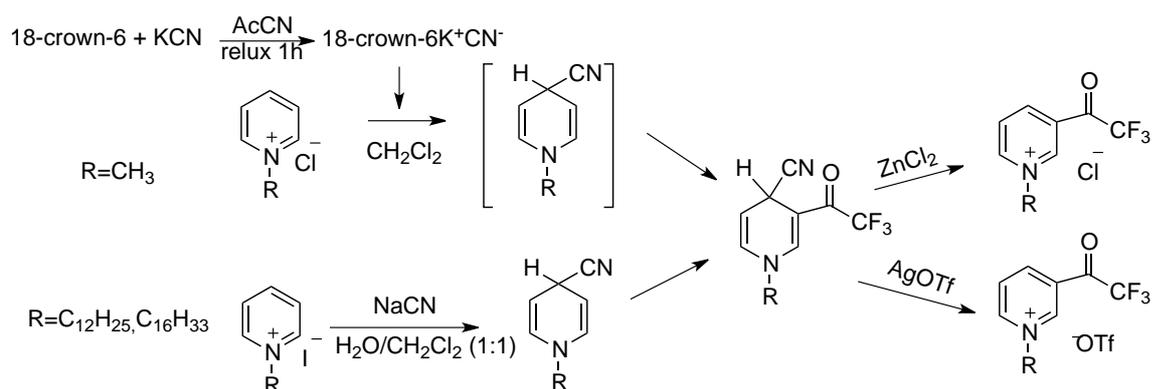


Рисунок 5.8 – Схема получения солей 1-алкил-3-трифторацетилпиридиния.

Данная методика обеспечивает суммарный выход по всем стадиям для 1-метильного производного 60%, а для длинноцепочечных аналогов – более 70%. Это объясняется стабилизирующим влиянием алкильной цепи на промежуточный продукт – 1-алкил-1,4-дигидро-4-цианопиридин, который для додецильного и гексадецильных производных был выделен в чистом виде и оказался достаточно стабильным при длительном хранении. В то же время, соответствующее 1-метильное производное мгновенно окисляется кислородом воздуха.

Стадии введения цианогруппы и трифторацетатной группы осуществлялись последовательно и без выделения промежуточных продуктов, по принципу one-pot. Очистка полученного продукта методом хроматографии позволяет отделить заряженные примеси и получить продукт высокой степени чистоты. Последняя стадия реакции – ароматизация пиридина – не имеет побочных продуктов и протекает с количественным выходом.

Полученные данные позволяют провести анализ зависимости реакции введения цианогруппы от длины цепи алкильного заместителя исходного 1-алкилпиридиний хлорида. В случае длинноцепочечных аналогов использовалась смесь вода-дихлорметан, в которой ПАВ смешивается с цианидом калия и образующийся неполярный продукт цианоприсоединения переходил в органическую фазу. После чего испарение на ротационном испарителе приводит к целевому продукту данной стадии. В то же время, такой подход не позволяет выделить 1-метил-1,4-дигидро-4-цианопиридин, поскольку данное соединение

мгновенно реагирует с водой с образованием темно-бурых продуктов. Таким образом, проводить реакцию следует в безводном неполярном органическом растворителе, причем цианосодержащий реагент должен также быть растворим в нем. Авторы статьи [154] в качестве такого реагента предлагают использовать бензилтриметиламмоний цианид – крайне неустойчивое соединение, разлагающееся на воздухе и бурно реагирующее с водой. В заявленной авторами методике выход этого соединения составляет 70%, однако нами был получен выход не более 30% при синтезе данного соединения. Такой результат неудовлетворителен, так как не соблюдаются принципы «зеленой химии», требующие экономии атомов и высоких выходов. Поэтому нами был использован межфазный катализатор – 18-краун-6, который образовывал растворимый в дихлорметане комплекс с цианидом калия, и обеспечивал быстрое протекание реакции. Использованный 18-краун-6 может быть легко выделен из реакционной смеси на стадии отчистки.

Были предприняты попытки получения требуемого соединения путем введения алкилированные пиридинбороновые кислоты в реакцию Сузуки, однако подобрать условия протекания такой реакции с достаточным выходом нам не удалось.

Таким образом, предложенная методика с использованием 1,4-дигидро-4-цианопиридина в качестве промежуточного продукта является быстрой, удобной, дешевой, обеспечивает хорошие выходы. С ее использованием были получены 1-метильный, 1-додецильный и 1-гексадецильный производные (трифлаты и хлориды) 3-трифторацетилпиридина.

Были определены pK_a данных соединений:

Таблица 5.4 – pK_a 1-алкил-3-трифторацетилпиридиниевых солей

1-Алкил	pK_a хлорида	pK_a трифлата
CH_3	$9,0 \pm 0,1$	$9,0 \pm 0,1$
$C_{12}H_{25}$	$8,7 \pm 0,1$	$8,7 \pm 0,1$
$C_{16}H_{33}$	$8,7 \pm 0,1$	$8,7 \pm 0,1$

Данные pK_a были измерены при достаточно низкой концентрации ($1 \cdot 10^{-5}$), т.к. при больших концентрациях данные соединения оказываются нерастворимы выше точки pK_a и выпадают в осадок. Эта же причина помешала нам установить ККА данных соединений – уже при концентрациях больше $2 \cdot 10^{-5}$ даже при нейтральных рН соединения оказываются нерастворимы в воде.

В отдельном эксперименте было показано, что практически все растворенное соединение выпадает в осадок при концентрации выше pK_a . Этот процесс оказался обратим. Лишь при рН раствора выше 11,5-12 наблюдается необратимый процесс образования темно-бурого продукта.

ЯМР-спектр показал, что исходное соединение существует в растворах DMSO в виде стабильного гем-диола с четко разрешенным пиком -ОН.

Такой процесс наблюдается как для хлоридов, так и для трифлатов, поэтому влиянием противоиона на данный процесс можно пренебречь. Чтобы выяснить природу выпадающего осадка мы записали его ЯМР спектры в различных растворителях, однако обнаружили, что они совпадают со спектром исходного соединения. А в случае, если соединение находится в равновесном взаимодействии с водой, то даже небольшие количества воды в дейтерированном растворителе возвращают продукт в исходную форму. Чтобы выяснить состав осадка были записаны порошковые ИК-спектры исходного соединения и продукта выпадающего в осадок в щелочной среде.

Сравнение спектров показывает, что в порошковой форме данные соединения различны. Чтобы провести идентификацию данного продукта мы рассмотрели несколько возможных продуктов реакции с гидроксид-ионом, оптимизировали их структуры и рассчитали теоретические вакуумные ИК спектры методами квантовой химии. Использовался *ab initio* подход B3LYP-N311++G(2df,2p).

Подобные побочные реакции присоединения гидроксид иона по положению 2 пиридинового кольца в случае наличия электронакцепторных заместителей описаны в литературе [155].

Анализ ИК спектра порошка исходного соединения в KBr диске показывает, что даже в кристаллической форме соединение находится в форме гем-диола. Характеристический пик (1800-1840 cm^{-1} [156]) соответствующий кето-группе отсутствует. Расчетный спектр для кетона (B3LYP/G311N++(2df,2p), вакуум, без противоиона) демонстрирует наличие такой полосы поглощения на 1820 cm^{-1} . В расчетном спектре для гем-диольного предполагается, что на 580 cm^{-1} находится ножничное колебание ОН-С-ОН, что характерно для геминальных диолов. На расчетном спектре кетона данный пик отсутствует и соответствующий пик есть на экспериментальном спектре на 620 cm^{-1} , что свидетельствует в пользу стабильности гем-диола.

В спектре исходного соединения присутствуют характеристические пики трифлат-иона [157] – 1249 cm^{-1} , 1076 cm^{-1} , 1060 cm^{-1} , 643 cm^{-1} . Все эти частоты отсутствуют в спектре аддукта, что свидетельствует о том, что трифлат-иона в нем отсутствует, это косвенно подтверждает исходное предположение об атаке гидроксин-иона, приводящее к нарушению ароматичности пиридинового кольца.

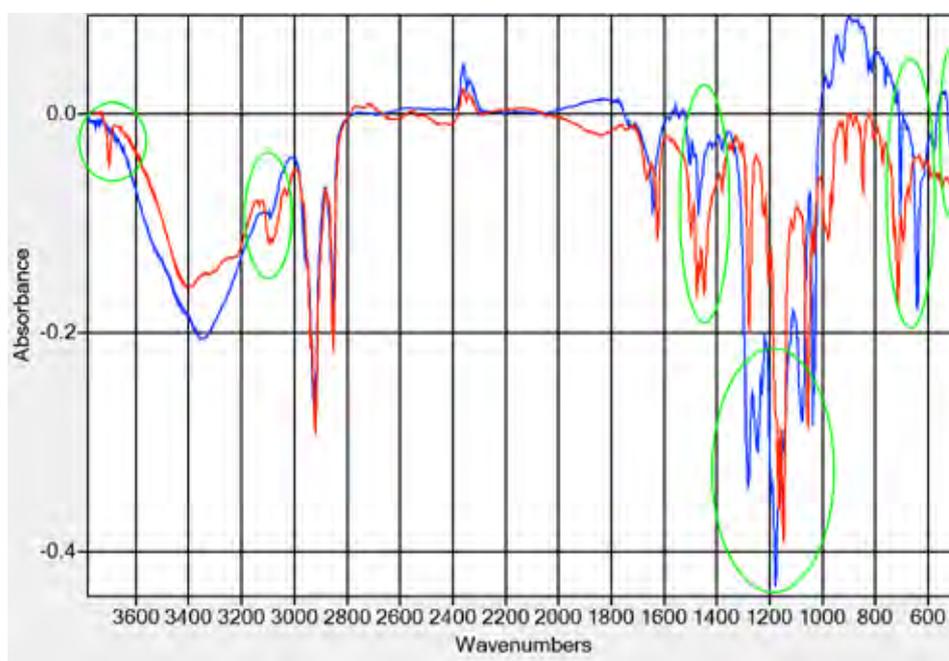


Рисунок 5.9 – Теоретический (красный) и экспериментальный (синий) спектр аддукта ОН к 1-додecil-3-трифтороксиминиметил пиридиний трифлату

Полученное соединение в таком случае не является солью. Отсутствие кетонного пика, а также достаточно точное совпадение теоретического спектра предполагаемого продукта и экспериментального позволяет установить структуру данного продукта (рис. 5.10).

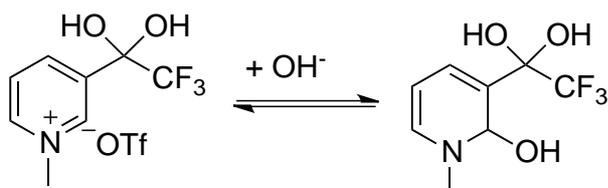


Рисунок 5.10 – Схема реакции присоединения OH^- к 1-метил-3-трифторацетилпиридиний трифлату в щелочной среде

3-ПБК и ее производные могут вступать в реакции образования С-С связей, в частности в реакцию Сузуки-Мияуры, что делает ее универсальным прекурсором для получения различных функционализированных ПАВ. В частности, производные 3-ПБК были использованы для получения ацетил- и трифторацетилпроизводных и их дальнейшего превращения в оксимы. Была изучена возможность их использования в качестве нуклеофильных катализаторов в реакции расщепления органических экотоксикантов.

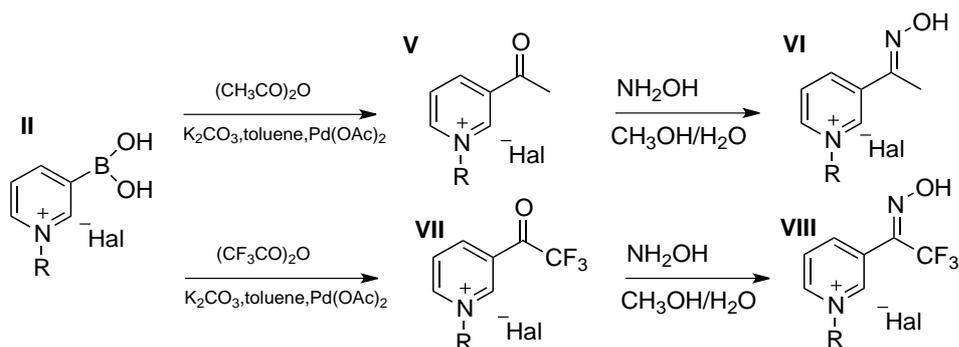


Рисунок 5.11 – Схема получения производных 3-пиридинбороновой кислоты

Известно, что гем-диолы, образованные карбонильными соединениями, способны к ионизации, и образующиеся в щелочных условиях соответствующие алколят-ионы являются нуклеофилами (рис. 5.11). Такие соединения способны выступать в качестве. Исследованиями Менгера [147] (рис. 5.12) показано, что такие

соединения способны выступать в качестве нуклеофильных катализаторов в реакции расщепления фосфорорганических соединений, в частности боевых отравляющих веществ (БОВ) и пестицидов. Учитывая тот факт, что данные соединения могут образовывать мицеллярные агрегаты, они могут рассматриваться как модели ферментов.

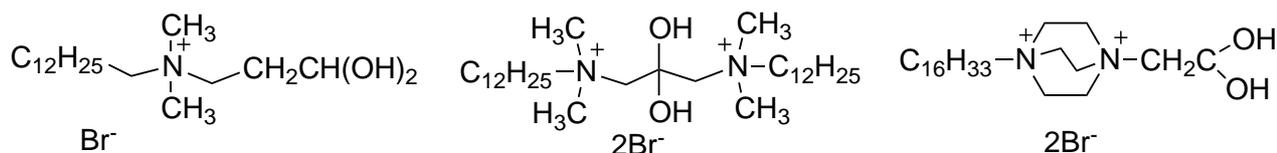


Рисунок 5.12 – Примеры катализаторов Менгера

Исходя из предположения, что соединения **V** и **VII** образуют гем-диолы с относительно низкими pK_a , была рассмотрена возможность их использования в качестве нуклеофильных катализаторов. Однако, было обнаружено, что соединения **V** не устойчиво в водных растворах при $pH > 13$ и образует темно-бурого смолообразной осадок. Гидратация кетона с образованием гем-диола и pK_a соответствующего алкоголята в исследованном диапазоне обнаружено не было. В

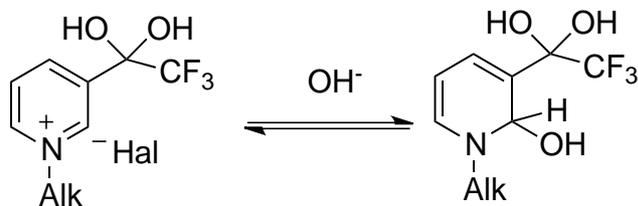


Рисунок 5.13 – Схема образования продукта атаки гидроксид-иона на соединение **VII**

тоже время установлено, что соединения **VII** существуют в водном растворе полностью в форме гем-диола, при этом данное соединение также оказалось нестабильным при pH выше 9. В диапазоне pH 9–12

происходит обратимое образование белого нерастворимого в полярных растворителях осадка, превращающегося при повышении pH в темно-бурю смолу. Промежуточный продукт деградации был выделен и записан его ИК-спектр. Был предложен ряд структур-кандидатов такого продукта, их ИК-спекты были рассчитаны квантово-химически (6-311+G*). С помощью этих спектров было сделано соотнесение полученных пиков и расшифрована структура образующегося продукта. Так, гем-диол оказывается подвержен нуклеофильной атаке в положение

2 пиридинового цикла, что приводит к присоединению гидроксид-иона. Полученные результаты делают невозможным использование соединений **V** и **VII** в качестве катализаторов переноса ацильной группы. Найденные константы скорости разложения 4-нитрофенилацетатом (ПНФА), в присутствии данных соединений не отличались от таковых для щелочного гидролиза.

Была проведена дальнейшая модификация данных соединений в оксими **VI** и **VIII**. Оксимат-ионы являются типичными органическими α -нуклеофилами и способны выступать в качестве эффективных акцепторов ацильной группы. Полученное соединение **VIIIa-Tf** представляет собой один из наиболее низкоосновных оксимат-ионов (величина pK_a составляет 7,3). Была изучена кинетика взаимодействия **VIIIa-Tf** с модельным субстратом 4-нитрофенилацетатом (ПНФА), предложена кинетическая схема данного процесса, найдены константы скоростей элементарных стадий.

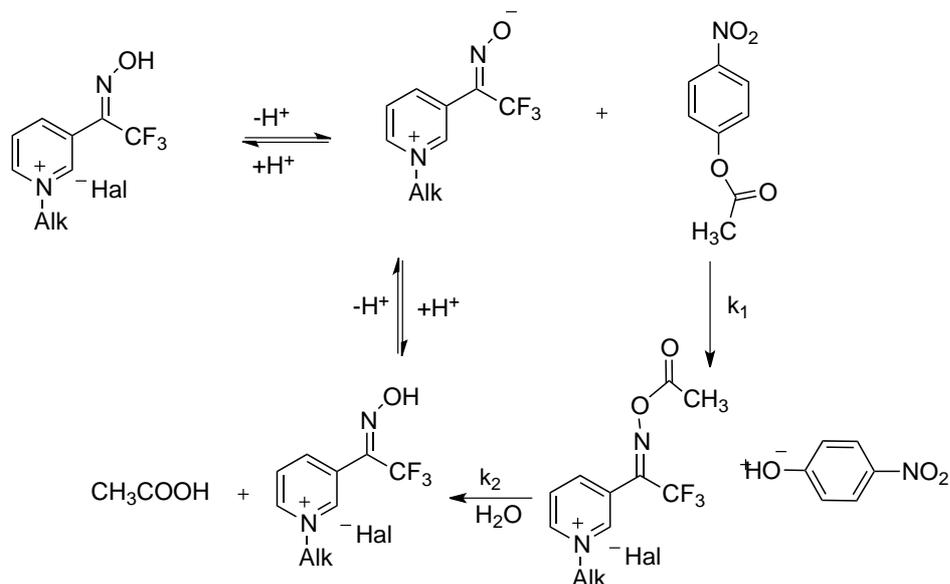


Рисунок 5.14 – Схема взаимодействия **VII** и ПНФА

Эксперимент показал, что в присутствии соединения **VIIIa-Tf** скорость реакции гидролиза ПНФА возрастает, константа скорости второго порядка данного процесса попадает на зависимость Бренстеда для реакции оксимат ионов с ПНФА (рис. 5.15). Эксперимент в присутствии избытка ПНФА показал, что скорости реакции образования и гидролиза ацилированного оксима близки ($k_2 \approx k_1$).

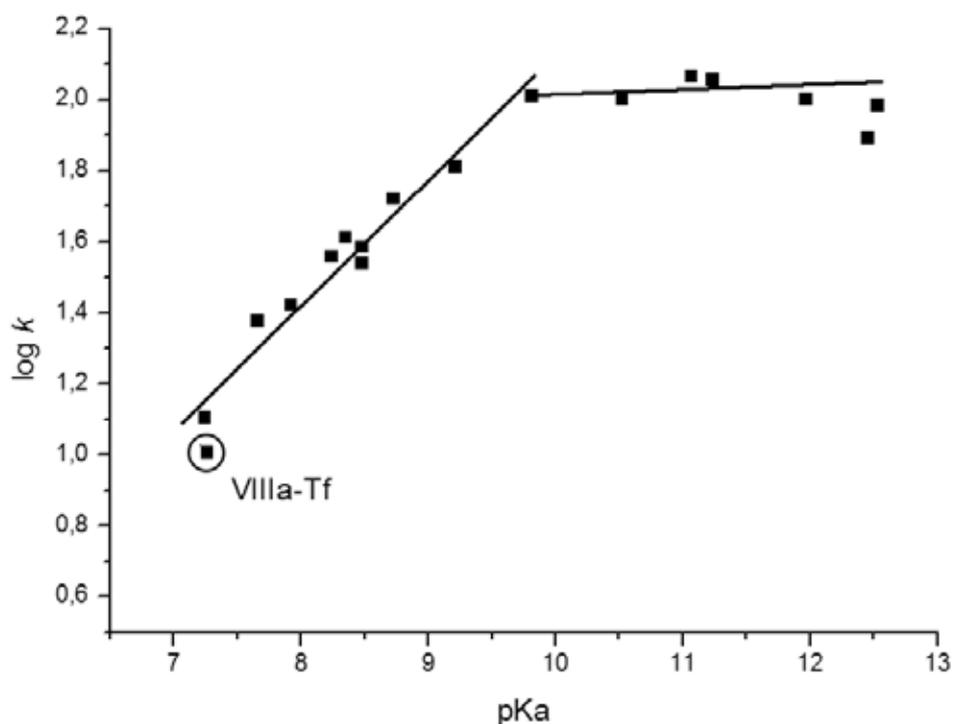


Рисунок 5.15 – Зависимость Бренстеда для реакции окимат-ионов с ПНФА .

Таким образом, соединение **VIII** оказываются эффективными нуклеофильным катализатором переноса ацетильной группы и может быть использован в мягких нуклеофильных и окислительно-нуклеофильных системах для разложения субстратов-экоотоксикантов.

5.3 Окисление диэтилсульфида 1-алкил-3-монопероксоборонилпиридиний трифлатом

Борная кислота может выступать в качестве активатора пероксида водорода [2]. Это свойство применяется для мягкого и экологически чистого окисления серосодержащих органических соединений, в частности, боевых отравляющих веществ и пестицидов. Однако, в литературе нет сведений об использовании гетероциклических бороновых кислот для этой цели в силу крайне низкой устойчивости в присутствии H_2O_2 .

Из ранних работ Kuivila известно, что органические бороновые кислоты неустойчивы и подвержены процессам протолитического деборонирования и фотодеборонирования [103,158–162].

Принципиальная возможность использования солей 1-алкил-3-боронилпиридиния была исследована на примере соединения **IIa-Tf** в присутствии пероксида водорода при различных pH (рис. 5.16).

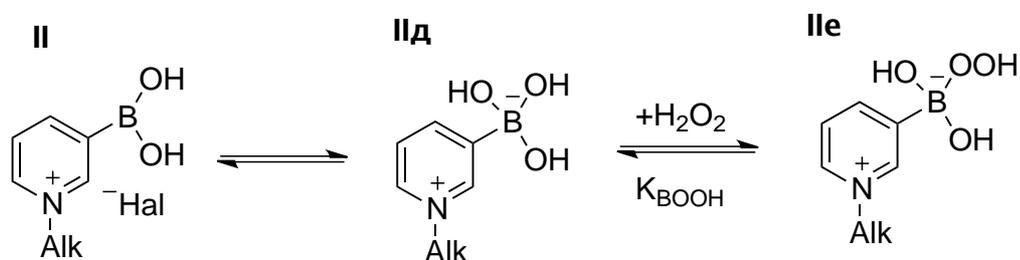


Рисунок 5.16. Схема равновесий соединения **II** в водных растворах в присутствии пероксида водорода в исследованных условиях (H_2O , pH=10)

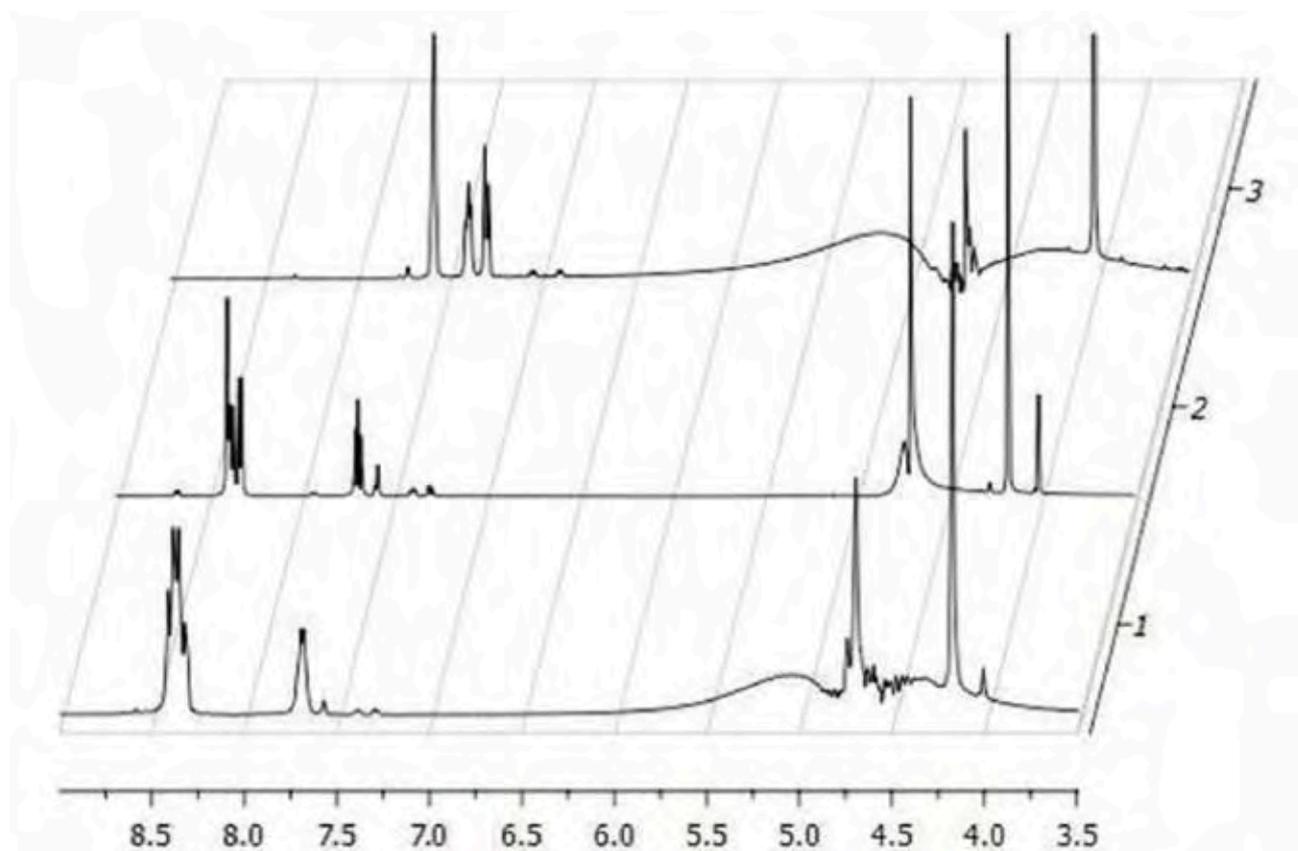


Рисунок 5.17 – ЯМР ^1H спектры ($\text{D}_2\text{O-H}_2\text{O}$, pH=10,0) **IIa-Tf** (0,01 моль л $^{-1}$) в присутствии 10-кратного избытка H_2O_2 . 1 – через 2 часа после введения перекиси, 2 – через 72 часа после введения перекиси, 3 – контрольный спектр 1-метил-3-гидроксилпиридиний трифлата

Было показано, что при $3 < \text{pH} < 8$ в присутствии избытка пероксида водорода соединение **II** не стабильно и претерпевает медленное деборонирование с образованием 1-алкил-3-гидроксипиридиния. В то же время, уже при $\text{pH} > 8,0$ соединение **IIa-Tf** оказывается стабильным в течении длительного времени (более 72 часов) (рис. 5.17).

При $\text{pH}=10$ было охарактеризовано два пика на спектре ЯМР ^{11}B (рис. 5.18) которые, на основании сравнения с бороновой кислотой в аналогичных условиях, были однозначно соотнесены: 1) исходному соединению в sp^3 -гибридизованной форме **IIд** 2) монопероксобороновой кислоте **IIе**. На основании серии спектров ^{11}B при $\text{pH}=8\text{...}13$ была рассчитана константа равновесия для перехода **IIд** в **IIе** ($K_{\text{BOOH}}=16 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}$) и найдены концентрации существующих в растворе форм.

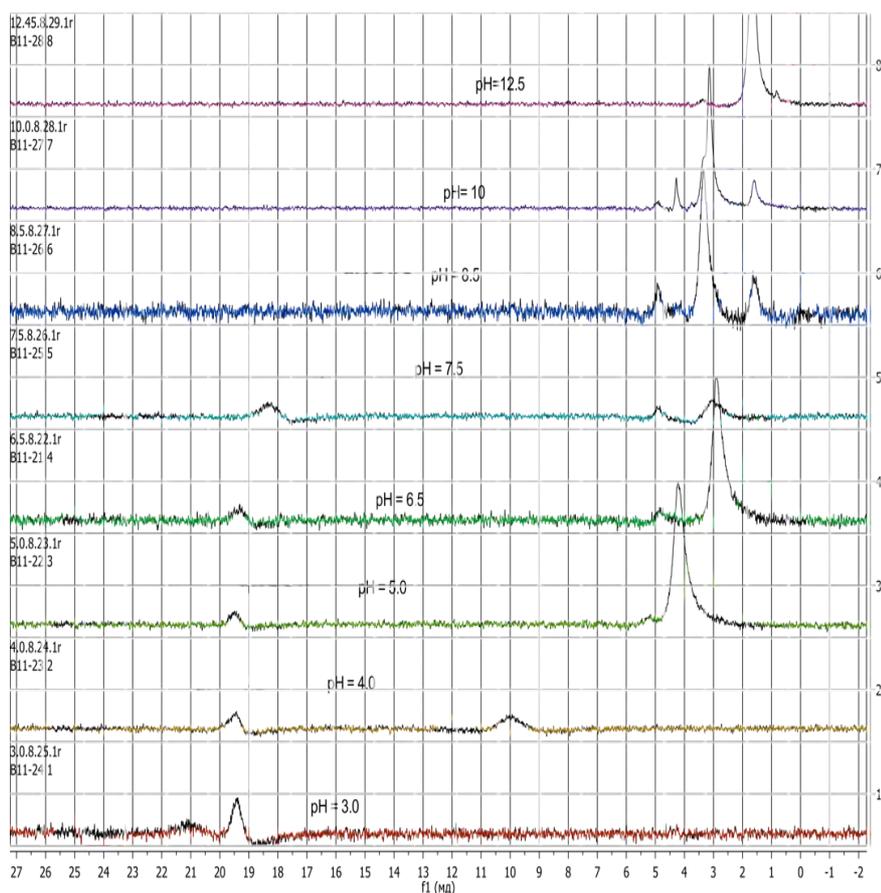


Рисунок 5.18 – ЯМР ^{11}B **IIa-Tf** ($0,02 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$), H_2O_2 ($0,2 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$) $\text{pH}=3,0\text{..}13,0$

Мягкая окислительная система, содержащая $0,02 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ **IIa-Tf** и $0,2 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ H_2O_2 была исследована на примере реакции окисления диэтилсульфида. В качестве кинетической схемы использовалась модель изображенная на рис. 5.19 [163]. Была определена константа скорости второго порядка окисления диэтилсульфида 1-метил-3-монопероксоборонилпиридиний трифлатом, равная $0,63\pm 0,01 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$. Кинетические параметры реакции представлены в таблице 5.5, где $k_{\text{об}}$ наблюдаемая константа скорости реакции, $k_{\text{б}}$ – константа скорости окисления диэтилсульфида пероксидом водорода, k_{cat} – константа скорости окисления диэтилсульфида 1-метил-3-монопероксоборонилпиридиний трифлатом, k_{ROOH} – константа скорости второго порядка для окисления диэтилсульфида 1-метил-3-монопероксоборонилпиридиний трифлатом.

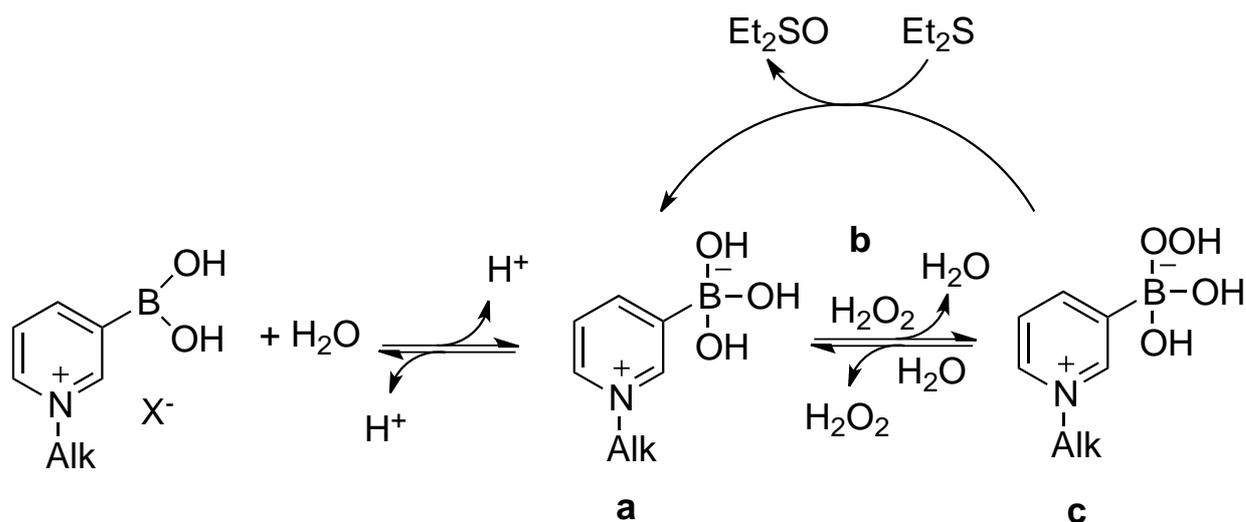


Рисунок 5.19 – Схема окисления диэтилсульфида соединением **IIa-Tf** в присутствии перекиси водорода.

Таблица 5.5 Кинетические параметры окисления диэтилсульфида соединением **IIa-Tf**

a, моль·л ⁻¹	b, моль·л ⁻¹	c, моль·л ⁻¹	$k_{ob}, 10^3,$ с ⁻¹	$k_b 10^3,$ с ⁻¹	$k_{cat} 10^3,$ с ⁻¹	$k_{ROOH},$ л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
0	0,02	0	0,61	0,61	0	0
0,02	0,0159	0,0041	3,1	0,48	2,6	0,63
0,03	0,0144	0,0056	3,9	0,44	3,46	0,62

Полученная константа скорости данного процесса представляется достаточно высокой. Так, в соответствии с pK_a соединения **IIa-Tf**, точка соответствующая его реакционной способности с небольшим отклонением попадает на зависимость Бренстеда для реакций окисления диэтилсульфида неорганическими монопероксикислотами (рис. 5.20) [163]. Более того, по своей реакционной способности 1-метил-3-пероксиборонилпиридиний трифлат существенно превосходит монопероксиборат и лишь немного уступает монопероксикарбонату. При этом он способен выступать в качестве эффективного окислителя в мягких условиях ($pH \geq 9$).

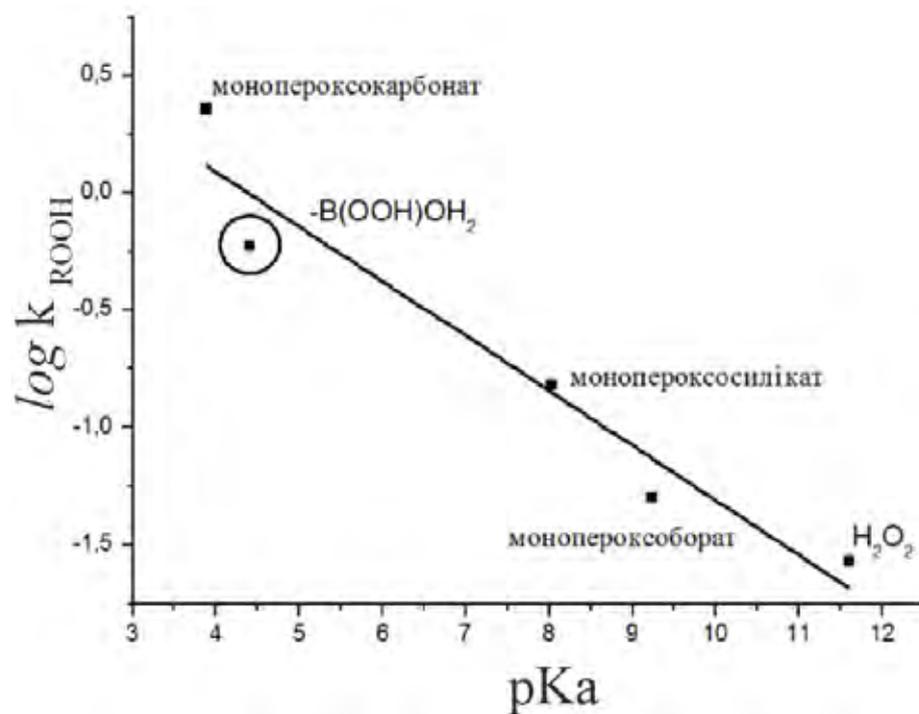


Рисунок 5.20 – Зависимость Бренстеда для окисления диэтилсульфида монопероксокислотами.

Это позволяет предложить его в качестве компонента окислительных и универсальных окислительно-нуклеофильных систем.

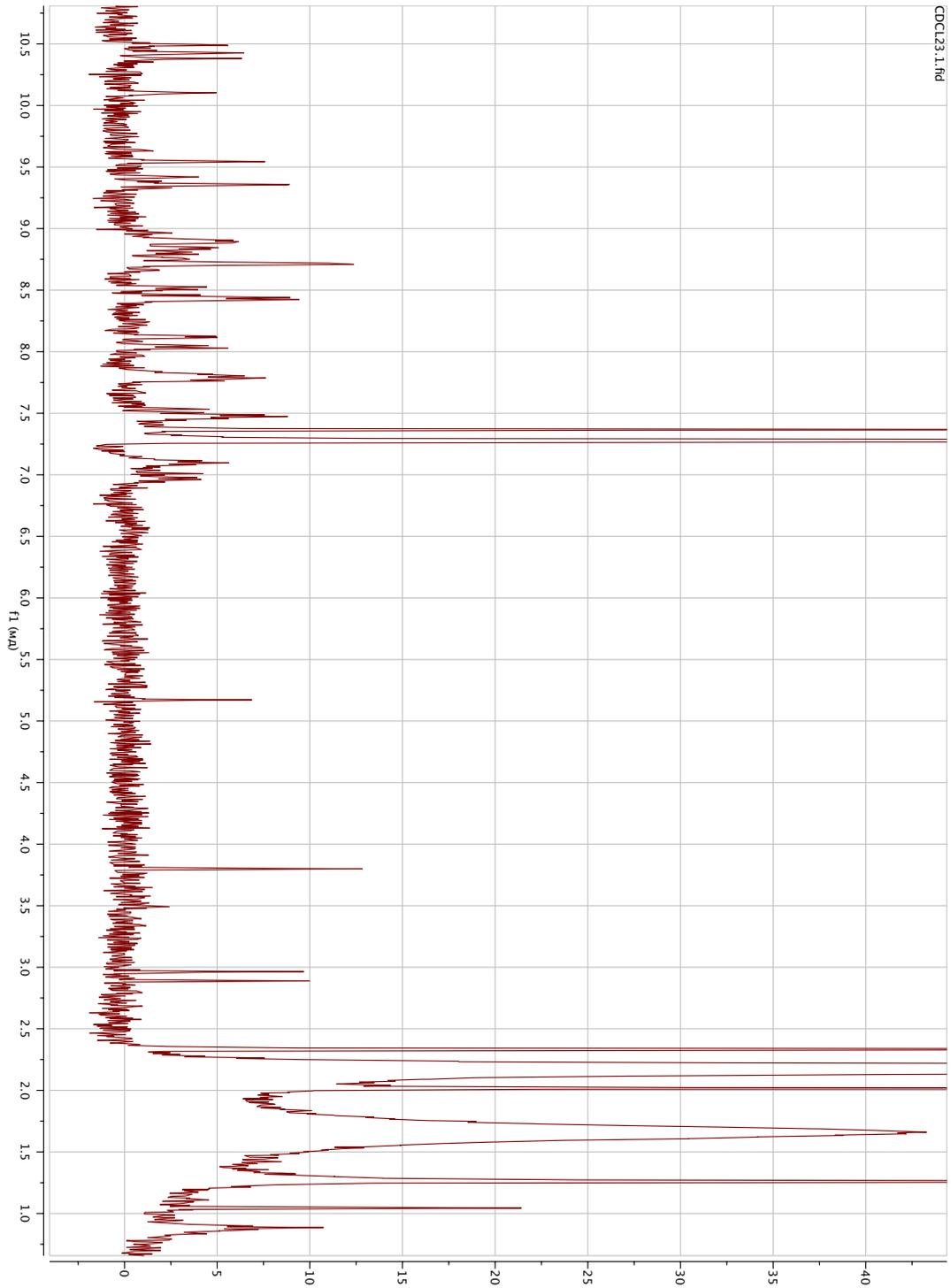
ВЫВОДЫ

1. Синтезированы функционализированные ПАВ на основе 3-пиридинбороновой кислоты в качестве универсального исходного соединения для создания новых организованных молекулярных систем с заданными свойствами, которые могут быть использованы для утилизации экотоксикантов и моделирования действия ферментов.
2. Разработаны методики получения серии 3-боронилпиридиниевых солей, которые удовлетворяют требованиям «зеленой» химии и базируются на использовании микроволновой активации процесса в отсутствие растворителя.
3. Охарактеризованы коллоидные свойства амфифильных солей 3-боронилпиридиния и показано, что закономерности изменения критической концентрации агрегации следуют ряду Гофмейстера.
4. Показано, что в растворах трифлатов 1-алкил-3-боронилпиридиния наблюдается спонтанное везикулообразование. Размер образующихся агрегатов составляет 100-200 нм (трифлат 1-додецил-3-боронилпиридиния) и 20-40 нм (трифлат 1-гексадецил-3-боронилпиридиния).
5. Установлены условия, в которых образуются устойчивые пероксокислоты 1-алкил-3-боронилпиридиниевых солей ($\text{pH} \geq 9,0$) в водных растворах пероксида водорода.
6. Обнаружена высокая реакционная способность 1-алкил-3-монопероксоборонилпиридиний трифлата в реакции окисления диэтилсульфида ($k_{\text{ROOH}}=0,63 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$), которая позволяет предложить соли 1-алкил-3-боронилпиридиния в качестве активаторов пероксида водорода в системах для окисления субстратов-экотоксикантов – органических сульфидов – в «мягких» условиях.

7. Установлена способность оксимов 1-алкил-3-трифторацетилпиридиния выступать в качестве нуклеофильного катализатора в реакциях расщепления 4-нитрофенилацетата. Аналогичные системы на основе гем-диолов, синтезированных на основе 3-пиридинбороновой кислоты, в данной реакции не проявляют каталитической активности
8. Определены особенности связывания полиолов (*d*-глюкоза, *d*-фруктоза, ализариновый красный С) с везикулами трифлатов 1-алкил-3-боронилпиридиния, анализ которых позволяет рекомендовать исследованные системы для создания на их основе биомиметических сенсорных систем для распознавания биологически важных полиолов.
9. Разработаны методики селективного алкилирования супрамолекулярной полостной структуры, которая образуется в результате самоассоциации 3-пиридинбороновой кислоты.

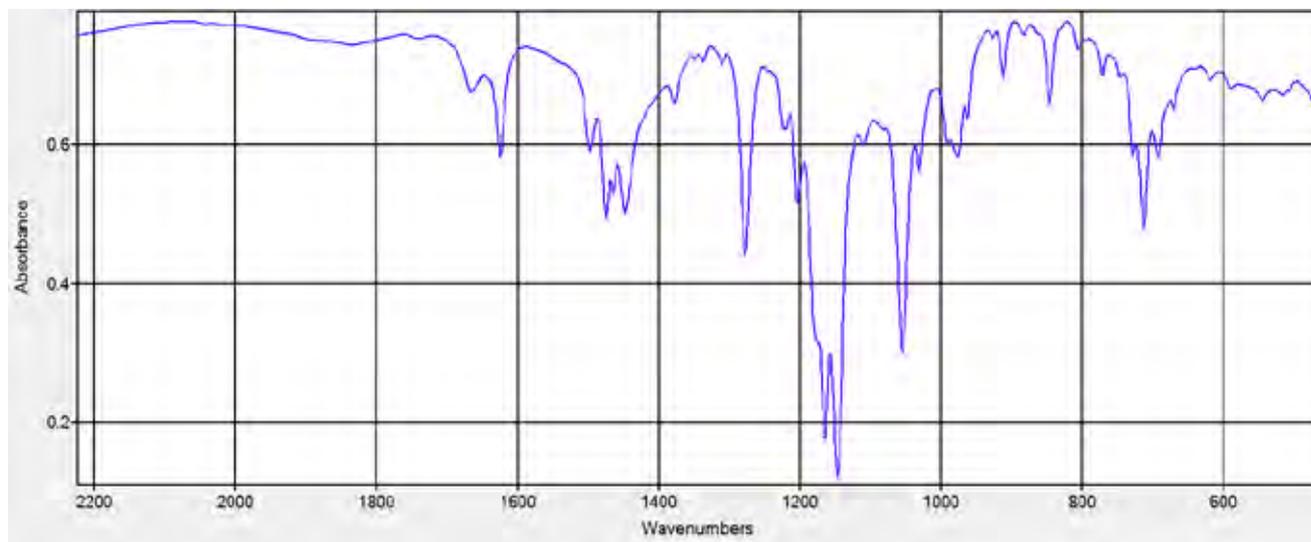
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А



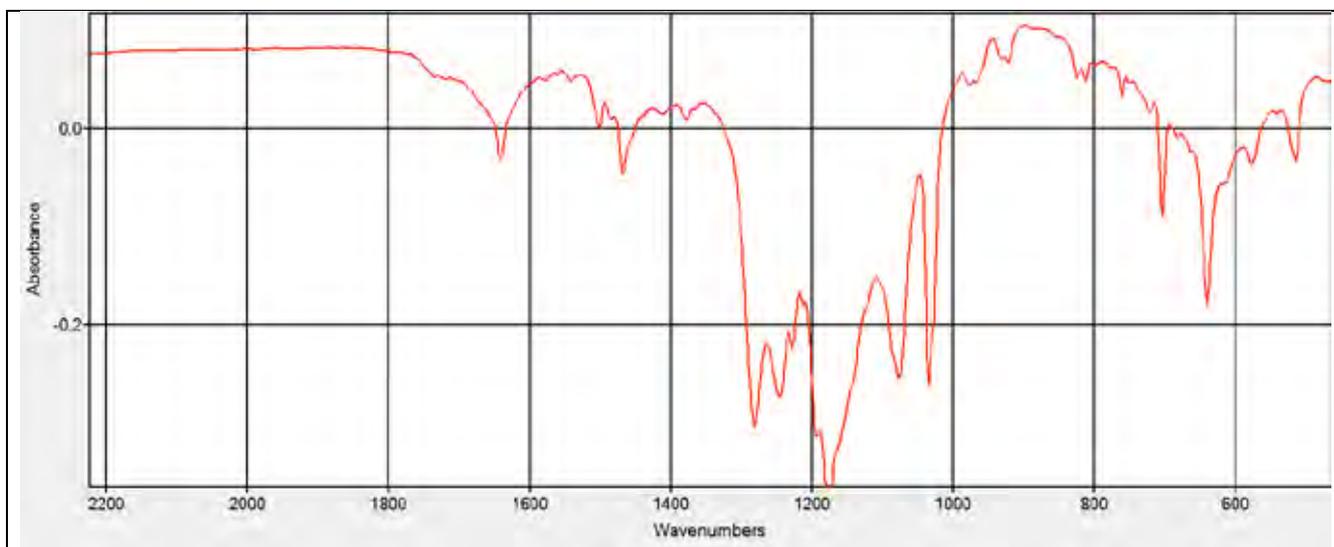
Приложение Б

ИК спектр соединения 1-додецил-3-трифторацетилпиридиния, область 2200-600 cm^{-1}

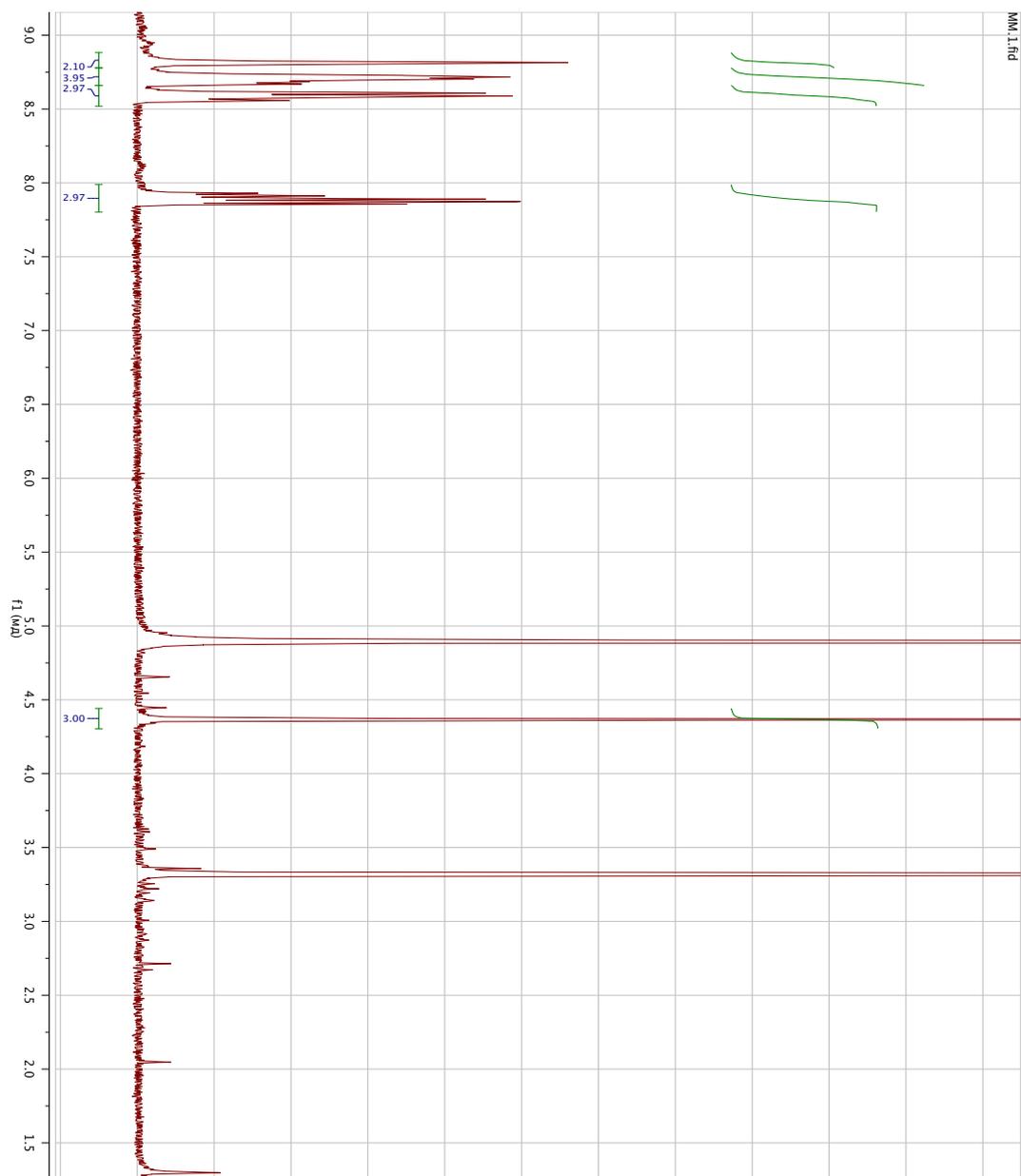


Приложение В

ИК спектр аддукта гидроксидиона к трифлату 1-додецил-3-трифторацетилпиридиния, область 2200-600 cm^{-1}



Приложение Г

Спектр ^1H ЯМР продукта метилирования пентадекамера 3-ПБК в метаноле

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preparation of N-alkylpyridinium aryl ketone derivatives via the surfactant promoted cross-coupling reaction of N-alkylpyridiniumboronic acids with carboxylic anhydride in water at room temperature / H. Matondo, J. C. Garrigues, I. Rico-Lattes, A. Lattes // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 191–195. - ISSN 1099-0739.
2. Hall, D.G. *Boronic Acids* / D.G. Hall // 1st ed. Wiley-VCH, 2005. – 571 p.
3. Matteson, D. S. Functional group compatibilities in boronic ester chemistry / Donald S. M. // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 1999. – Vol. 581, № 1–2. – P. 51–65. - ISSN 0022-328X.
4. Miyaura, N. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds / N. Miyaura, A. Suzuki // *Chemical reviews*. – 1995. – Vol. 95, № 7. – P. 2457–2483.
5. Flamme, E. M. Enantioselective Synthesis of 1,5-anti- and 1,5-syn-Diols Using a Highly Diastereoselective One-Pot Double Allylboration Reaction Sequence / E. M. Flamme, W. R. Roush // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – Vol. 124, № 46. – P. 13644–13645. - ISSN 0002-7863.
6. Ley, S. V Modern synthetic methods for copper-mediated C(aryl)[bond]O, C(aryl)[bond]N, and C(aryl)[bond]S bond formation / S. V Ley, A. W Thomas // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – 2003. – Vol. 42, № 44. – P. 5400–5449. - ISSN 1433-7851.
7. Petasis, N. A Synthesis of piperazinones and benzopiperazinones from 1,2-diamines and organoboronic acids / N. A Petasis, Z. D Patel // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – Vol. 41, № 49. – P. 9607–9611. - ISSN 0040-4039.
8. A glucose-selective fluorescence sensor based on boronic acid-diol recognition / V. V. Karnati, X. Gao, S. Gao [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2002. – Vol. 12, № 23. – P. 3373–3377. - ISSN 0960-894X.
9. Synthesis of flurbiprofen via Suzuki reaction catalyzed by palladium charcoal in water / G. Lu, R. Franzen, X. J. Yu, Y. J. Xu // *Chinese Chemical Letters*. – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 461.
10. Synthesis of Xenbucin using Suzuki reaction catalyzed by Pd/C in water / N. Kuuloja, T. Kylmäla, Y. Xu, R. Franzén // *Central European Journal of Chemistry*. – 2008. – Vol. 6, № 3. – P. 390–392. - ISSN 1895-1066, 1644-3624.
11. Suzuki coupling reaction for the solid-phase preparation of 5-substituted nicotinic acid derivatives / J. Fernández, L. Solé-Feu, D. Fernández-Fórner [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – Vol.

46, № 4. – P. 581–585. - ISSN 0040-4039.

12. Bhattacharya, S. Remarkably facile Heck and Suzuki reactions in water using a simple cationic surfactant and ligand-free palladium catalysts / S. Bhattacharya, A. Srivastava, S. Sengupta // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – Vol. 46, № 20. – P. 3557–3560. - ISSN 0040-4039.

13. Open-Vessel Microwave-Promoted Suzuki Reactions Using Low Levels of Palladium Catalyst: Optimization and Scale-Up / N. E. Leadbeater, V. A. Williams, T. M. Barnard, M. J. Collins // *Organic Process Research & Development*. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 833–837. - ISSN 1083-6160.

14. He, Ping Microwave heating of heterogeneously catalysed Suzuki reactions in a micro reactor / P. He, S. J. Haswell, D. I. Fletcher // *Lab on a Chip*. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 38–41. - ISSN 1473-0189.

15. Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C–C Bonds (Nobel Lecture) / A. Suzuki // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – Vol. 50, № 30. – P. 6722–6737. - ISSN 1521-3773.

16. Zhang, Y. A novel fluorescent vesicular sensor for saccharides based on boronic acid–diol interaction / Y. Zhang, Z. He, G. Li // *Talanta*. – 2010. – Vol. 81, № 1–2. – P. 591–596. - ISSN 0039-9140.

17. Gao, X. A highly fluorescent water-soluble boronic acid reporter for saccharide sensing that shows ratiometric UV changes and significant fluorescence changes / X. Gao, Y. Zhang, B. Wang // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61, № 38. – P. 9111–9117. - ISSN 0040-4020.

18. Enhancement of sensitivity of glucose sensors from alizarin–boronic acid adducts in aqueous micelles / K. Ngamdee, T. Noipa, S. Martwiset [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2011. – Vol. 160, № 1. – P. 129–138. - ISSN 0925-4005.

19. Phenylboronic Acid-Based Complex Micelles with Enhanced Glucose-Responsiveness at Physiological pH by Complexation with Glycopolymer / R. Ma, H. Yang, Z. Li [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2012. – Vol. 13, № 10. – P. 3409–3417. - ISSN 1525-7797.

20. Non Inflammatory Boronate Based Glucose-Responsive Insulin Delivery Systems / I. Dasgupta, E. A. Tanifum, M. Srivastava [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. E29585.

21. Glucose-Responsive Polymer Bearing a Novel Phenylborate Derivative as a Glucose-Sensing Moiety Operating at Physiological pH Conditions / A. Matsumoto, S. Ikeda, A. Harada, K. Kataoka // *Biomacromolecules*. – 2003. – Vol. 4, № 5. – P. 1410–1416. - ISSN 1525-7797.

22. Chen, W. Dual-Responsive Boronate Crosslinked Micelles for Targeted Drug Delivery / W. Chen, Y. Cheng, B. Wang // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – Vol. 51, № 22. – P. 5293–5295. - ISSN 1521-3773.

23. Well-Defined, Reversible Boronate Crosslinked Nanocarriers for Targeted Drug Delivery

in Response to Acidic pH Values and cis-Diols / Y. Li, W. Xiao, K. Xiao [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – Vol. 51, № 12. – P. 2864–2869. - ISSN 1521-3773.

24. Recovery of sugars from aqueous solution by micellar enhanced ultrafiltration / T. Mehling, A. Zewuhn, T. Ingram, I. Smirnova // *Separation and Purification Technology*. – 2012. – Vol. 96, – P. 132–138. - ISSN 1383-5866.

25. Supramolecular polymers based on dative boron–nitrogen bonds / E. Sheepwash, N. Luisier, M. R. Krause [et al.] // *Chemical Communications*. – 2012. – Vol. 48, № 63. – P. 7808–7810. - ISSN 1364-548X.

26. Self-assembly from metal–organic vesicles to globular networks: metallogel-mediated phenylation of indole with phenyl boronic acid - *Chemical Communications (RSC Publishing)* DOI:10.1039/C0CC00112K [Электронный ресурс].- 2012. - Режим доступа: <http://pubs.rsc.org/sci-hub.org/en/content/articlehtml/2010/cc/c0cc00112k>. - Дата доступа: 20.11.2012.

27. Pearson, W. H. 2,4,6-Tris-(4-fluoro-phen-yl)-2-(1-pyrid-yl)-boroxine / W.H. Pearson, S. Lin, P. M. Iovine // *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. – 2007. – Vol. 64, № Pt 1. – P. O235. - ISSN 1600-5368.

28. Salazar-Mendoza, D. 3-Pyridineboronic acid → boroxine → pentadecanuclear boron cage → 3D molecular network: a sequence based on two levels of self-complementary self-assembly / D. Salazar-Mendoza, J. Guerrero-Alvarez, H. Höpfl // *Chemical Communications*. – 2008. – № 48. – P. 6543–6545. - ISSN 1364-548X.

29. Feng, X. Covalent organic frameworks / X. Feng, X. Ding, D. Jiang // *Chemical Society Reviews*. – 2012. –

30. Long, J. R. The pervasive chemistry of metal–organic frameworks / J. R. Long, O. M. Yaghi // *Chemical Society Reviews*. – 2009. – Vol. 38, № 5. – P. 1213–1214. - ISSN 1460-4744.

31. Porous, Crystalline, Covalent Organic Frameworks / A. P. Côté, A. I. Benin, N. W. Ockwig [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 310, № 5751. – P. 1166–1170. - ISSN 0036-8075, 1095-9203.

32. Preparation of a series of N-alkyl-3-boronopyridinium halides and study of their stability in the presence of hydrogen peroxide / Y. Karpichev, H. Matondo, I. Kapitanov [et al.] // *Central European Journal of Chemistry*. – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 1059–1065. - ISSN 1895-1066, 1644-3624.

33. Décontamination chimique. I. Déphosphorylation des composés organophosphorés / S. Bénédicte, E. Pérez, I. Rico-Lattes [et al.] // – 1996. – Vol. 133, – P. 925–937.

34. Popov, A. F. Design of green microorganized systems for decontamination of ecotoxicants / A. F. Popov // *Pure and Applied Chemistry*. – 2008. – Vol. 80, № 7. – P. 1381–1397. - ISSN 0033-4545, 1365-3075.

35. Popov, A. F. Modern approaches to the construction of highly efficient nucleophilic

systems / A. F. Popov, V. A. Savelova // Theoretical and Experimental Chemistry. – 1999. – Vol. 35, № 1. – P. 1–17. - ISSN 0040-5760, 1573-935X.

36. Ariga K., Kunitake T. Supramolecular Chemistry - Fundamentals and Applications - Advanced Textbook / K. Ariga, T. Kunitake IX edition, Iwanami Shoten Publ. - 2008 -

37. Holmberg, K. Handbook of Applied Colloid & Surface Chemistry / K. Holmberg. - 1st ed. Wiley, 2002. – 1110 p.

38. Wasserscheid P., Welton T. / Ionic Liquids in Synthesis, Second Edition - Wiley, 2008. .

39. Mukerjee, P. / The hydration of micelles of association colloidal electrolytes / P. Mukerjee // Journal of Colloid Science. – 1964. – Vol. 19, № 8. – P. 722–728. - ISSN 0095-8522.

40. Mukerjee, P. The nature of the association equilibria and hydrophobic bonding in aqueous solutions of association colloids / P. Mukerjee // Advances in Colloid and Interface Science. – 1967. – Vol. 1, № 3. – P. 242–275. - ISSN 0001-8686.

41. Kamrath, R. F. Mass-action model of mixed micellization / R. F. Kamrath, E. I. Franses // The Journal of Physical Chemistry. – 1984. – Vol. 88, № 8. – P. 1642–1648. - ISSN 0022-3654.

42. Moroi, Y. Examination of micelle formation by phase rule / Y. Moroi, R. Sugii, R. Matuura // Journal of Colloid and Interface Science. – 1984. – Vol. 98, № 1. – P. 184–191. - ISSN 0021-9797.

43. Glucose-Responsive Vehicles Containing Phenylborate Ester for Controlled Insulin Release at Neutral pH / Y. Yao, L. Zhao, J. Yang, J. Yang // Biomacromolecules. – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 1837–1844. - ISSN 1525-7797.

44. Israelachvili, J. N. Theory of self-assembly of lipid bilayers and vesicles / J. N. Israelachvili, D.J. Mitchell, B. W. Ninham // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. – 1977. – Vol. 470, № 2. – P. 185–201. - ISSN 0005-2736.

45. Solubilization of 2-phenylethanol in surfactant vesicles and micelles / Y. Kondo, M. Abe, K. Ogino [et al.] // Langmuir. – 1993. – Vol. 9, № 4. – P. 899–902. - ISSN 0743-7463.

46. Stilbs, P. Fourier transform NMR pulsed-gradient spin—echo (FT-PGSE) self-diffusion measurements of solubilization equilibria in SDS solutions / P. Stilbs // Journal of Colloid and Interface Science. № 2. – P. 385–394.

47. James, A. D. Dynamics of small molecule-micelle interactions: Charge and pH effects on the kinetics of the interaction of dyes with micelles / A. D. James, B. H. Robinson, N. C. White // Journal of Colloid and Interface Science. – 1977. – Vol. 59, № 2. – P. 328–336. - ISSN 0021-9797.

48. Physical Chemistry (Solution Manual) [Электронный ресурс].- 2013. - Barnes & Noble. Режим доступа: <http://www.barnesandnoble.com/w/physical-chemistry-gordon-m-barrow/1101367588>. - Дата доступа: 09.04.2013.

49. Yuuji M., Shigeo H. Accelerating effect of additives on the penetration rate of an anthraquinoid acidic dye into cationic micelle / S. Hayano, Y. Miyashita // *Journal of Colloid and Interface Science*. № 2. – P. 344–349.
50. Menger, F. M. Enzyme reactivity from an organic perspective / F. M. Menger // *Accounts of chemical research*. – 1993. – Vol. 26, № 4. – P. 206–212.
51. Pauling, L. Nature of forces between large molecules of biological interest. / L. Pauling // *Nature*. – 1948. – Vol. 161, № 4097. – P. 707–709. - ISSN 0028-0836.
52. Vella, F *Biochemistry* / F Vella // *Biochemical Education*. – 1992. – Vol. 20, № 4. – P. 240–240. - ISSN 1879-1468.
53. Storm, D. R. Indication of the magnitude of orientation factors in esterification / D. R. Storm, D. E. Koshland // *Journal of the American Chemical Society*. – 1972. – Vol. 94, № 16. – P. 5805–5814. - ISSN 0002-7863.
54. Bruice, T. C Some Pertinent Aspects of Mechanism as Determined with Small Molecules / T. C. Bruice // *Annual Review of Biochemistry*. – 1976. – Vol. 45, № 1. – P. 331–374.
55. Menger, F. M. An alternative view of enzyme catalysis / F. M. Menger // *Pure and Applied Chemistry*. – 2005. – Vol. 77, – P. 1873–1886. - ISSN 0033-4545.
56. Mertis, K. Cluster alkyls of rhenium / K. Mertis, A. F. Masters, G. Wilkinson // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1976. – № 21. – P. 858–859. - ISSN 0022-4936.
57. Oxidative addition reactions of triphenylphosphine with dodecacarbonyltriosmium(0): benzyne-, phenyl-, and related complexes of osmium / C. W. Bradford, R. S. Nyholm, G. J. Gainsford [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1972. – № 2. – P. 87–89. - ISSN 0022-4936.
58. Menger, F. M. Origin of rate accelerations in an enzyme model: The p-nitrophenyl ester syndrome / F. M. Menger, M. Ladika // *Journal of the American Chemical Society*. – 1987. – Vol. 109, № 10. – P. 3145–3146.
59. Enzyme-triggered model self-assembly in surfactant-cyclodextrin systems / L. Jiang, Y. Yan, M. Drechsler, J. Huang // *Chemical communications (Cambridge, England)*. – 2012. – Vol. 48, № 59. – P. 7347–7349. - ISSN 1364-548X.
60. O'Connor, C. J. Surfactant systems as enzyme models / C. J. O'Connor, R. E. Ramage, A. J. Porter // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 1981. – Vol. 15, № 1. – P. 25–70. - ISSN 0001-8686.
61. Acceleration of Nucleophilic Attack on an Organophosphorothioate Neurotoxin, Fenitrothion, by Reactive Counterion Cationic Micelles. Regioselectivity as a Probe of Substrate Orientation within the Micelle / V. K. Balakrishnan, X. Han, G. W. VanLoon [et al.] // *Langmuir*. – 2004.

– Vol. 20, № 16. – P. 6586–6593. - ISSN 0743-7463.

62. Han, X. Alkaline degradation of the organophosphorus pesticide fenitrothion as mediated by cationic C12, C14, C16, and C18 surfactants / X. Han, V. K Balakrishnan, E. Buncel // *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*. – 2007. – Vol. 23, № 12. – P. 6519–6525. - ISSN 0743-7463.

63. Degradation of the pesticide fenitrothion as mediated by cationic surfactants and alpha-nucleophilic reagents / X. Han, V. K Balakrishnan, G. W VanLoon, E. Buncel // *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*. – 2006. – Vol. 22, № 21. – P. 9009–9017. - ISSN 0743-7463.

64. Ion binding and reactivity at charged aqueous interfaces / C. A. Bunton, F. Nome, F. H. Quina, L. S. Romsted // *Accounts of Chemical Research*. – 1991. – Vol. 24, № 12. – P. 357–364. - ISSN 0001-4842.

65. Quina, Frank H. Ion exchange in micellar solutions. 1. Conceptual framework for ion exchange in micellar solutions / F. H. Quina, H. Chaimovich // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1979. – Vol. 83, № 14. – P. 1844–1850. - ISSN 0022-3654.

66. Mechanisms of abiotic degradation and soil–water interactions of pesticides and other hydrophobic organic compounds. Part 3. Nucleophilic displacement at the phosphorus centre of the pesticide fenitrothion [O,O-dimethyl O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphorothioate] by oxygen nucleophiles in aqueous solution: α -effect and mechanism / J. E. Omakor, I. Onyido, G. W. vanLoon, E. Buncel // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 2001. – № 3. – P. 324–330. - ISSN 1364-5471.

67. Micellar effects on kinetics and equilibrium of synthesis and hydrolysis of benzylideneaniline / K. Martinek, A.K. Yatsimirski, A.P. Osipov, I.V. Berezin // *Tetrahedron*. – 1973. – Vol. 29, № 7. – P. 963–969. - ISSN 00404020.

68. Dubin P. Polycation-Tethered Micelles as Immobilized Detergents for NAPL Remediation / P. Dubin, J. Schiffman, B. Zheng // *Novel Solutions to Water Pollution* / – 2013. -. P. 97–109.

69. Reactivity of micellar systems based on supernucleophilic functional surfactants in processes of acyl group transfer / I. V. Kapitanov, I. A. Belousova, M. K. Turovskaya [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 48, № 5. – P. 651–662. - ISSN 1070-4280, 1608-3393.

70. Jencks W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology* / W. P. Jencks. Dover Publications, 1987. – 864 p.

71. Sanders W. J. *A Comparison of Hydroxyl- and Imidazole- Functionalized Micellar Catalysts in Ester Hydrolyses* / W. J. Sanders. Rutgers University. Department of Chemistry., 1976. – 92 p.

72. Moss R. A cysteine-functionalized micellar catalyst / Moss R. // *Tetrahedron Letters*. – 1978. – Vo.19 #6. – 1978. – p. 507-510

73. Tonellato, U. Catalysis of ester hydrolysis by cationic micelles of surfactants containing the imidazole ring / U. Tonellato // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1976. – № 6. – P. 771–776. - ISSN 1364-5471.
74. Dephosphorylation in functional micelles. The role of the imidazole group / J. M. Brown, C. A. Bunton, S. Diaz, Y. Ihara // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1980. – Vol. 45, № 21. – P. 4169–4174. - ISSN 0022-3263.
75. Tagaki, W. Facile acyl transfer from imidazole to the hydroxy-group in a cationic micelle in the hydrolysis of p-nitrophenyl acetate / W. Tagaki, S. Kobayashi, D. Fukushima // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1977. – № 1. – P. 29–30. - ISSN 0022-4936.
76. Moss R. Micellar stereoselectivity. Cleavage of diastereomeric substrates by functional surfactant micelles / Y. Lee, R. A. Moss // *J. Am. Chem. Soc.* – Vol. 101 № 9. – P. 2499-2501. – 2002.
77. Gitler, C. Nonpolar contributions to the rate of nucleophilic displacements of p-nitrophenyl esters in micelles / C. Gitler, A. Ochoa-Solano // *Journal of the American Chemical Society*. – 1968. – Vol. 90, № 18. – P. 5004–5009. - ISSN 0002-7863.
78. Moss, R. A. Sequential bifunctional micellar catalysis / R. A. Moss, R. C. Nahas, S. Ramaswami // *Journal of the American Chemical Society*. – 1977. – Vol. 99, № 2. – P. 627–629. - ISSN 0002-7863.
79. F. M. Menger, L. G. Whitesell A protease mimic with turnover capabilities / L. G. Whitesell F. M. Menger // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 107, № 3. – P. 707-708 .
80. Moss, R. A. Cleavage of phosphate esters by hydroxyl-functionalized micellar and vesicular reagents / R. A. Moss, Y. Ihara // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1983. – Vol. 48, № 4. – P. 588–592. - ISSN 0022-3263.
81. Bunton, C. A. Micellar effects on the hydrolysis of p-nitrobenzoyl choline and the related N-hexadecyl ester / C. A. Bunton, M. McAneny // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1976. – Vol. 41, № 1. – P. 36–39. - ISSN 0022-3263.
82. Moss, R. A. Nucleophilic esterolytic and displacement reactions of a micellar thiocholine surfactant / R. A. Moss, G. O. Bizzigotti, C. Huang // *Journal of the American Chemical Society*. – 1980. – Vol. 102, № 2. – P. 754–762. - ISSN 0002-7863.
83. Moss, R. A. Esterolytic chemistry of vesicular thiocholine surfactant / R. A. Moss, T. F. Hendrickson, G. O. Bizzigotti // *Journal of the American Chemical Society*. – 1986. – Vol. 108, № 18. – P. 5520–5527. - ISSN 0002-7863.
84. Characteristic features of the change in reactivity of supernucleophilic functional surfactants in acyl group transfer processes / T. M. Prokop'eva, E. A. Karpichev, I. A. Belousova [et al.] // *Theoretical and Experimental Chemistry*. – 2010. – Vol. 46, – P. 94–101. - ISSN 0040-5760.

85. Yang, Y. Ch. Decontamination of chemical warfare agents / Y. Ch. Yang, J. A. Baker, J. R. Ward // *Chemical Reviews*. – 1992. – Vol. 92, № 8. – P. 1729–1743. - ISSN 0009-2665.
86. Decontamination chimique. II. Oxydation de composés soufrés en milieu micellaire: rôle de la lipophilie des substrats / F. Gonzaga, B. Segues, É. Perez [et al.] // *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry*. – 1998. – Vol. 1, № 3. – P. 209–216. - ISSN 1387-1609.
87. Morales-Rojas H. Phosphorolytic reactivity of o-iodosylcarboxylates and related nucleophiles / Hugo M., R. A Moss // *Chemical reviews*. – 2002. – Vol. 102, № 7. – P. 2497–2521. - ISSN 0009-2665.
88. *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids* / Z. Rappoport, J. F. Liebman. – Wiley 2008. –.
89. *Chemical Warfare Agents - Toxicology and Treatment* [Электронный ресурс].- 2013. - Barnes & Noble. Режим доступа: <http://www.barnesandnoble.com/w/chemical-warfare-agents-toxicology-and-treatment-frederick-sidell/1101188473>. - Дата доступа: 12.04.2013.
90. *Pesticide Toxicology and International Regulation - 1st ed.* Wiley, 2004. – 592 p.
91. Bunton, C. A. Quantitative treatment of reaction rates in functional micelles and comicelles / C. A. Bunton, F. H. Hamed, L. S. Romsted // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1982. – Vol. 86, № 11. – P. 2103–2108. - ISSN 0022-3654.
92. Kunitake T. Multifunctional hydrolytic catalyses. 8. Remarkable acceleration of the hydrolysis of p-nitrophenyl acetate by micellar bifunctional catalysts / T. Kunitake, Y. Okahata, T. Sakamoto // *Journal of the American Chemical Society*. – 1976. – Vol. 98, № 24. – P. 7799–7806. - ISSN 0002-7863.
93. Pillersdorf, A. Dipolar micelles. 8. Hydrolysis of substituted phenyl esters in a hydroxamic acid surfactant / A. Pillersdorf, J. Katzhendler // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1979. – Vol. 44, № 4. – P. 549–554. - ISSN 0022-3263.
94. Buncl, E. Hydroxylamine, Oximate and Hydroxamate as α -Nucleophiles in Dephosphorylation / E. Buncl, I. H. Um, F. Terrier // *PATAI'S Chemistry of Functional Groups* / 2009.
95. Reactivity of p-Substituted Benzaldoximes in the Cleavage of p-Nitrophenyl Acetate: Kinetics and Mechanism / J. Pícha, R. Cibulka, F. Hampl [et al.] // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 2004. – Vol. 69, № 2. – P. 397–413. - ISSN 0010-0765, 1212-6950.
96. Moss, R. A. A surfactant hydroperoxide / R. A. Moss, K.W. Alwis // *Tetrahedron Letters*. – 1980. – Vol. 21, № 14. – P. 1303–1306. - ISSN 0040-4039.
97. Adewuyi, Y. G. Kinetics of oxidation of dimethyl sulfide by hydrogen peroxide in acidic and alkaline medium / Y. Gbadebo., G. R. Carmichael // *Environmental Science & Technology*. – 1986. – Vol. 20, № 10. – P. 1017–1022. - ISSN 0013-936X.

98. Collins, T. TAML oxidant activators: a new approach to the activation of hydrogen peroxide for environmentally significant problems / T. J. Collins // *Accounts of chemical research*. – 2002. – Vol. 35, № 9. – P. 782–790. - ISSN 0001-4842.

99. Design of More Powerful Iron-TAML Peroxidase Enzyme Mimics / W. C. Ellis, C. T. Tran, M. A. Denardo [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – Vol. 131, № 50. – P. 18052–18053. - ISSN 0002-7863, 1520-5126.

100. Ahijado, M. Rhodium Derivatives of Peroxoboronic Acids and Peroxoboric Acid: Formation of Metallatrioxaborolanes from an η^2 -Peroxo Complex / M. Ahijado, T. Braun // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2008. – Vol. 47, № 16. – P. 2954–2958. - ISSN 1521-3773.

101. Comparison Activating Ability of Three Hydrogen Peroxide Activators / S. Guo, D. Y. Huang, J. Feng She, X. Q. Liang // *Advanced Materials Research*. – 2013. – Vol. 641-642, – P. 215–218. - ISSN 1662-8985.

102. Baxová, L. Organocatalytic sulfoxidation in micellar systems containing amphiphilic flavinium salts using hydrogen peroxide as a terminal oxidant / L. Baxová, R. Cibulka, F. Hampl // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2007. – Vol. 277, № 1–2. – P. 53–60. - ISSN 1381-1169.

103. Kuivila, H. G. Electrophilic Displacement Reactions. III. Kinetics of the Reaction between Hydrogen Peroxide and Benzeneboronic Acid1 / H. G. Kuivila // *Journal of the American Chemical Society*. – 1954. – Vol. 76, № 3. – P. 870–874.

104. Simple and Efficient Synthesis and Surfactant Properties of N-Alkyl-3-Boronopyridinium Acid Triflates / O. Savsunenko, H. Matondo, Y. Karpichev [et al.] // *Journal of Surfactants and Detergents*. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 345–350. - ISSN 1097-3958, 1558-9293.

105. Synthesis of sn-1 functionalized phospholipids as substrates for secretory phospholipase A2 / L. Linderoth, G. H. Peters, K. Jørgensen [et al.] // *Chemistry and physics of lipids*. – 2007. – Vol. 146, № 1. – P. 54–66. - ISSN 0009-3084.

106. Self-Aggregation of Alkyltrimethylammonium Bromides (C10-, C12-, C14-, and C16TAB) and Their Binary Mixtures in Aqueous Medium: A Critical and Comprehensive Assessment of Interfacial Behavior and Bulk Properties with Reference to Two Types of Micelle Formation / G. Basu Ray, I. Chakraborty, S. Ghosh [et al.] // *Langmuir*. – 2005. – Vol. 21, № 24. – P. 10958–10967. - ISSN 0743-7463.

107. Jencks, W Ionization Constants of Acids and Bases / W Jencks, J Regenstein // *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition* / Lundblad, R. and MacDonald, F., eds. – 2010. - . P. 595–635.

108. Handloser, C. S. Experimental determination of pKa values by use of NMR chemical shift / C. S. Handloser, M. R. Chakraborty, M. W. Mosher // *Journal of Chemical Education*. – 1973. – Vol. 50,

№ 7. – P. 510. - ISSN 0021-9584.

109. Popov, K. Guidelines for NMR measurements for determination of high and low pKa values (IUPAC Technical Report) / K. Popov, H. Rönkkömäki, L. H. J. Lajunen // *Pure and Applied Chemistry*. – 2006. – Vol. 78, № 3. – P. 663–675. - ISSN 0033-4545, 1365-3075.

110. Коростелев, П. П. Приготовление растворов для химико-аналитических работ / П. П. Коростелев. Изд-во Академии наук СССР, 1964. – 410 p.

111. Lobachev, V. L. Kinetics of the borate anion catalyzed oxidation of diethyl sulfide with hydrogen peroxide in an i-PrOH–H₂O medium / V. L. Lobachev, L. M. Dyatlenko, G. P. Zimtseva // *Theoretical and Experimental Chemistry*. – 2010. – Vol. 46, № 3. – P. 182–189. - ISSN 0040-5760, 1573-935X.

112. Afifi, A. A. Statistical analysis: a computer oriented approach / A. A. Afifi, S. P. Azen. Academic Press, 1972. – 392 p.

113. Warner, P. T. Anastas J. C. P. T. Anastas's J.C. Warner's Green Chemistry (Green Chemistry: Theory and Practice [Paperback] / P. T. Anastas J. C. Warner. Oxford University Press, USA, 2000. –.

114. Matondo, H. Synthesis of novel amphiphilic pyridinylboronic acids / H. Matondo, M. Baboulène, I. Rico-Lattes // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2003. – Vol. 17, № 4. – P. 239–243. - ISSN 1099-0739.

115. Molecular Tectonics. Use of the Hydrogen Bonding of Boronic Acids To Direct Supramolecular Construction / J. Fournier, T. Maris, J. D. Wuest [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2003. – Vol. 125, № 4. – P. 1002–1006. - ISSN 0002-7863.

116. Higher reactivity of 3-pyridinium boronic acid compared with 3-pyridinium boronate ion toward 4-isopropyltropolone in acidic aqueous solution: fundamental reaction analyses for an effective organoboron-based chemosensor / S. Iwatsuki, Y. Kanamitsu, H. Ohara [et al.] // *Journal of Physical Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 25, № 9. – P. 760–768. - ISSN 08943230.

117. The relationship among pKa, pH, and binding constants in the interactions between boronic acids and diols—it is not as simple as it appears / J. Yan, G. Springsteen, S. Deeter, B. Wang // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60, № 49. – P. 11205–11209. - ISSN 0040-4020.

118. Surface Activity of the Triflate Ion at the Air/Water Interface and Properties of N,N,N-Trimethyl-N-Dodecylammonium Triflate Aqueous Solutions / F. S. Lima, F. A. Maximiano, I. M. Cuccovia, H. Chaimovich // *Langmuir*. – 2011. – Vol. 27, № 8. – P. 4319–4323. - ISSN 0743-7463.

119. Israelachvili, J. N. A model for the packing of lipids in bilayer membranes / J. N. Israelachvili, D.J. Mitchell // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. – 1975. – Vol. 389, № 1. – P. 13–19. - ISSN 0005-2736.

120. Israelachvili, J. N. *Intermolecular and Surface Forces*, Third Edition: Revised Third Edition / J. N. Israelachvili. - 3rd ed. Academic Press, 2011. – 704 p.
121. Stuart, M. Two distinct mechanisms of vesicle-to-micelle and micelle-to-vesicle transition are mediated by the packing parameter of phospholipid–detergent systems / M. Stuart, E. J. Boekema // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. – 2007. – Vol. 1768, № 11. – P. 2681–2689. - ISSN 0005-2736.
122. Nagarajan, R. Molecular Packing Parameter and Surfactant Self-Assembly: The Neglected Role of the Surfactant Tail† / R. Nagarajan // *Langmuir*. – 2002. – Vol. 18, № 1. – P. 31–38. - ISSN 0743-7463.
123. Formation of Boroxine: Its Stability and Thermodynamic Parameters in Solution / Y. Tokunaga, H. Ueno, Y. Shimomura, T. Seo // *HETEROCYCLES*. – 2002. – Vol. 57, № 5. – P. 787. - ISSN 0385-5414.
124. The effect of counterions on the shape, hydration and degree of order at the interface of cationic micelles: the triflate case / F. Lima, I. M. Cuccovia, D. Horinek [et al.] // *Langmuir*. – 2013. – - ISSN 0743-7463.
125. Surfactant micelle characterization using dynamic light scattering. [Электронный ресурс].- 2013. - Malvern. Режим доступа: <http://www.quimica.udea.edu.co/~coloides/Anexo1.pdf>. - Дата доступа: 12.04.2013
126. Gehlen M. H. Interaction of methyl orange with cationic micelles and its effect on dye photochemistry / M. H. Gehlen, M. Ferreira, M. G. Neumann // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 1995. – Vol. 87, № 1. – P. 55–60. - ISSN 1010-6030.
127. Dutta R. K. Interaction of phenazinium dyes and methyl orange with micelles of various charge types / R. K. Dutta, S. N. Bhat // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 1996. – Vol. 106, № 2. – P. 127–134.
128. Zhu M. Investigation of the microenvironment in Triton X-100 reverse micelles in cyclohexane, using methyl orange as a probe / D. M. Zhu, Z. A. Schelly // *Langmuir*. – 1992. – Vol. 8, № 1. – P. 48–50. - ISSN 0743-7463.
129. Reinsborough, V. C. Kinetics of the interactions between dyes and micelles / V. C. Reinsborough, J. F. Holzwarth // *Canadian journal of chemistry*. – 1986. – Vol. 64, № 5. – P. 955–959.
130. Sobisch, T. The use of methyl orange for the characterization of micelles in aqueous nonionic surfactant solutions / T. Sobisch // *Trends in Colloid and Interface Science VI* / ;Helm, C., Lösche, M., and Möhwald, H., eds. – 1992. -. P. 44–48.
131. The kinetics and mechanism of micelle-vesicle transitions in aqueous solution / K. D. Farquhar, M. Misran, B. H. Robinson [et al.] // *Journal of Physics: Condensed Matter*. – 1996. – Vol. 8,

№ 47. – P. 9397. - ISSN 0953-8984.

132. Pandey S. Solvation Environment Provided by Self-Assembling Aqueous Sodium Oleate+1-Octanol Small Unilamellar Vesicles / S. Pandey // *Journal of Dispersion Science and Technology*. – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 381–387. - ISSN 0193-2691, 1532-2351.

133. Mchedlov-Petrosyan N. O. Unusual findings on studying surfactant solutions: displacing solvatochromic pyridinium N-phenolate towards outlying areas of rod-like micelles? / N. O. Mchedlov-Petrosyan, N. A. Vodolazkaya, C. Reichardt // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2002. – Vol. 205, № 3. – P. 215–229. - ISSN 0927-7757.

134. Photodynamics of the S1 state of some hydroxy- and amino-substituted naphthoquinones and anthraquinones / D. K. Palit, H. Pal, T. Mukherjee, J. P. Mittal // *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*. – 1990. – Vol. 86, № 23. – P. 3861–3869. - ISSN 1364-5455.

135. Corkill, J. M. Interaction of polynitro-compounds with aromatic hydrocarbons and bases. Part XV. The association constants for the equilibria in the systems: s-trinitrobenzene–benzene and chloranil–benzene / J. M. Corkill, R. Foster, D. L. Hammick // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1955. – № 0. – P. 1202–1205. - ISSN 0368-1769.

136. Connors K. A. Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability / K. A. Connors. - 1st ed. Wiley-Interscience, 1987. – 432 p.

137. Cabell, L. A. A competition assay for determining glucose-6-phosphate concentration with a tris-boronic acid receptor / L. A. Cabell, M.-K. Monahan, E. V. Anslyn // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – Vol. 40, № 44. – P. 7753–7756. - ISSN 0040-4039.

138. Springsteen G. A detailed examination of boronic acid–diol complexation / G. Springsteen, B. Wang // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58, № 26. – P. 5291–5300. - ISSN 0040-4020.

139. Benesi, H. A. A spectrophotometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons / H. A. Benesi, J. H. Hildebrand // *Journal of the American Chemical Society*. – 1949. – Vol. 71, № 8. – P. 2703–2707.

140. Glucose-responsive vesicular sensor based on boronic acid–glucose recognition in the ARS/PBA/DBBTAB covesicles / Q. Wang, G. Li, W. Xiao [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2006. – Vol. 119, № 2. – P. 695–700. - ISSN 0925-4005.

141. Highly selective ensembles for D-fructose based on fluorescent method in aqueous solution / Z. Wang, H. Lei, C. Zhou [et al.] // *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*. – 2012. – Vol. 91, – P. 178–183. - ISSN 1873-3557.

142. Arylboronic acids: A diabetic eye on glucose sensing / J. S. Hansen, J. B. Christensen, J. F. Petersen [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2012. – Vol. 161, № 1. – P. 45–79. - ISSN 0925-

4005.

143. Bunton, Clifford A. Quantitative treatment of reaction rates in functional micelles and comicelles / C. A. Bunton, F. H. Hamed, L. S. Romsted // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1982. – Vol. 86, № 11. – P. 2103–2108. - ISSN 0022-3654.

144. Unusual Course of the p-Nitrophenyl Phosphate Esters Cleavage by 3-Hydroxyiminoalkylpyridinium Salts in Micellar Solutions / H. Kotoucov, J. Mazac, R. Cibulka [et al.] // *Chemistry Letters*. – 1998. – Vol. 27, № 7. – P. 649–650.

145. Mechanisms of nucleophilic substitution reactions of methylated hydroxylamines with bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate. Mass spectrometric identification of key intermediates / J. B Domingos, E. Longhinotti, T. Brandão [et al.] // *The Journal of organic chemistry*. – 2004. – Vol. 69, № 18. – P. 6024–6033. - ISSN 0022-3263.

146. Amphiphilic urocanic acid derivatives as catalysts of ester hydrolysis / J. Sirieix, N. Viguerie, M. Rivière, A. Lattes // *New Journal of Chemistry*. – 1999. – Vol. 23, № 1. – P. 103–109. - ISSN 1369-9261.

147. Menger, F. M. Two new amphiphilic catalysts for ester hydrolysis / F. M. Menger, R. A. Persichetti // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – Vol. 52, № 15. – P. 3451–3452.

148. Kuzmic, P Program DYNAFIT for the analysis of enzyme kinetic data: application to HIV proteinase / P. Kuzmic // *Analytical biochemistry*. – 1996. – Vol. 237, № 2. – P. 260–273. - ISSN 0003-2697.

149. Gawron O. Kinetic Evidence for Reaction of Chloralate Ion with p-Nitrophenyl Acetate in Aqueous Solution / O. Gawron, F. Draus // *Journal of the American Chemical Society*. – 1958. – Vol. 80, № 20. – P. 5392–5394. - ISSN 0002-7863.

150. Acetylcholinesterase reactivators. Pyridyl and anilyl trifluoromethyl ketoximes / R. L. Salvador, M. Saucier, D. Simon, R. Goyer // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1972. – Vol. 15, № 6. – P. 646–650.

151. Yokoyama Y. Chemoselective Trifluoromethylation of Methyl Esters Using an Et₃GeNa/C₆H₅SCF₃ Combination: Efficient Synthesis of Trifluoromethyl Ketones / Y. Yokoyama // *Synlett*. – 1997. – Vol. 1997, № 8. – P. 907–908. - ISSN 09365214.

152. New catalytic oxidation of trifluoromethyl carbinols by a ruthenium(II) complex / V. Kesavan, D. Bonnet-Delpon, J. Bégué [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – Vol. 41, № 18. – P. 3327–3330. - ISSN 0040-4039.

153. Salvador, R. L. Pyridyl and N,N-Dimethylanilyl trifluoromethylketones forming stable gem-diol / R. L. Salvador, M. Saucier // *Tetrahedron*. – 1971. – Vol. 27, – P. 1221–&. - ISSN 0040-4020.

154. Klapars, A. Activation of Pyridinium Salts for Electrophilic Acylation: a Method for

Conversion of Pyridines into 3-Acylpyridines / A. Klapars, E. Vedejs // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 759–766. - ISSN 0009-3122.

155. Bogatian V., Cimpeanu V. Pyridinium chlorides equipped with long chains as amphiphiles for potential nonviral gene delivery / V. Cimpeanu, M. V. Bogatian // *ARKIVOC*. Vol. 2005, № 10.

156. Larkin, Peter *Infrared and Raman Spectroscopy; Principles and Spectral Interpretation* / P. Larkin. - 1st ed. Elsevier, 2011. – 230 p.

157. AIST:RIO-DB Spectral Database for Organic Compounds, SDBS [Электронный ресурс].- 2013. - Режим доступа: http://sdb.sriodb.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi?spectrum_type=ir&sdbno=13687. - Дата доступа: 22.03.2013.

158. Kuivila, H. G. *Electrophilic Displacement Reactions. VI. Catalysis by Strong Acids in the Reaction between Hydrogen Peroxide and Benzenboronic Acid* 1, 2 / H. G. Kuivila // *Journal of the American Chemical Society*. – 1955. – Vol. 77, № 15. – P. 4014–4016.

159. Kuivila, H. *Electrophilic Displacement Reactions. VII. Catalysis by Chelating Agents in the Reaction between Hydrogen Peroxide and Benzenboronic Acid* / H. G. Kuivila, R. A. Wiles // *Journal of the American Chemical Society*. – 1955. – Vol. 77, № 18. – P. 4830–4834. - ISSN 0002-7863.

160. Kuivila, H. *Electrophilic Displacement Reactions. VIII.1 Rates of Brominolysis of Substituted Benzenboronic Acids. Correlation of Rates of Aromatic Electrophilic Displacement Reactions* / H. G. Kuivila, L. E. Benjamin // *Journal of the American Chemical Society*. – 1955. – Vol. 77, № 18. – P. 4834–4837. - ISSN 0002-7863.

161. Kuivila, H. *Electrophilic Displacement Reactions. XI. Solvent Isotope Effects in the Protodeboronation of Arenboronic Acids* / H. G. Kuivila, K. V. Nahabedian // *Journal of the American Chemical Society*. – 1961. – Vol. 83, № 9. – P. 2164–2166. - ISSN 0002-7863.

162. Nahabedian, K. V. *Electrophilic Displacement Reactions. XII. Substituent Effects in the Protodeboronation of Arenboronic Acids* 1-3 / K. V. Nahabedian, Henry G. Kuivila // *Journal of the American Chemical Society*. – 1961. – Vol. 83, № 9. – P. 2167–2174. - ISSN 0002-7863.

163. Lobachev, V. L. *Kinetics of the oxidation of diethyl sulfide by hydrogen peroxide and peroxyborates in water–alcohol solutions* / V. L. Lobachev, L. M. Dyatlenko, G. P. Zimtseva // *Theoretical and Experimental Chemistry*. – 2012. – Vol. 48, № 3. – P. 182–188. - ISSN 0040-5760, 1573-935X.

Auteur : Oleksandr SAVSUNENKO

Synthèse de tensioactifs fonctionnalisés pour la conception de nouveaux systèmes moléculaires organisés utiles dans la décontamination chimique et les modèles d'enzymes

Directeur de thèse : Hubert MATONDO

CoDirecteur de thèse : Anatoliy POPOV

Lieu et date de soutenance : Institut L. M. Litvinenko de chimie physique organique et de carbochimie, Donetsk, Ukraine, le mardi 10 septembre 2013

Résumé

Grâce à cete thèse ont été créés les techniques pour obtenir les acides boroniques amphiphiles par l'activation ultra-hertzien conformément aux exigences de la chime « verte », ont été reçus et caractérisés les nouveaux agents de surface fonctionnels à la base de l'acide 3-pyridine-boronique. Pour la première fois il a été découverte l'endocytose spontanée des agents de surface 3-boronique-piridine dans les solutions aqueuses et il a été appris la dépendance des propriétés de vésicules de la structure des agents de surfaces. Sur la base des informations reçues grâce aux études des solutions aqueuses des sels 1-alkyle-3-boronique-pyridine en présence du peroxyde d'hydrogène il a été prouvé la possibilité de l'activation du peroxyde d'hydrogène par les acides boroniques. On a étudié la vitesse de réaction d'oxydation du sulfure de diéthyle 1-méthyle-3-peroxyde-boronique-pyridine par le triflate.

On a étudié le processus du transport du groupe acétyle par l'exemple du substrat de modèles PNPA (p-nitrophényle acétate) dans les systèmes micellaires qui contiennent le diol géminé et dans les systèmes « oxime/diol géminé ». Les nouvelles adjonctions d'oximat qui ont été reçues, montrent l'activité catalytique et le potentiel élevé.

On a fait l'analyse des actions mutuelles des systèmes moléculaires organisés sur la base des acides 3-pyridine-boronique avec les polyols de modèles, on a choisi le meilleur modèle de ces actions mutuelles. On a calculé les constantes de fixation des polyols avec les acides boroniques. Sur la base de ces informations on a recherché le système sensoriel vésiculaire hydrosoluble pour discriminer les polyols biologiquement importants (*d*-fructose, *d*-glucose) sur la base des agents de surface 3-boronique-piridine et du colorant fluorescent alizarinique rouge C.

On a étudié le processus de l'auto-association de l'acide 3-pyridine-boronique avec la formation de la structure caverneuse supramoléculaire et a proposé les méthodes de l'alkylation sélective de cette structure aussi que de ses modifications suivantes. La structure supramoléculaire reçue peut être utiliser pour la création des nouvelles charpentes covalentes organiques.

Conformément à la position du problème il a été montré l'intérêt d'usage de l'acide 3-pyridine-boronique comme l'adjonction universelle de base pour la création des systèmes moléculaires organisés avec les propriétés imposées.

Mots clés : l'acide 3-pyridine-boronique, systèmes moléculaires organizes, écotoxines, reactivite, d'oxydation du sulfure

Discipline : Chimie macromoléculaire et supramoléculaire

*Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique, UMR 5623
Université Paul Sabatier – Bât 2R1 – 118, route de Narbonne – 31062 Toulouse cedex 04*