



На правах рукописи

ПОСТНИКОВ ПАВЕЛ СЕРГЕЕВИЧ

Синтез и свойства новых арендиазоний алкилбензолсульфонатов, их использование в органическом синтезе и получении современных органо-модифицированных композитных материалов

Специальность
02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

2 8 АПР 2011

Томск 2011

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органического синтеза Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Филимонов Виктор Дмитриевич

Официальные оппоненты доктор химических наук, профессор
Василевский Сергей Францевич

доктор химических наук, профессор
Филимошкин Анатолий Георгиевич

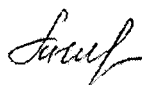
Ведущая организация ООО «НИОСТ»
(г. Томск)

Защита состоится «4» мая 2011 года в 14 ч 30 мин, на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.269.04 при Национальном исследовательском Томском политехническом университете по адресу: 634050, Томск, пр. Ленина 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ГОУ ВПО НИ ТПУ по адресу 634050, г. Томск, ул. Белинского 53.

Автореферат разослан «28» марта 2011 года

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций,
кандидат химических наук, доцент

 Гиндуллина Т.М.

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Ароматические diaзониевые соли являются одними из наиболее важных строительных блоков в классическом органическом синтезе. Недавно в нашей лаборатории получен новый тип ароматических diaзониевых солей – арендiazоний тозилаты. Эти соединения показали ряд принципиальных преимуществ перед традиционными солями diaзония – стабильность, взрывобезопасность, хорошая растворимость в обычных растворителях и высокая «diaзониевая» активность. Исходя из этого, мы предположили, что diaзониевые соли, с неполярными, высоколипофильными алкилбензолсульфонатными противоионами могут быть растворимыми в неполярных растворителях, что позволит впервые «распространить» diaзониевую химию на нетипичную для нее область неполярных сред и, тем самым, получить принципиально новые результаты.

Несмотря на то, что химия diaзониевых солей насчитывает свыше 150 лет, она не только не потеряла актуальности, а напротив, обрела новую обширную область применения в сфере химии материалов в связи с недавно открытой их способностью реагировать с поверхностями и обеспечивать ковалентную прививку арильных радикалов к поверхностям многих материалов.

Открытие данного свойства ароматических diaзониевых солей дало новый импульс развитию химии diaзосоединений и сделало возможным получение новых поколений поверхностно-модифицированных органическими функциональными группами материалов различного назначения. Открытые реакции интересны не только из-за их очевидной практической полезности, но имеют и глубокое фундаментальное значение для органической химии, способствуя все более глубокому ее проникновению в химию материалов. Данную тенденцию подтверждает и возрастающее число публикаций по реакциям diaзониевых солей с поверхностями. Так, по данным поиска в базе данных SciFinder по разделу органическая химия за 2010 г обнаружено около 150 публикаций, посвященных ароматическим diaзониевым солям, из них более половины относятся к реакциям модификации поверхностей и получении новых композитных органических материалов.

Таким образом, синтез и исследование свойств новых diaзониевых солей представляется актуальным для органической химии и органического синтеза, в том числе и для применения данного класса органических соединений в процессах модификации поверхностей и получении композитных органико-неорганических материалов.

Работа проводилась при поддержке гранта РФФИ № 09-03-9919, гранта Президента РФ МД-1276.2010.7, государственных контрактов в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» № П33, № П1296, № П812 и государственных контрактов № ГК 02.740.11.02.73 и № ГК 16.512.11.2127 ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным

направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы.

Цели работы.

- В развитие ранее полученных результатов разработать методы синтеза новых, высоко функционализированных арендиазоний тозилатов.
- С использованием высших алкилбензолсульфокислот впервые получить липофильные арендиазоний алкилбензолсульфонаты, исследовать их химические и физико-химические свойства и предложить пути использования в органическом синтезе.
- Изучить реакционную способность синтезированных арендиазоний алкилбензолсульфонатов в реакциях с некоторыми поверхностями и разработать на этой основе методы получения современных органикомодифицированных композитных макро- и наноразмерных материалов, обладающих полезными свойствами.

Научная новизна

1. Разработан общий метод синтеза арендиазоний додецилбензолсульфонатов как первых представителей истинно амфифильных ароматических солей диазония, обладающих неограниченной растворимостью как в полярных, так и неполярных средах.
2. Показано, что арендиазоний додецилбензолсульфонаты обладают ранее неизвестными в химии диазониевых соединений свойствами – легкое гидро-дедиазонирование в насыщенных углеводородах и галоид-дедиазонирование под действием галоидалканов. Обнаружен эффект ускорения этих реакций добавками третичных азотистых оснований и предложен механизм их действия.
3. Обнаружена спонтанная реакция арендиазоний алкилбензолсульфонатов с углеродсодержащими поверхностями, приводящая к дедиазонированию диазониевых солей и ковалентному связыванию арильных радикалов с макро- и наноразмерными поверхностями.
4. Предложены и успешно апробированы методы органического синтеза, позволяющие получать композитные наноматериалы с высокофункционализированными органическими группами (остаток иминодиуксусной кислоты, арилидозодиацетат), привитыми к поверхностям.

Практическая значимость

1. Разработаны новые, мягкие и практичные методы восстановления и хлордедиазонирования арендиазоний додецилбензолсульфонатов в отсутствие металлсодержащих инициаторов;
2. Разработан новый эффективный метод получения хлораренов диазотированием ароматических аминов нитритом натрия в присутствии додецилбензолсульфокислоты в среде CCl_4 в отсутствие меди

3. Разработан метод ковалентной модификации макро- и наноразмерных карбонизированных поверхностей органическими молекулами с использованием аренидазолий алкилбензолсульфонатов.
4. С помощью разработанного метода ковалентной модификации поверхностей получены:
 - модифицированные углеродсодержащие электроды, представляющие интерес для использования в электрохимических методах анализа;
 - органомодифицированные композитные наночастицы металлов, покрытые углеродом, и показано их потенциальное практическое значение для использования в различных областях медицины (магнитно-контрастные диагностикумы для МРТ, ретгеноконтрастные препараты и средства лечения атеросклероза).
5. Показано, что композитные наноматериалы, несущие остатки иминодиуксусной кислоты, обладают хелатирующими свойствами и способны эффективно связывать изотоп ^{99m}Tc . Полученные материалы перспективны для создания новых поколений диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийских научно-практических конференциях студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск 2006, 2007, 2009, 2010); V международной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск 2006); на XLV международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск 2007); III съезде фармакологов России (Санкт-Петербург 2007); VIII международном конгрессе молодых ученых «Наука о человеке» (Томск 2007); III всероссийской конференции по наноматериалам «НАНО 2009» (Екатеринбург 2009); VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, ОРХИМЕД - 2009» (Уфа 2009); международной школе «Наноматериалы и нанотехнологии в живых системах» (Москва 2009); международной школе-конференции «The second international competition of scientific papers in nanotechnology for young researchers. Rusnanotech 09» (Москва 2009); международном симпозиуме по органической химии «ASOC-2010» (Крым, Мисхор 2010); молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск 2010); German-russian forum «Nanophotonics and Nanomaterials» (Томск 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 статей, материалы 10 докладов, тезисы 15 докладов, получен патент РФ.

Объем и структура работы. Работа изложена на 125 страницах, содержит 33 схемы, 13 рисунков и 17 таблиц. Состоит из 3 глав, выводов, списка литературы и приложений. Глава 1 представляет литературный обзор по методам покрытия поверхностей различной природы и размеров органическими слоями с использованием ароматических диазониевых солей. В

последующих главах излагаются и обсуждаются результаты собственных исследований. Диссертация завершается выводами, списком литературы из 166 наименований и 5 приложениями, в которых документированы прикладные результаты.

Положения, выносимые на защиту.

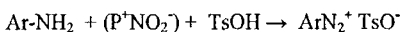
1. Методы синтеза арендиазоний алкилбензолсульфонатов диазотированием ароматических аминов в присутствии алкилбензолсульфокислот
2. Необычные для традиционных диазониевых солей химические и физико-химические свойства арендиазоний додецилбензолсульфонатов.
3. Новые для химии ароматических диазониевых солей методы гидро- и галогид-дедиазонирования.
4. Реакции спонтанной ковалентной модификации углеродсодержащих поверхностей органическими функционализированными группами и получение новых органомодифицированных композитных макро- и наноразмерных материалов.
5. Практически полезные свойства и потенциальные области применения полученных органомодифицированных композитных макро- и наноразмерных материалов в аналитической химии и медицине.

Основное содержание работы

1. Синтез новых арендиазоний алкилбензолсульфонатов, исследование их химической структуры и свойств

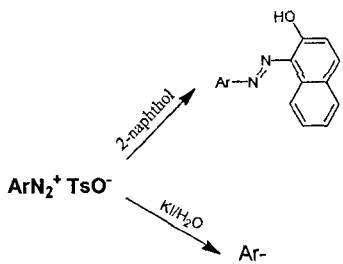
1.1 Синтез новых функциональных производных арендиазоний тозилатов

Получение целевых арендиазоний тозилатов (АДТ) (1-5) осуществлялось по ранее предложенному в нашей лаборатории методу диазотированием соответствующих ароматических аминов в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) в уксусной кислоте с использованием полимерного диазотирующего агента ($P^+NO_2^-$), полученного насыщением анионообменной смолы АВ-17 нитрит-ионами:



Ar = 4-C₄H₉C₆H₄ (1) 98%, 4-C₆H₁₃C₆H₄ (2) 93%, C₆H₅N=NC₆H₄ (3) 88%, 4-IC₆H₄ (4) 60%, 2,4,6-I₃C₆H₂ (5) 47%

Реакция диазотирования проходила при комнатной температуре в течение 1 – 1,5 ч до полной конверсии исходных аминов, контроль осуществлялся методом ТСХ (элюент бензол). Продукты, представляющие собой кристаллические, слабоокрашенные соединения, выделяли высаживанием их уксуснокислых растворов в диэтиловый эфир. Заместители в *para*-положении исходных анилинов незначительно влияют на скорость диазотирования, однако пространственно затрудненный 2,4,6-триоданилин диазотируется существенно медленней и с умеренным выходом. Строение полученных соединений 1-5 однозначно доказано методами ИК и ЯМР ¹H, ¹³C.

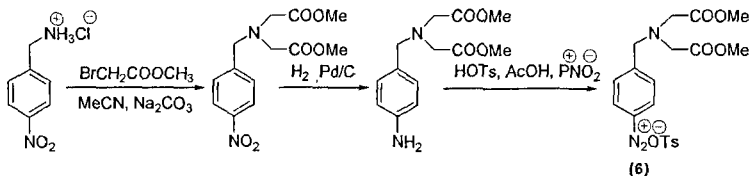


Дополнительным подтверждением диазониевой природы АДТ 1-5 является их способность к реакции азосочетания с β-нафтолом (выходы соответствующих продуктов составили 90-95 %), а также образование соответствующих арилиодидов в реакции с KI. Реакции с KI проходят в воде при комнатной температуре, давая почти количественные выходы арилиодидов,

которые выпадают в достаточно чистом виде из реакционной смеси в осадок и не требуют дальнейшей очистки.

Диазониевые соли 1-5 не разлагаются при комнатной температуре в течение нескольких месяцев. Термическое разложение АДТ 1-5 было изучено методами TGA/DSC/DTA. Оказалось, что эти соединения экзотермически разлагаются в области 100 -140 °С с потерей массы, соответствующей потере молекулы азота, и теплотой разложения 245-732 Дж/г. Важно отметить, что энергии разложения не превышают 800 Дж/г, что согласно критериям UNECE по взрывобезопасности соединений, позволяет отнести их к безопасным при транспортировке соединениям.

Мы апробировали также следующий подход к синтезу АДТ с иминодиуксусным заместителем [4-((бис(2-метокси-2-оксоэтил)аминометил)бензолдiazоний тозилата) (6) для последующего получения хелатообразующих соединений:



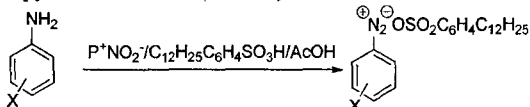
Целевая диазониевая соль 6 получена с общим выходом 10%.

1.2 Синтез и некоторые физико-химические свойства арендiazоний додецилбензолсульфатов

Целью настоящего раздела работы является получение первых представителей высоколипофильных ароматических солей диазония, которыми, по нашему мнению, могли бы оказаться арендiazоний п-додецилбензолсульфонаты $\text{ArN}_2^+ \text{p-C}_{12}\text{H}_{25}\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ (АДБС).

Для получения целевых соединений мы исследовали два метода их получения диазотированием ароматических аминов в присутствии п-додецилбензолсульфокислоты (ДДБК). Первый метод, который ранее хорошо

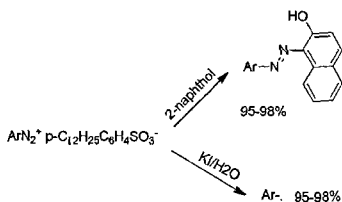
зарекомендовал себя в синтезе АДТ (раздел 2.1), состоял в использовании в качестве диазотирующего агента ($P^+NO_2^-$)



X=4-NO₂ (7) – 76%, 4-MeO (8) – 81%, 4-COOH (9) – 73%, 2-NO₂ (10) - 80%

Оказалось, что диазотирование ряда анилинов $RC_6H_4NH_2$ ($R = p\text{-NO}_2, p\text{-MeO}, p\text{-COOH}, o\text{-NO}_2$) в присутствии $p\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ под действием ($P^+NO_2^-$) успешно происходит в растворе уксусной кислоты при комнатной температуре. Оптимальными мольными соотношениями реагентов (амин – диазотирующий агент – сульфокислота) являются 1:3:3, полная конверсия исходных субстратов достигалась за 20-40 минут, и после отделения отработанного анионита получали слабоокрашенные уксуснокислые растворы соответствующих АДБС (7-10). Ранее мы легко выделяли арендиазоний тозилаты выливанием их растворов в AcOH в диэтиловый эфир. Однако оказалось, что в случае АДБС 7-10 этот прием не может быть использован, т.к. при смешении их уксуснокислых растворов с эфиром не образовывалось ни твердых, ни маслообразных осадков. Попытки применения в качестве осадителей бензола, гексана, диоксана и ТГФ также не привели к успеху – во всех случаях получались стабильные растворы. С одной стороны, это свойство АДБС подтвердило наши ожидания относительно их липофильной природы, но с другой стороны привели к необходимости поиска методов их выделения из реакционных растворов. При попытках отгонки уксусной кислоты наблюдалось разложение АДБС, поэтому мы выделяли их медленным выпариванием AcOH при комнатной температуре в течение 5 суток при остаточном давлении 10-15 мм. рт. ст. Полученные в результате такой процедуры продукты 7-10 представляют собой вязкие окрашенные некристаллизующиеся масла.

В соответствии с диазониевой природой полученных продуктов 7-10 они мгновенно реагировали с β -нафтолом, давая с количественными выходами соответствующие азнафтолы, и образовывали арилиодиды в уксусной кислоте при реакции с KI.

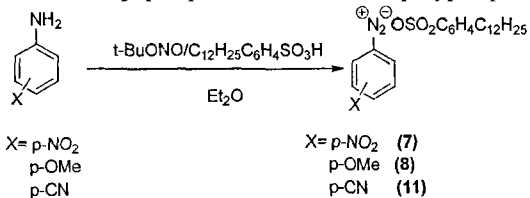


Однако, ЯМР спектры продуктов 7-10 показывают присутствие примесей 4-додecilбензолсульфокислоты (ДДБК), остаточных количеств уксусной кислоты, а так же продуктов частичного разложения диазониевых солей. Таким образом, выделение индивидуальных АДБС описанным выше методом оказалось не

возможным. Попытки замены уксусной кислоты на другие, более легколетучие растворители при диазотировании ($P^+NO_2^-$) оказались безуспешными. Так, в метаноле, этаноле и ацетонитриле диазотирование не проходило, а в

диэтиловом эфире и бензоле реакция шла медленно без полной конверсии исходных аминов.

В поисках альтернативы полимерному диазотирующему агенту мы нашли, что диазотирование аминов $RC_6H_4NH_2$ ($R = p-NO_2, p-MeO, p-CN$) в присутствии ДДБК может быть с успехом осуществлено с помощью *трет*-бутилинтриа в среде диэтилового эфира. Высокая летучесть диэтилового эфира позволила в этом случае легко выделить индивидуальные АДБС **7, 8, 10** отгонкой эфира при комнатной температуре при 15-20 мм.рт.ст.



После упаривания эфира АДБС **7, 8, 11** получались с количественным выходом в виде маслообразных продуктов от оранжевого до темно-коричневого цвета. Строение полученных

соединений **7,8,10** однозначно доказано методами ИК и ЯМР $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$.

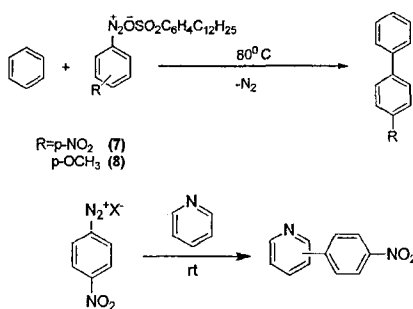
Установлено, что АДБС в отличие от известных ароматических солей диазония неограниченно и без нагревания растворяются как в растворителях высокой и средней полярности (вода, ДМСО, спирты, кетоны, уксусная кислота, хлороформ), так и неполярных (гексан, бензол, CCl_4) растворителях, т.е. они оказались амфифильными соединениями. Особенный интерес представляет их липофильный характер, поскольку известные соли диазония в неполярных растворителях не растворимы и их свойства в данных средах неизвестны. Уникальная растворимость АДБС в гексане и бензоле позволяет впервые изучить химическое поведение диазониевых соединений в таких нетипичных растворителях и открывает принципиально новые возможности практического использования ароматических солей диазония.

Для оценки взрывоопасности АДБС мы исследовали процессы их термического разложения методами DSC/DTA/TGA. Показано, что АДБС **7, 8** разлагаются экзотермически при температурах 126 (-174.3 Дж/г) и 117 °С (-206.8 Дж/г) соответственно с потерей массы, соответствующей выделению молекулы азота. Сопоставление этих значений с данными для АДТ, показывает, что замена тозилатного противоиона на додецилбензолсульфонатный приводит к снижению температур разложения и уменьшению степени экзотермичности, т.е. АДБС являются еще более безопасными веществами. Однако, АДБС **7-11** оказались менее устойчивыми при хранении – постепенно разлагаются при комнатной температуре в течение 2 недель.

1.3 Химические превращения арилсульфонатов диазония

1.3.1 Арилирование ароматических соединений с использованием арендиазоний алкилбензолсульфонатов в неполярных средах

Мы показали, что нагревание растворов АДБС **7, 8** в бензоле при 80 °С в течение 6-7 часов приводит к полной конверсии АДБС и высоким препаративным выходам бифенилов.



X = OTs (7); OSO₂C₆H₄C₁₂H₂₅ (12)

Важным отличием АДБС в арилировании от известных солей диазония является то обстоятельство, что реакция проходит без добавок оснований. Соответствующие АДТ в бензоле не растворимы и арилируют бензол существенно медленнее, хотя выходы получающихся бифенилов оказываются близкими. Исследовалась также и арилирующая способность АДТ ArN₂⁺ TsO⁻ (12) и АДБС по отношению к пиридину. Оказалось, что оба типа диазониевых солей обладают очень высокой арилирующей активностью – реакция проходила уже при комнатной температуре мгновенно и с бурным выделением азота при контакте солей 7, 12 с пиридином. В реакционной массе после реакции пиридина с солью 12 образуются все три изомера 4-нитрофенилпиридинов с суммарным выходом 88% и соотношением α, β, γ изомеров 56:28:16 % соответственно. Региоселективность арилирования пиридина действием АДБС 7, как оказалось, сильно отличается от АДТ 12 двукратным возрастанием доли γ – изомера и соответственным падением доли β – изомера (соотношение α, β, γ изомеров 55.5:11:33.5%). Сильное отличие в скоростях арилирования бензола и пиридина наводит на мысль, что пиридин выполняет роль катализатора арилирования. Действительно, оказалось, что эквимолекулярные добавки пиридина к бензолу резко ускоряют арилирование последнего АДБС 7 и *p*-нитробифенил образуется за 2 часа с выходом 64%.

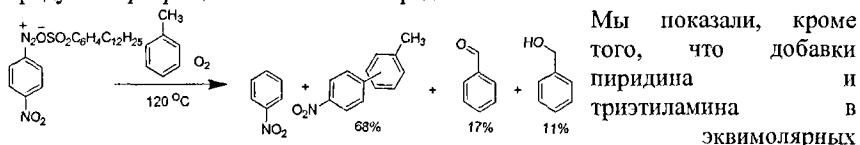
1.3.2 Реакции ареддиазоний алкилбензолсульфонатов с гексаном и толуолом - первый пример восстановления диазониевых солей углеводородами

Как сказано выше, АДБС неограниченно растворяются в углеводородах, что само по себе является уникальным свойством для ароматических диазониевых солей. Еще более необычным обстоятельством оказалось то, что в растворе гексана АДБС 7, 8 даже при комнатной температуре постепенно разлагаются с выделением азота и образованием соответствующих аренов.

Обнаруженная реакция восстановления диазониевых солей углеводородами не имеет аналогий в химии диазониевых соединений и обладает хорошим синтетическим потенциалом. Оказалось, что с заметной скоростью восстановление протекает при кипячении АДБС в растворе гексана, при этом через 6-7 часов соответствующие арены образуются почти с количественными выходами.

Помимо своей новизны, обнаруженная реакция представляет важность и как новый мягкий синтетический метод восстановления диазониевых солей.

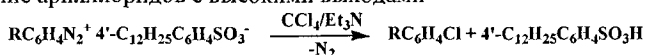
Однако, по нашему мнению это превращение имеет и более общее и важное значение для органической химии как метод мягкого генерирования алкильных свободных радикалов из алканов с использованием диазониевых солей. Действительно, оказалось, что при нагревании АДБС 7 в толуоле в атмосфере воздуха в течение 12 часов, помимо продуктов арилирования толуола и восстановления АДБС 7, образуется бензиловый спирт и бензальдегид как продукты превращений бензильного радикала.



количествах к АДБС 7 в гексане многократно ускоряют реакцию гидро-дediaзонирования, и полная конверсия АДБС 7 достигается за 10-20 мин с почти количественным выходом нитробензола.

1.3.3 Галонд-дediaзонирование арендизоний алкилбензолсульфатов

При прибавлении сухого иодида калия к уксуснокислым растворам АДБС 7-11 при комнатной температуре наблюдается мгновенное выделение молекулярного азота и образование соответствующих арилоидов с количественными выходами. Эта реакция дополняет многие известные примеры иодо-дediaзонирования ароматических диазониевых солей, в частности, иодо-дediaзонирование АДТ. Однако АДБС, как оказалось, не реагируют подобным образом с хлоридами и бромиды натрия или калия и не образуют соответствующих арилхлоридов и -бромидов. Кипячение АДБС 7 в CCl_4 в течение 6 часов также не приводило к разложению диазониевой соли и образованию хлорнитробензола. Однако прибавление к кипящим растворам АДБС 7-9, 11 в CCl_4 триэтиламина вызывало бурное разложение субстратов и образование арилхлоридов с высокими выходами

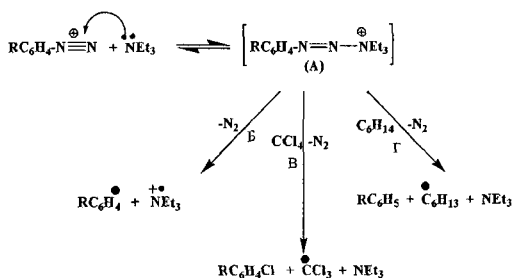


R= p-NO₂ (7), p-OMe (8), p-COOH (9), p-CN (11)

Реакция завершалась в течение 15 мин с препаративными выходами *n*-хлорнитробензола 83 %, *n*-хлоранизола 86 %, *n*-хлорбензойной кислоты 83 % и *n*-хлорбензонитрила 75 %.

Оказалось, что АДБС сходным образом реагируют и с алкилбромиды. Так, нагревание АДБС 7 в бутилбромиде в присутствии эквиволярных количеств триэтиламина приводит к образованию *n*-бромнитробензола, однако в этом случае реакция сопровождается и гидро-дediaзонированием, в результате *n*-бромнитробензол и нитробензол образуются в близких соотношениях с выходами соответственно 48 % и 52 %.

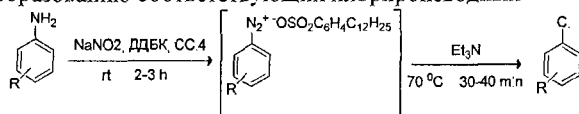
Давно установлено, что арилирование действием диазониевых соединений (реакция



Гомберга-Бахмана), равно как и известные реакции восстановления диазониевых солей имеют свободно-радикальный характер. Тем более вероятным свободно-радикальный характер следует признать для обнаруженных реакций АДБС с гексаном, толуолом и

галоидалканами. Отсюда вытекает, что пиридин и триэтиламин стимулируют распад АДБС до соответствующих арильных радикалов или радикалов иного типа с участием других компонентов реакции. По нашему мнению, механизм этого процесса должен включать нуклеофильную атаку третичного амина на диазониевую группу с образованием катионного интермедиата (А) (либо альтернативно - комплекса с переносом заряда), который может распадаться на свободно-радикальные частицы самопроизвольно (маршрут Б) или под влиянием веществ, легко дающих свободные радикалы (маршруты В и Г). Конечно, предложенный механизм является гипотетическим и требует дальнейшего специального изучения.

Мы нашли, что реакции хлоро- и бромодиазонирования могут быть осуществлены не только с чистыми АДБС. Оказалось, что диазотирование разнообразных анилинов в среде CCl_4 в присутствии $NaNO_2$, ДДБК и Et_3N приводит к образованию соответствующих хлорпроизводных



X=4- NO_2 (35%), 4-MeO (51%), 4-CN (63%), 2- NO_2 (49%), 3- NO_2 (54%), 4-Me (45), 4-Hex (88%), 4-PhN=N (89%)

Вероятно, эти реакции являются первыми примерами прямого замещения аминогруппы на хлор через диазотирование с участием алкилгалогенидов и могут служить хорошей альтернативой реакциям галоид-дediaзонирования в присутствии солей меди (реакция Зандмейера). Реакция носит свободнорадикальный характер, что подтверждается появлением гексахлорэтана в реакционной смеси (метод ГХ-МС).

В целом, необычные химические свойства АДБС, во многом являются функцией их растворимости в неполярных средах. Данное направление диазониевой химии открывает новые перспективы для органического синтеза и имеет фундаментальное значение для органической химии.

2. Реакции бензолдиазоний арилсульфонатов с углеродсодержащими поверхностями и некоторые аспекты применения полученных материалов

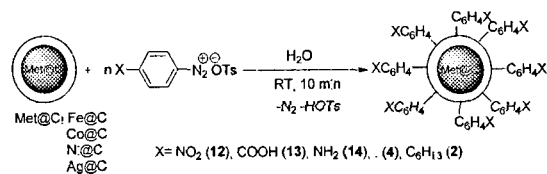
2.1 Исследование реакции бензолдиазоний тозилатов с наночастицами металлов, покрытых углеродом

Поверхностно-модифицированные наночастицы имеют чрезвычайно широкий спектр потенциальных применений в терапии, медицинской диагностике, биотехнологии и геной инженерии, органическом синтезе и других областях. В последние годы показано, что ароматические соли диазония (хлориды и тетрафторбораты) способны реагировать с некоторыми наночастицами, образуя ковалентные связи ароматических радикалов с их поверхностями. В связи с этим, актуальным представляется изучение реакции взаимодействия арилдиазоний алкилбензолсульфонатов с поверхностями нано- и макроматериалов.

В качестве наночастиц выбраны наночастицы металлов, покрытые углеродом (Met@C) (Met = Fe, Ni, Co, Ag) с размерами 6-10 нм, полученные в Институте физики металлов УРО РАН

Мы обнаружили, что при добавлении наночастиц Met@C к водным растворам АДТ 4-RC₆H₄N₂⁺ TsO⁻, R= NO₂ (12), COOH (13), NH₂ (14), I (4), C₆H₁₃ (2) при комнатной температуре мгновенно начинается реакция с выделением азота и

ковалентной прививкой остатков Ar к поверхности наночастиц.



Полученные материалы (Met@C-C₆H₄NO₂, Met@C-C₆H₄COOH, Met@C-

C₆H₄NH₂, Met@C-C₆H₄I, Met@C-C₆H₄C₆H₁₃) выделялись путем магнитной сепарации или центрифугированием, промывались водой, этанолом и ацетоном для отселения непрореагировавших АДТ и их возможных продуктов разложения. Тщательная промывка, должна была исключить возможную сорбцию АДТ или продуктов их разложения на поверхности наночастиц. Выходы полученных материалов (в расчете на массу наночастиц) и время протекания процесса мало зависят от природы металлического ядра в Met@C или строения АДТ и составляют 95-99%.

Полученные модифицированные материалы исследовались методами ИК-спектроскопии, TGA/DSC с масс-спектрометрическим контролем газообразных продуктов, а также некоторыми химическими методами.

Спектры ИК модифицированных наночастиц Fe@C-C₆H₄NO₂, Fe@C-C₆H₄COOH, Fe@C-C₆H₄NH₂, полученные в режиме МНПВО на кристаллах ZnSe, однозначно показывают присутствие на поверхности соответствующих арильных групп. Так, в спектрах Fe@C-C₆H₄NO₂ наблюдаются характеристические частоты колебаний связей ароматических NO₂-групп в районе 1330-1370 см⁻¹ (симметричные колебания связи ароматических -NO₂-

групп) и в области 1500-1540 см^{-1} (асимметричные колебания), а также полосы колебаний связей С-Н ароматического кольца (1000-1250 см^{-1}).

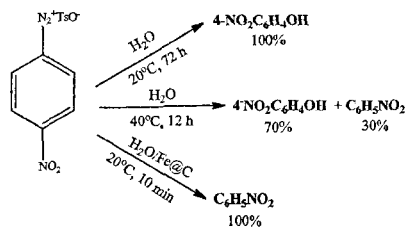
Полосы колебаний связей С-Н ароматического кольца (1000-1250 см^{-1}) обнаруживаются и в ИК-спектре материала $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, с аминобензольными фрагментами на поверхности. Кроме того, в ИК-спектре имеются характеристические полосы колебаний связей NH_2 -групп в областях 3441, 1500-1619 см^{-1} , 1233-1376 см^{-1} и 750-850 см^{-1} .

В ИК-спектре материала $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ проявляются характеристические полосы колебаний связей групп $-\text{COOH}$ в области 1300-1700 см^{-1} и 3437 см^{-1} .

Исследование полученных материалов $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$, $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ методами TGA/DSC с масс-спектрометрическим контролем выделяющихся газообразных продуктов дополнительно доказало существование прочных ковалентных связей радикалов Ag с поверхностями, но не сорбцию АДТ или продуктов их разложения, поскольку при нагревании вплоть до 1000 $^\circ\text{C}$ не зафиксировано сублимации, а равно плавления каких либо ароматических соединений (нитробензола, апилина, бензойной кислоты или толуолсульфокислоты). Термический распад углеродных оболочек наночастиц и привитых к поверхностям органических групп протекает в одном температурном диапазоне 250-450 $^\circ\text{C}$. При этом для наночастиц $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ удалось зафиксировать выделение CO_2 за счет декарбоксилирования, начинающегося при температуре 250 $^\circ\text{C}$.

Из анализа остаточных масс модифицированных наночастиц $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$, $\text{Fe@C-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ после термолиза до 1000 $^\circ\text{C}$ в сравнении с исходным Fe@C следует, что содержание привитых к поверхности арильных радикалов составляет 1.0×10^{-3} - 9.3×10^{-4} моль/ м^2 .

Нами найдено, что на модификацию поверхностей наночастиц расходуется всего ~ 12% взятых в реакцию АДТ. Встает принципиальный вопрос, во что при этом превращается большая часть диазониевых солей и влияют ли



используемые наночастицы на эти превращения? Мы исследовали этот вопрос на примере 4-нитробензолдиазоний тозилата **12** и наночастиц Fe@C . Оказалось, что АДТ **12** в водных растворах при комнатной температуре медленно и количественно разлагается до *n*-нитрофенола за 72 часа.

В общем, это разложение иллюстрирует обычное для диазониевых солей свойство. При повышении температуры до 40 $^\circ\text{C}$ разложение ускоряется и заканчивается за 12 часов с образованием смеси из 70% нитрофенола и 30% нитробензола, т.е. помимо гидролиза проходит и восстановление АДТ. В присутствии 1.3 вес % Fe@C при комнатной

температуре скорость разложения АДТ **13** резко возрастает (диазониевая соль исчезает за 10 мин), т.е. карбонизированные наночастицы Fe@C выступают как эффективный катализатор разложения АДТ. Ранее подобный эффект в химии диазониевых солей не был известен. При этом наночастицы Fe@C не только ускоряют разложение АДТ в водных растворах, но в корне меняют и направление реакции, поскольку в продуктах разложения обнаруживается только нитробензол и не фиксируется нитрофенола даже в примесных количествах. Механизм обнаруженного каталитического эффекта наночастиц Fe@C на реакцию гидро-дедиазонирования АДТ требует специального изучения, однако уже сейчас ясно, что этот эффект может представлять значительный интерес для органической химии.

2.2 Исследование реакции взаимодействия АДТ с углеродсодержащими поверхностями в вольтамперометрических анализаторах

Оказалось, что аренидиазоний тозилаты АДТ **13-15** спонтанно реагируют с графитовым (GE) и стеклоуглеродным (GC) электродами при помещении последних в водные растворы АДТ без какого-то ни было дополнительного иницилирующего воздействия¹. Электроды выдерживались в растворах АДТ после чего промывались бидистиллированной водой и этанолом. Во время

процесса визуально отмечалось образование пузырьков азота на поверхности электрода, свидетельствующих о разложении АДТ. Проведена оптимизация процессов модификации электродов (варьировались концентрации АДТ и время реакции). Показано

многочисленное повышение чувствительности модифицированных электродов в вольтамперометрическом анализе кверцетина. Доказательства наличия ковалентно связанных с поверхностями электродом слоев органических групп получены с помощью ИК спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии (SEM).

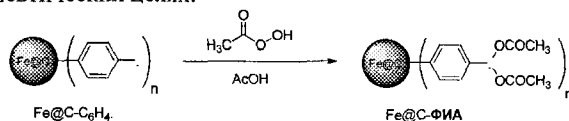
2.3 Некоторые аспекты практического применения наночастиц Met@C с ковалентно модифицированными поверхностями.

Использование наночастиц металлов, покрытых углеродом (Met@C) в медицине выглядит особенно привлекательно в силу размеров, сравнимых с размерами биомолекул, возможной биологической инертностью и суперпарамагнитными свойствами.

Исследования наночастиц Met@C-C₆H₄I в Институте кардиологии Томского научного центра СО РАМН *in vitro* на мышцах показало, что они обладают высокими контрастными свойствами в T2-взвешенном режиме МРТ и могут быть использованы для МРТ-диагностики онкологических заболеваний.

¹ Работа проводилась совместно с лабораторией микропримесей ТПУ, зав. д.х.н. Слепченко Г.Б., аспирант Мартынюк О.А.

Кроме того, за счет «тяжелого атома» иода эти наночастицы, как показано на фантомных экспериментах, обладают также и рентгеноконтрастными свойствами, что позволяет отнести их к перспективным рентгеноконтрастным средствам². К тому же, атом иода в структуре поверхностных слоев модификатора может быть заменен на изотопы иода, и изотопно-меченые материалы **Met@C-C₆H₄I** могут быть использованы в радиодиагностических или радиотерапевтических целях.

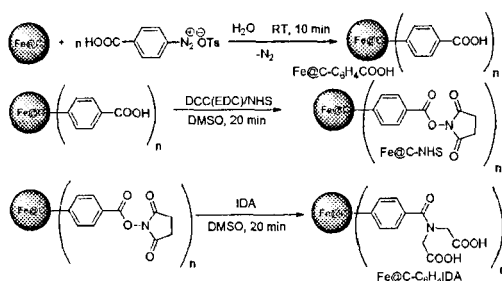


Мы также использовали иодсодержащие наночастицы **Met@C-C₆H₄I** для получения первых представителей магнитно-управляемых реагентов поливалентного иода. С этой целью мы проводили окисление наночастиц **Met@C-C₆H₄I** 40% надуксусной кислотой в уксусной кислоте (один из основных методов получения арилидозоацетатов). Полученный продукт **Fe@C-ФИА** охарактеризовался методом ИК-спектроскопии.

Наночастицы **Met@C-C₆H₄C₆H₁₃**, модифицированные фенилгексилными радикалами, имеют липофильную оболочку и должны обладать определенным средством к липофильным тканям живых организмов, например, к атеросклеротическим сосудистым бляшкам. Исходя из этой предпосылки, в лаборатории Сосудистой хирургии Института Кардиологии ТНЦ СО РАМН было исследовано влияние немодифицированных исходных наночастиц **Fe@C** и наночастиц с липофильной оболочкой **Met@C-C₆H₄C₆H₁₃** на атеросклеротические сосудистые бляшки. Морфологические и электронномикроскопические исследования показали, что наночастицы **Met@C-C₆H₄C₆H₁₃** в отличие от **Fe@C** активно внедряются в тело бляшек, приводя к их деградации³. Причина этого состоит, вероятно, в том, что липофильная оболочка наночастиц **Met@C-C₆H₄C₆H₁₃** придает им определенное средство к материалу бляшек, позволяя проникать в их структуру. С другой стороны, эти наночастицы, попав внутрь бляшек и являясь чужеродными к ним, могут нарушать биохимические процессы жизнедеятельности последних, приводя к разрушению (играют роль «троянского коня»). Открытый эффект влияния модифицированных наночастиц на атеросклеротические бляшки, каков бы ни был его механизм, может лечь в основу принципиально нового метода лечения атеросклероза.

² Работа проводилась совместно с НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, профессором Усовым В.Ю. и к.м.н. Бородиным О.Ю.

³ Работа проводилась совместно с д.м.н. Ахмедовым Ш.Д., НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН



Важным направлением практического использования суперпарамагнитных наночастиц является модификация их поверхности лиганд-содержащими группировками. Как показано в разделе 1.1 многостадийный синтез АДТ 6, содержащего в своей структуре хелатирующие группировки

обеспечивает низкий выход, поэтому нами был разработан альтернативный метод получения хелатирующих группировок непосредственно на поверхности наночастиц Fe@C. Для получения пришитых на поверхность наночастиц Fe@C хелатирующих иминодиуксусных групп был разработан метод, включающий модификацию поверхности наночастиц Fe@C АДТ 13 с последующей активацией поверхностных карбоксильных групп дициклогексилкарбодимидом (DCC) или гидрохлоридом 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида (ECC), получением активированного эфира с N-гидроксисукцинимидом (NHS) и реакцией последнего с иминодиуксусной кислотой (IDA). Выход полученного материала Fe@C-C₆H₄IDA составил 80-95%.

Полученные наночастицы Fe@C-C₆H₄IDA обладают хелатирующими свойствами, что было показано на примере связывания ионов Tc-99m⁴ в целях создания нового поколения магнитоуправляемых наноразмерных радиофармпрепаратов.

Выводы

1. Разработаны общие методы синтеза арендиазоний алкилбензолсульфонатов посредством диазотирования ароматических аминов в присутствии алкилбензолсульфокислот;
2. Исследованы химические и физико-химические свойства арендиазоний алкилбензолсульфонатов; показано, что арендиазоний додецилбензолсульфонаты являются первыми представителями ароматических солей диазония, обладающих амфифильными свойствами и неограниченной растворимостью в неполярных растворителях (алканы, арены, CCl₄); установлено, что арендиазоний алкилбензолсульфонаты обладают относительной стабильностью при хранении и взрывобезопасностью при термическом разложении;
3. Арендиазоний додецилбензолсульфонаты являются первыми представителями ароматических солей диазония, поддающимися гидро-

⁴ Эксперименты с Tc-99m проводились д.х.н., профессором Скуридиным В.С. в лаборатории 31 ядерного реактора ТПУ

дедиазонированию и галоид-дедиазонированию действием алканов и алкилгалогенидов;

4. Впервые в химии ароматических солей диазония показано, что азотистые основания и карбонизированные наночастицы металлов инициируют процессы гидро-дедиазонирования, галоид-дедиазонирования, а также арилирования аренов и гетероаренов

5. Разработан новый метод получения хлор- и бромаренов диазотированием ароматических аминов нитритом натрия в среде галоидалканов в присутствии 4-додецилбензолсульфокислоты и азотистых оснований

6. Обнаружена высокая реакционная способность арендиазоний алкилбензолсульфонатов в реакциях ковалентной прививки ароматических радикалов к углеродсодержащим поверхностям и разработан метод получения новых композитных органомодифицированных нано- и макроразмерных материалов

7. Показано, что полученные композитные органомодифицированные материалы являются перспективными для применения в медицине и аналитической химии (магнито-контрастные агенты, радиофармпрепараты, средства лечения атеросклероза, вольтамперметрические анализаторы и др.).

Автор работы выражает глубокую благодарность за представленные исходные материалы и приборную базу, помощь в исследованиях и плодотворные дискуссии проф. Ермакову А.Е. и с.н.с. Уймину М.А. (Институт физики металлов УрО РАН); проф. Слепченко Г.Б. (лаборатория микропримесей ТПУ); проф. Усову В.Ю., к.м.н. Бородину О.Ю. (НИИ Кардиологии ТНЦ СО РАМН) к.х.н. Князеву А.С. и Новикову Д. (лаборатория каталитических исследований ТГУ), к.х.н. Федущак Т.А. (ИХН СО РАН), проф. Скуридину В.С. (лаборатория 31 ТПУ), проф. Саонову А.Э. и м.н.с. Першиной А.Г. (ЦНИЛ СибГМУ), коллективу кафедры ОХТОС ТПУ, а также всем тем, без кого эта работа не состоялась бы.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Filimonov V. D., Trusova M., Postnikov P., Krasnokutskaya E.A., Lee Y.M., Hwang H.Y., Kim H., Ki-Whan Chi. Unusually Stable, Versatile, and Pure Arenediazonium Tosylates: their Preparation, Structures, and Synthetic Applicability // *Org.Lett.* – 2008. – 10. – 18. – 3961-3964;
2. Трусова М.Е., П.С. Постников, Е.А. Краснокутская, В.Д. Филимонов, Ки-Whan Chi. Новый подход к синтезу стабильных арилдиазоний тозилатов их структура и применения в органическом синтезе // *Известия Томского политехнического университета.* – 2008. – 3. – 312. – 83-86;
3. Филимонов В.Д., Постников П.С., Трусова М.Е., Мартынюк О.А., Слепченко Г.Б. Кам Фам Ньунг. Вольтамперметрическое определение водорастворимых витаминов и флавоноидов на модифицированных тозилатными солями арилдиазония // *Заводская лаборатория.* – 2009. – 75. – 12. – 11-14;

4. Слепченко Г.Б., Мартынюк О.А., Постников П.С., Трусова М.Е., Бондарев А.А., Смирнов И.В., Быстрицкий Е.Л. Новые возможности вольтамперметрического определения фармацевтических препаратов на модифицированных электродах // Сиб.Мед.Журн. – 2009. – 4. – 2. – 21-24;
5. Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Ермаков А.Е., Федущак Т.А., Постников П.С., Антипов С.А., Усов В.Ю. Возможность применения суперпарамагнитных поверхностно карбонизированных наносфер в качестве контрастного препарата для T2-взвешенных МР-томографических исследований // Медицинская визуализация. - Спец. выпуск. – 2009. – 69-70;
6. Бондарев А.А., Смирнов И.В., Постников П.С., Трусова М.Е., Мартынюк О.А. Квантово-химический расчет комплексообразования кверцетина в водной среде с анилином, бензоат-ионом и нитробензолом. // Известия Томского политехнического университета. - 2010. – 317. - 3. - 134–136;
7. Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Федущак Т.А., Ермаков А.Е., Постников П.С., Трусова М.Е., Антипов С.А., Бородин Е.Е., Филимонов В.Д., Усов В.Ю. К вопросу о фармакокинетики суперпарамагнитных наносфер оксида железа для контрастированной T2-взвешенной МРТ при внутриопухолевом введении. // Медицинская визуализация. Специальный выпуск. - 2010. - 56-57;
8. Постников П.С., Трусова М.Е., Федущак Т.А., Уймин М.А., Ермаков А.Е., Филимонов В.Д. Арилдиазоний тозилаты как новые эффективные агенты ковалентной прививки ароматических групп к углеродным оболочкам металлических наночастиц // Российские нанотехнологии. – 2010. – 5. – 7-8. - 15-16;
9. Постников П.С., Скуридин В.С., Рогов А.С., Садкин В.Л., Нестеров Е.А. Изучение процесса адсорбции технеция-99м на магнитоуправляемых частицах Fe@C (IDA) // Медицинская физика. – 2010. – 4. – 48-52;
10. Филимонов В.Д., Федущак Т.А., Ермаков А.Е., Уймин М.А., Итин В.И., Постников П.С., Трусова М.Е., Кувшинов В.А., Мысик А.А., Восмериков А.В. Способ функционализации наноразмерных порошков. // Патент РФ № 2405655, Опубликовано 10.12.2010.
11. Postnikov P.S., Trusova M.E. Arenediazonium tosylates as universal reagents for spontaneous and induced modification of nanoparticles surface // Abstracts. The second international competition of scientific papers in nanotechnology for young researchers. Rusnanotech 09. Moscow. – October 06-09. - 2009. – 397-398;
12. Постников П.С., Филимонов В.Д. Методы формирования органических оболочек наночастиц с использованием солей диазония // Третья всероссийская конференция по наноматериалам «НАНО 2009», Екатеринбург: Уральское издательство, 20-24 апреля 2009, 571-572;
13. Усов В.Ю., Филимонов В.Д., Ермаков А.Е., Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Антипов С.А., Завадовская В.Д., Постников П.С., Трусова М.Е. и др. Суходоло И.В.. Томографические методы диагностики с использованием наноматериалов // Материалы доклада 1-ой международной школы

- «Наноматериалы и нанотехнологии в живых системах». – 29 июня – 4 июля 2009. - 64-66;
14. Постников П.С., Кутонова К.В., Трусова М.Е. Арилирование гетероциклических соединений стабильными арилдиазоний тозилатами // XIII Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск, 12-19 сентября 2010 г. – 134;
 15. Кутонова К.В., Постников П.С., Трусова М.Е. Принципиально новый подход к реакции арилирования гетероциклических соединений арилдиазоний тозилатами. // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов - Томск, ТПУ, 12-14 мая 2010. - Томск: Изд. ТПУ, 2010. - с. 247-249;
 16. Свитич Д.Ю., Кутонова К.В., Постников П.С., Трусова М.Е., Першина А.Г. Новая концепция по созданию материалов медицинского назначения – модификация поверхности наноразмерных суперпарамагнетиков покрытых углеродом // Ресурсоэффективные технологии для будущих поколений: Сборник трудов II Международной научно-практической конференции молодых ученых - Томск, ТПУ, 23 – 25 ноября 2010. - Томск: Изд. ТПУ, 2010. - с. 72-74;
 17. П.С. Постников, М.Е. Трусова, Е. Нестеров, М.Л. Белянин, В.С. Скуридин, В.Д. Филимонов, А.Е. Ермаков. Создание магнитоуправляемых нанокolloидов, меченных Tc-99M, для медицинской диагностики. // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. Abstracts. – Miskhor, Crimea, Ukraine, June 21-25, 2010, C-17.

Подписано к печати 21.03.11. Бумага офсетная.
Печать RISO. Формат 60x84/16. Тираж 120 экз. Заказ № 38-0478
Центр ризографии и копирования. Ч/П Тисленко О.В.
Св-во №14.263 от 21.01.2002 г., пр. Ленина, 41, оф. № 7а.

20