

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»
Химико-технологический институт
Кафедра технологии органического синтеза

На правах рукописи

Трушина Екатерина Антоновна

пара-Хлорзамещенные каликсарены: синтез и рецепторные свойства

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Научный руководитель
кандидат химических наук, доцент
Прохорова Полина Евгеньевна

Екатеринбург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1 Методы получения галоген-функционализированных каликсаренов.....	9
1.1.1 Йодзамещенные каликс[4]арены.....	9
1.1.2 Бромпроизводные каликс[4]аренов.....	15
1.1.3 Хлорзамещенные каликс[4]арены.....	17
1.2 Производные каликс[4]аренов как переносчики катионов металлов для жидких импрегнированных мембран	21
1.2.1 Перенос щелочных и щелочноземельных металлов	23
1.2.2 Перенос переходных и тяжелых металлов	30
1.3 Заключение.....	41
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	42
2.1 Поиск и оптимизация методов синтеза <i>n</i> -хлорзамещенных каликс[4]аренов.....	42
2.1.1. Хлорирование гипохлоритом натрия.....	44
2.1.2 Хлорирование каликсаренов раствором хлорида натрия в условиях электросинтеза..	46
2.1.3 Взаимодействие каликс[4]аренов с хлористым сульфуром	52
2.1.4 Реакции <i>ipso</i> -хлорирования	56
2.1.5 Реакции алкилирования хлорокаликсаренов.....	67
2.2 Синтез каликс[4]аренов, функционализированных остатками азакраун-эфиров.....	72
2.3 Изучение каликсареновых лигандов как агентов для жидкофазной экстракции	75
2.3.1. Изучение экстракционных свойств <i>n</i> -хлорокаликс[4]аренов.....	75
2.3.2. Изучение экстракционных свойств азакраун-эфирных производных каликс[4]аренов	77
2.4 Мембранный транспорт	80
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Функционализированные каликс[4]арены представляют большой интерес в современной химии, ввиду широких возможностей для модификации. Как правило, может варьироваться количество заместителей, конформация молекулы, а также место введения рецепторных фрагментов (по верхнему или по нижнему ободу). Каликсарены используют как биологически активные соединения в биологии и биохимии, как катализаторы, как сенсоры, в том числе электрохимические, флуоресцентные или люминесцентные, а также для энергетического транспорта и экстракции различных катионов и анионов. Введение гетероатомов в макроциклическую структуру каликс[4]аренов – один из путей предорганизации координационных центров – оказывает значительное влияние на комплексообразование и способствует формированию металлокомплексов различной стехиометрии, что нашло применение в процессах мембранного переноса.

В настоящее время изучение синтетических мембран – это активно развивающаяся область. В литературе рассматриваются как фундаментальные аспекты, так и различные варианты применения мембран в промышленности. Большое количество работ посвящено жидким импрегнированным мембранам. Данный тип мембран представляет собой раствор переносчика, иммобилизованный в порах подложки. Круг применения таких перегородок весьма разнообразен, они обладают наибольшими перспективами с точки зрения достигаемой селективности процесса, кроме того, очень интересны для получения ионоселективных электродов. Стоит отметить, что выбор переносчика является ключевым моментом в таком транспорте: при правильном выборе молекулы с высокой специфичностью по отношению к исчерпываемому компоненту можно достичь очень высокой степени селективности.

На текущий момент уровень развития мембранных технологий вполне достаточен для применения в некоторых областях, в то же время существует потребность в дальнейшем их улучшении. В настоящее время постоянно

происходит появление новых областей применения синтетических перегородок, что зачастую требует рационализации и интенсификации изучаемых процессов. Идет поиск мембран, обладающих высокой энергоэффективностью, простотой эксплуатации, высокой транспортной селективностью, большой операционной гибкостью и хорошей совместимостью с окружающей средой.

В связи с этим актуальной задачей является поиск новых эффективных и селективных молекул-переносчиков для жидких импрегнированных мембран, особенно в каликсареновом ряду, ввиду значимых преимуществ данного класса соединений в процессах комплексообразования.

Следует отметить, что производные каликсаренов уже довольно хорошо себя зарекомендовали в сфере мембранного переноса катионов металлов. Первые примеры использования каликсаренов для получения жидких мембран были описаны еще в восьмидесятих годах 20 века. С тех пор проведен ряд исследований в данном направлении, наиболее значительные результаты были показаны для каликсарен-краун-эфиров как селективных рецепторов для катионов цезия. При этом потенциал производных каликсаренов не угасает, о чем свидетельствует стабильно высокое ежегодное число публикаций по данной теме в течение уже около 30 лет (согласно базе данных Scopus). Так, в последние годы в литературе были представлены примеры использования в процессах переноса с помощью жидких поддерживаемых мембран таких производных каликс[4]аренов, как амидные, амино-, а также содержащие тиольные фрагменты и остатки гетероциклов. Стоит отметить, что, как правило, в структуру каликсаренов вводят такие гетероатомы как кислород, серу и азот, однако галогены обделены вниманием, в то время как атомы хлора перспективны в координационной химии и взаимодействиях с катионами металлов. Таким образом, исследование влияния хлорокаликс[4]аренов на процессы мембранного транспорта представляется актуальной и перспективной задачей.

Целью работы является разработка синтетических подходов к получению *пара*-хлорокаликс[4]аренов, а также изучение и анализ эффективности синтезированных соединений в процессах переноса катионов металлов.

Для достижения заданной цели были поставлены **следующие задачи:**

- провести аналитический обзор литературных источников по методам синтеза *пара*-галогензамещенных каликс[4]аренов;
- подобрать, разработать и оптимизировать методы прямого введения атомов хлора в каликсареновый каркас;
- функционализировать по нижнему ободу синтезированные хлорокаликс[4]арены;
- провести первичную оценку комплексообразующих свойств синтезированных соединений методом жидкофазной экстракции;
- синтезировать *пара*-хлорокаликсарен-содержащие жидкие поддерживаемые мембраны, изучить их эффективность и селективность по отношению к катионам металлов в сравнении с азакраун-эфирными производными каликс[4]аренов.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Впервые предложены и отработаны методы получения *пара*-хлорозамещенных каликс[4]аренов с помощью хлористого сульфурила, включая реакции *ипсо*-хлорирования. Установлено влияние заместителей по нижнему ободу исходного каликсарена, а также природы кислоты Льюиса на процесс *ипсо*-замещения *трет*-бутильных групп в молекуле макроцикла на атомы хлора. Изучено поведение хлорпроизводных каликс[4]аренов в реакциях алкилирования, установлено влияние условий протекания реакции на конформацию продуктов. Синтезирован ряд ранее не описанных производных каликс[4]аренов.

Впервые проведена оценка связывающих свойств *пара*-хлорзамещенных каликс[4]аренов и азакраун-эфирных производных методом пикратной экстракции по отношению к широкому ряду катионов металлов (включая некоторые лантаниды), а также получены и исследованы жидкие поддерживаемые мембраны, содержащие в качестве молекул-переносчиков новые производные каликс[4]аренов.

Практическая значимость работы

Разработаны два высокоэффективных и селективных подхода к получению *пара*-хлорзамещенных каликсаренов. Кроме того, предложен новый экологичный метод получения коммерчески доступного гербицида 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты (модельного соединения для отработки методики хлорирования каликсаренов), путем электролиза раствора хлорида натрия в присутствии 2-метилфеноксиуксусной кислоты.

В ряду хлорзамещенных каликсаренов обнаружена высокая эффективность переноса катионов натрия через жидкую поддерживаемую мембрану с использованием дихлорзамещенной молекулы с двумя бутильными заместителями по нижнему ободу, а среди азакраун-эфирных производных лиганд с четырьмя остатками моноаза-12-краун-4 обеспечил 100% трансфер катионов Pb^{2+} и Ag^+ , что имеет перспективы для решения проблемы очистки сточных вод, содержащих катионы тяжелых металлов.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе запланированных соединений. В рамках проведенных исследований был использован широкий набор общепринятых подходов к синтезу, выделению и очистке органических соединений. Установление состава и структуры соединений происходило с использованием методов масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C , двумерных корреляций. Для получения мембран применялся фазоинверсионный метод сухого формования удалением растворителя при его испарении. Предварительную оценку комплексообразующих свойств синтезированных каликс[4]аренов по отношению к катионам металлов проводили методом жидкофазной экстракции по пикратной методике.

Положения, выносимые на защиту

- Подбор оптимального хлорирующего агента и оптимизация условий проведения процесса для введения атома хлора в структуру каликс[4]арена;
- исследование и оптимизация реакций *инсо*-хлорирования каликс[4]аренов;

- изучение реакций алкилирования *пара*-хлорокаликс[4]аренов;
- первичные испытания рецепторных свойств синтезированных каликс[4]аренов по отношению к катионам металлов методами пикратной экстракции и мембранного транспорта.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенных исследований обеспечивается применением современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью полученных экспериментальных результатов. Измерения физико-химических характеристик соединений проводились на поверенном оборудовании Центра коллективного пользования Уральского федерального университета (Лаборатория «Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов»).

Апробация результатов

Результаты проведенных исследований были представлены в докладах на международной конференции по каликсаренам (Сент-Джонс, Канада, 2013; Тяньцзинь, Китай, 2017; Кассис, Франция, 2019), конференции «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург, 2014), российских молодежных научных конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2017, 2019), Международном симпозиуме по дизайну и синтезу супрамолекулярных архитектур (Казань, 2016), Международном симпозиуме по макроциклической и супрамолекулярной химии (Сеул, Республика Корея, 2016; Квебек, Канада, 2018), ICREA международной конференции по функциональным наноконтейнерам (Таррагона, Испания, 2016), Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (Казань, 2019).

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания Минобрнауки России (4.9514.2017/8.9) и проекта РФФИ 18-33-01131.

Личный вклад автора

Диссертант принимал непосредственное участие в анализе литературных данных, планировании стратегии экспериментов и их проведении, интерпретации

и систематизации полученных результатов, оптимизации разрабатываемых методов, написании и оформлении публикаций по результатам исследования, а также их представлением на конференциях. Все экспериментальные данные получены автором лично, либо при его непосредственном участии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в российских и международных рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы данных и системы цитирования (Scopus и WoS), а также 12 тезисов докладов на международных и российских конференциях.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 119 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы. Работа содержит 64 схемы, 16 рисунков и 10 таблиц. Библиографический список включает 106 ссылок на литературные источники.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Каликсарены — это относительно молодой класс органических соединений, полученных в самом конце семидесятых годов двадцатого века конденсацией *n*-замещенных фенолов и формальдегида [1]. Перспективность каликсаренов определяется наличием в их структуре гидрофобной ароматической полости и возможностью модификации верхнего и нижнего ободов молекулы (рис. 1) соответствующими функциональными группами, что открывает множество путей использования этих соединений в качестве селективных комплексообразователей, веществ-переносчиков, хемосенсоров, а также для моделирования основных функций биохимических процессов — молекулярного распознавания, мембранного переноса, ферментативного катализа [2].

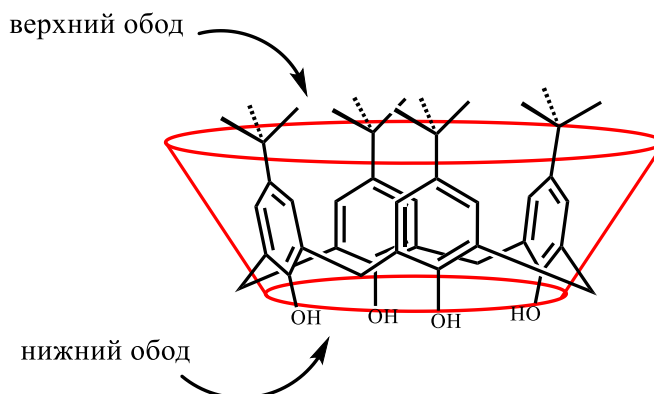


Рис. 1 Структура каликсареновой молекулы

Данная работа посвящена синтезу *n*-замещенных хлорокаликс[4]аренов и исследованию их комплексообразующих свойств по отношению к катионам металлов методом мембранного транспорта, поэтому в литературном обзоре представлены две главы. Одна описывает методы введения атомов галогенов в каликсареновый каркас, а другая касается применения различных производных каликсаренов, в качестве мембранных переносчиков в жидких импрегнированных мембранах.

1.1 Методы получения галоген-функционализированных каликсаренов.

1.1.1 Йодзамещенные каликс[4]арены

Наиболее часто в литературе встречаются реакции введения йода в структуру макроциклов, поскольку такие производные являются отличными интермедиатами

для дальнейших превращений [3], например, получения фенил- и бензилкаликсаренов [4, 5]. Один из самых простых методов йодирования – использование молекулярного йода, в сочетании с катализатором. Наиболее распространенный вариант – кипячение в хлороформе незамещенной по верхнему ободу молекулы каликсарена с I_2 в присутствии трифторацетата серебра (I) (схема 1.1) [5 - 8]. Несмотря на высокую эффективность данной реакции, суммарный выход йодированного каликс[4]арена **1.2** составил около 30-40%, с учетом предшествующего отщепления *трет*-бутильной группы.

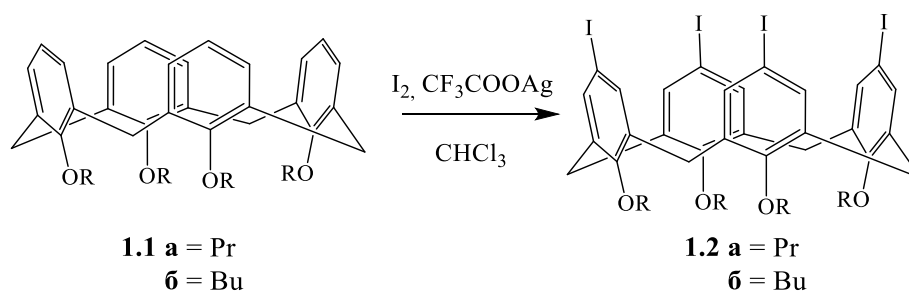


Схема 1.1

Образование целевого продукта занимало не более 2 часов, что является значительным преимуществом перед другими подходами. Интересно, что при проведении *инсо*-йодирования каликс[4]арена **1.3** в тех же условиях (схема 1.2), наличие *трет*-бутильных групп по верхнему ободу заметно осложняло протекание процесса, так время возросло с 2 до 24 часов [9].

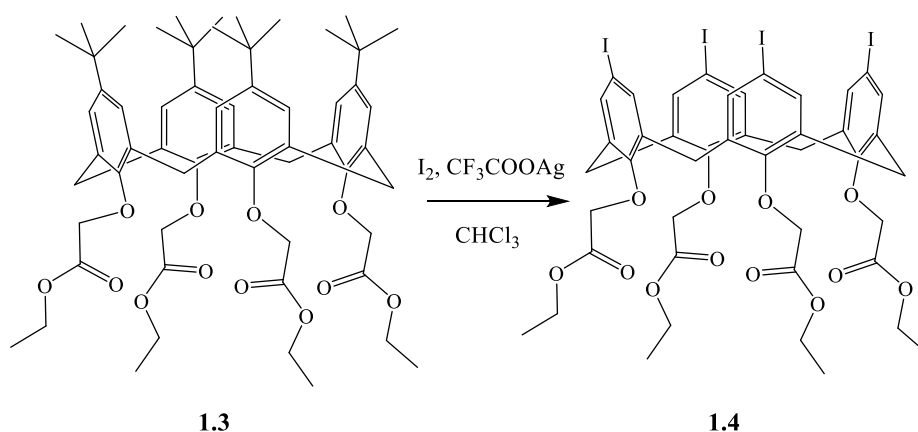


Схема 1.2

Выход *инсо*-замещения составил 40-60%, что выше общего выхода при двух последовательных реакциях, однако требовало больших временных затрат по

сравнению с аналогом, в связи с чем невозможно однозначно утверждать, какой из подходов предпочтительнее.

Возвращаясь к йодированию незамещенного по верхнему ободу каликсарена стоит отметить, что в ряде других источников [4, 10, 11] в качестве катализатора также использовался трифторацетат ртути (II). Однако, замена катиона металла не влияла ни на выход (70-90%), ни на время протекания реакции, которое также составляло 2-3 часа.

Принцип активирования *пара*-положения каликсарена с помощью трифторацетата талия, применяемого в качестве катализатора, был использован для другого йодирующего агента – йодида калия (схема 1.3) [4]. Стоит отметить, что данный процесс проходил при комнатной температуре, в отличие реакции с $(\text{CF}_3\text{COO})_2\text{Hg}$, которая требовала интенсивного нагревания до 190°C , но выход при этом снизился на 30-40%.

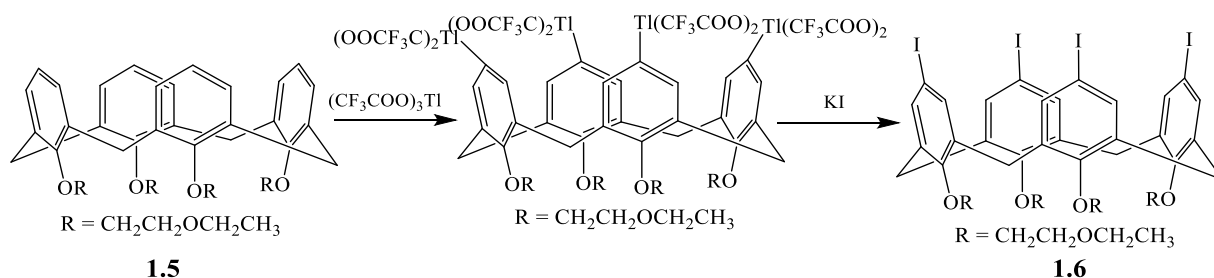


Схема 1.3

Э. Бреннер и его коллеги также использовали йодид калия как источник атомов йода для селективного моно- и дизамещения по верхнему ободу каликс[4]аренов в присутствии трихлоризоциануровой кислоты (ТХЦК) (схема 1.4) [12]. Процесс характеризовался высокой степенью избирательности, функционализации подвергались только атомы водорода в *пара*-положении ароматических колец не замещенных по нижнему ободу.

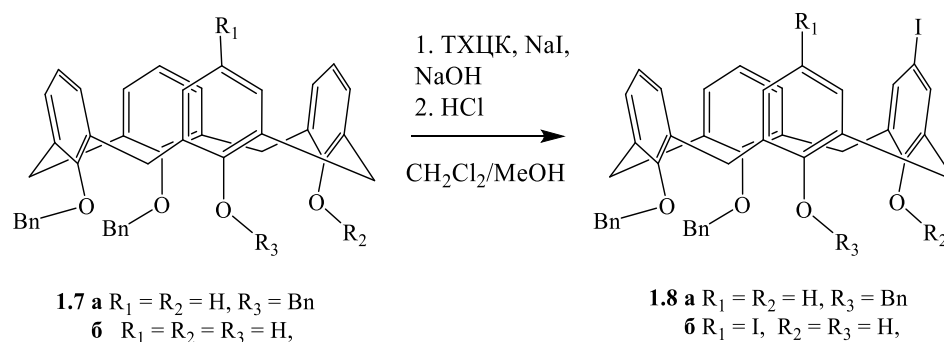


Схема 1.4

Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 4-5 часов, после чего выделяли целевой продукт **1.8** с выходом 70 - 90%. Учитывая все достоинства, этот метод можно считать одним из наиболее предпочтительных по сравнению с вышеописанными.

В ходе дальнейшего поиска более доступных реагентов, чем трифторацетаты металлов, учеными из Южной Африки был синтезирован йодкаликсарен [13] с использованием методики, разработанной русско-немецкой научной группой [14]. Процесс протекал по механизму реакции Зандмейера через образование соли диазония при взаимодействии аминогруппы с нитритом натрия с последующим замещением диазогрупп на атомы йода, источником которого выступал так же, как и в предыдущем методе — йодид калия (схема 1.5).

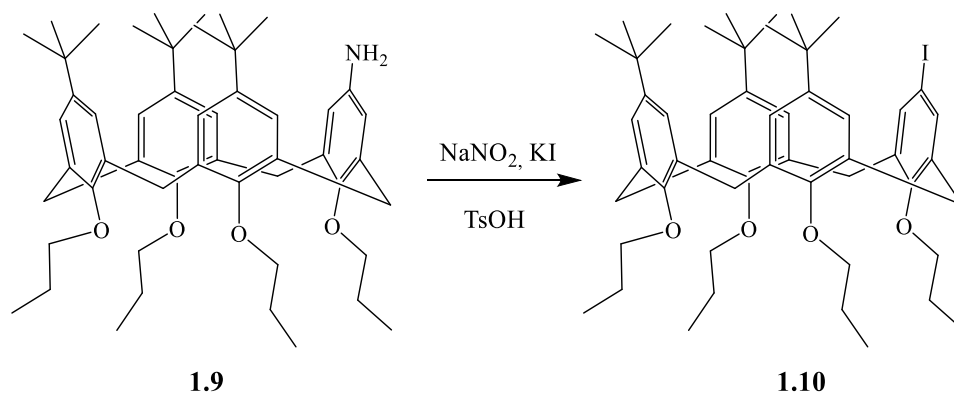


Схема 1.5

Реакция протекала с хорошим выходом (около 80%) очень быстро без дополнительного нагревания. Каликсарен **1.10** методом тонкослойной хроматографии обнаружили в реакционной массе уже через пять минут после смешения реагентов, полнота протекания достигалась через 1 час.

Альтернативный подход был предложен группой немецких ученых [15]. Окислительное йодирование незамещенного по верхнему ободу макроцикла молекулярным йодом с помощью пероксодисульфата натрия в присутствии межфазного катализатора – тетраметил аммоний йодида (схема 1.6). Для каликсаренов, модифицированных по нижнему ободу длинноцепными (C8-C12) алкильными фрагментами, ввиду их низкой растворимости было предпочтительно использование другого межфазного катализатора – метилтрифенилфосфоний пероксодисульфата. Однако при высокой селективности и выходе 80-90% время реакции составляло около 24 часов, что уступает другим методикам.

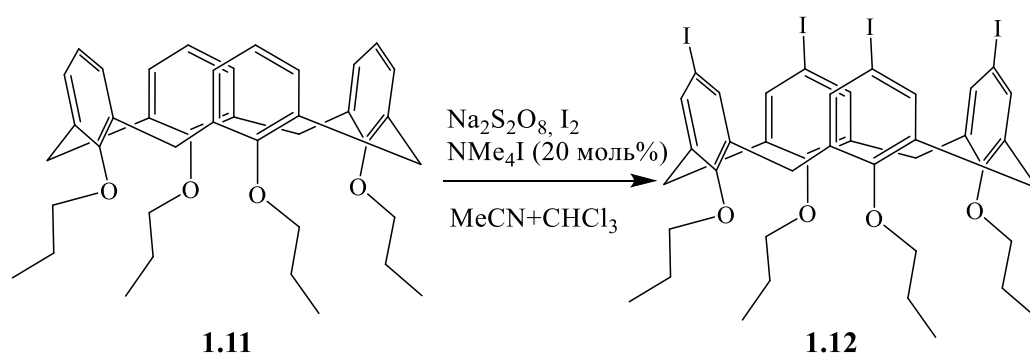


Схема 1.6

Научная группа из Японии применила в качестве йодирующего агента хлорид йода (схема 1.7) [16]. Свойства монохлорида йода определяются непрочностью и сильной поляризованностью связи I^+-Cl^- . В результате чего такой агент является отличным источником катиона йода. Реакция протекала при комнатной температуре с выходом около 80%.

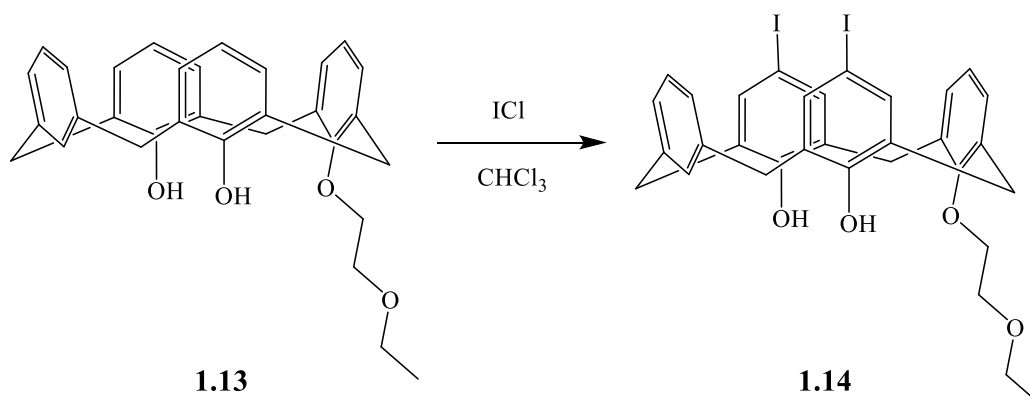


Схема 1.7

Примерно в то же время исследователи из Университета Тохоку изучили эту реакцию более подробно и установили, что замена растворителя с хлороформа на менее полярный 1,4-диоксан повышала выход с 80 до 95% [17]. Время выдержки реакционной массы составляло от 11 до 20 часов, что в сочетании с отсутствием токсичных реагентов и высоким выходом позволяло этому методу быть конкурентоспособным в вопросах получения йод-функционализированных производных калекс[4]аренов. В той же статье [17], йодирование проводилось и с помощью N-йодсукцинимид селективно и с высоким выходом (91%), только по фенольному кольцу с незамещенной гидроксигруппой (схема 1.8). Однако, эта методика не получила широкого распространения ввиду высокой стоимости N-йодсукцинимид.

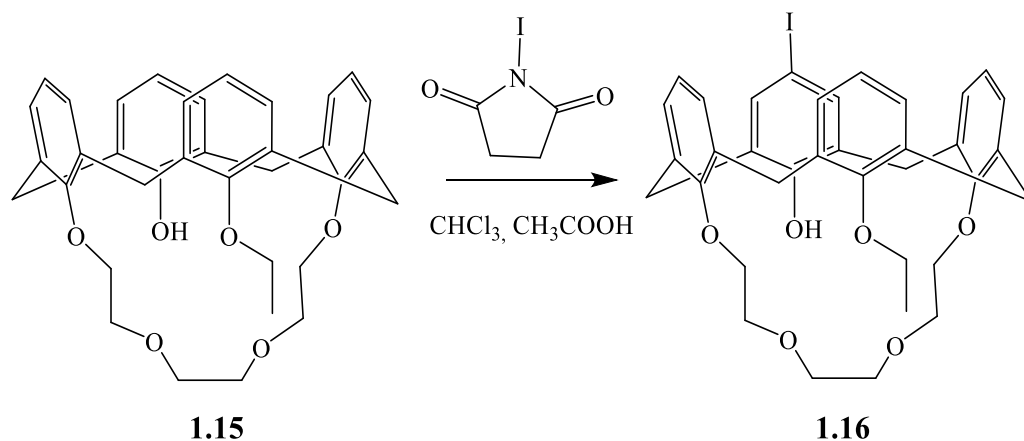


Схема 1.8

Оригинальный метод с использованием нестандартного йодирующего агента - дихлорйодата бензилтриметиламмония, был предложен группой немецких ученых (схема 1.9) [11]. Использование данного реагента позволило избежать образования побочных продуктов окисления, которые формировались в реакциях с трифторацетатами тяжелых металлов. Стоит отметить также, что большое значение играл катион в составе основания, реакция с выходом 60-80% протекала только в присутствии ионов кальция, а карбонаты натрия и калия были крайне неэффективными.

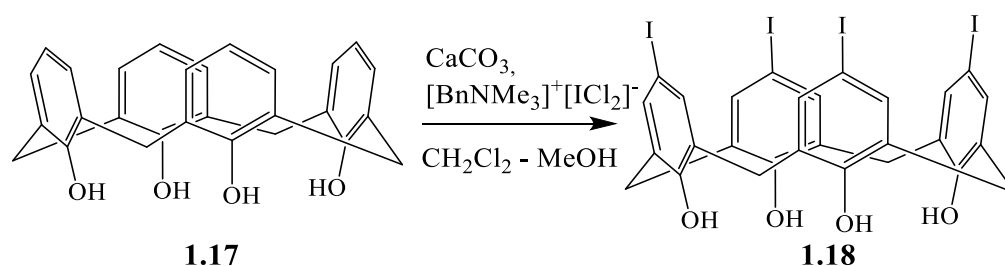


Схема 1.9

Дж. Холуб и коллеги разработали высокоэффективный подход (выход 80-90%), основанный на превращении бромокаликс[4]арена в йодированный продукт **1.20** [3]. *para*-Положение макроцикла активировалось литиированием с последующим введением в реакцию молекулярного йода I_2 (схема 1.10). Достоинством данного метода явилось время протекания реакции – всего 1,5 часа, в противовес которому выступила необходимость поддерживать очень низкую температуру при смешении реагентов и высокая стоимость литирующего агента.

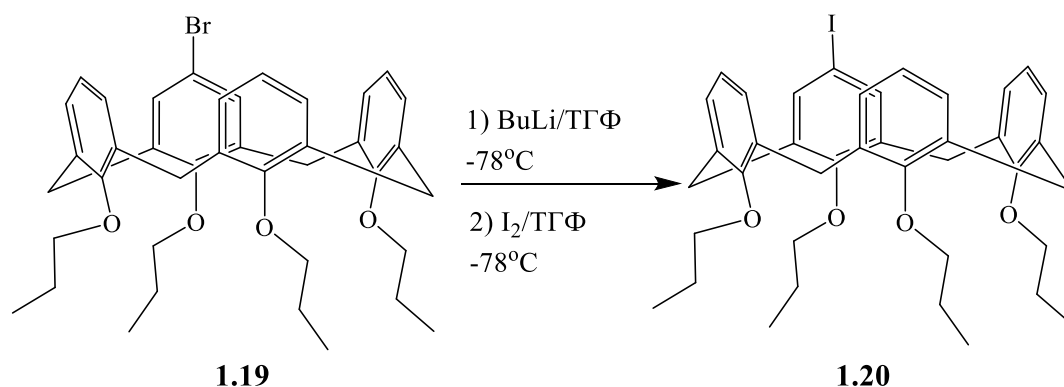


Схема 1.10

Таким образом, для введения атома йода в каликсареновый каркас существует большое разнообразие комбинаций активных агентов и катализаторов, которые варьировались в зависимости от структуры исходного вещества. Тем не менее, наиболее распространенный метод – использование молекулярного йода в присутствии трифторацетатов тяжелых металлов, несмотря на их высокую токсичность.

1.1.2 Бромпроизводные каликс[4]аренов

Бромзамещенные молекулы часто используются как полупродукты в реакциях получения модифицированных по верхнему ободу производных по механизму кросс-сочетания Сузуки [18 - 20], Соногашира [21], а также при

взаимодействии с литийорганическими соединениями [22]. В литературе описано несколько методов введения атома брома в *пара*-положение бензольного кольца по отношению к гидроксильной группе каликсаренов. Так же, как и в случае йодзамещенных производных, один из наиболее популярных способов – препаративно удобная реакция с использованием молекулярного брома [23]. Реакционную массу перемешивали в диметилформамиде 4,5 часа при комнатной температуре, после чего выделили осадок белого цвета тетрабромированного производного **1.21** с выходом 87% (схема 1.11).

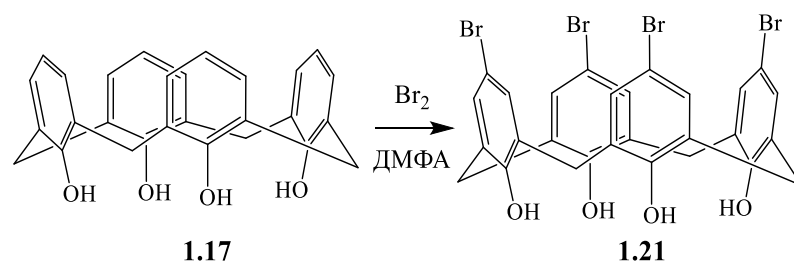


Схема 1.11

Интересно, что при замене другой исследовательской группой растворителя с диметилформамида на хлороформ [24, 25], время протекания уменьшилось до получаса, сократилось число стадий выделения, а выход продукта оказался даже выше, чем в прошлом случае – 95%.

Другой, возможно даже еще более распространенный, подход к введению атома брома – это применение N-бромсукцинимиды [26 - 29]. Стоит отметить, что такой бромлирующий агент подходит как для классического замещения, так и для *ипсо*-процесса (схема 1.12).

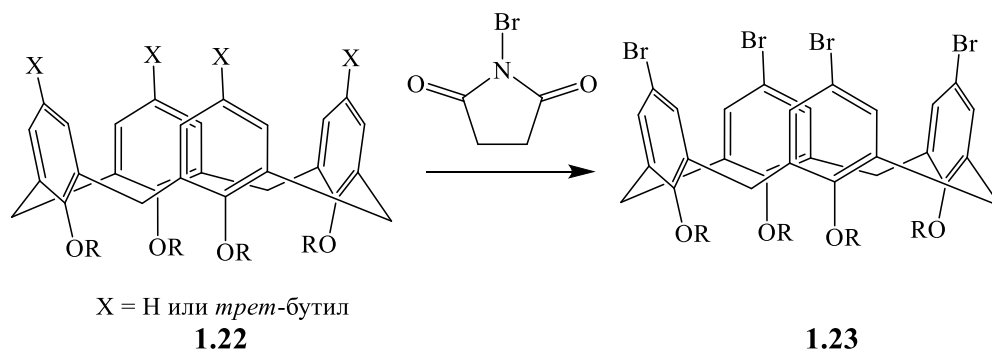


Схема 1.12

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **1.24** to compound **1.21**. Compound **1.24** is a complex polycyclic molecule with four hydroxyl groups and four tert-butyl groups. It reacts with HBr , Fe , CH_3COOH , and CHCl_3 to form compound **1.21**, which is a similar polycyclic molecule but with four bromine atoms instead of tert-butyl groups.

Резюмируя методы, представленные в данном разделе, можно утверждать, что для получения бромзамещенных каликс[4]аренов уже отработаны оптимальные подходы с высоким выходом, где основные агенты это молекулярный бром и бромсукцинимид, что объясняет малое число представленных в литературе вариантов.

para-Хлорпроизводные каликсарена гораздо меньше представлены в литературе, чем вышеописанные макроциклы. В отличие от процессов

бромирования и йодирования, где распространено введение галогена с помощью реакций замещения, хлорокаликс[4]арены основном получают многостадийным синтезом из *n*-хлорфенола. Все варианты конденсации можно условно разделить на 2 типа в зависимости от структуры исходных реагентов: «2+2» и «3+1». В случае «2+2» конденсации возможны разные комбинации исходных веществ (схема 1.14):

- I** - хлорированные дифенилметан и дигидроксиметилдифенилметан [30];
- II** - хлорированные дифенилметан и дибромметилдифенилметан [31];
- III** - два хлорированных 2,6-дибромметиленовых производных фенола и два хлорфенола [32].

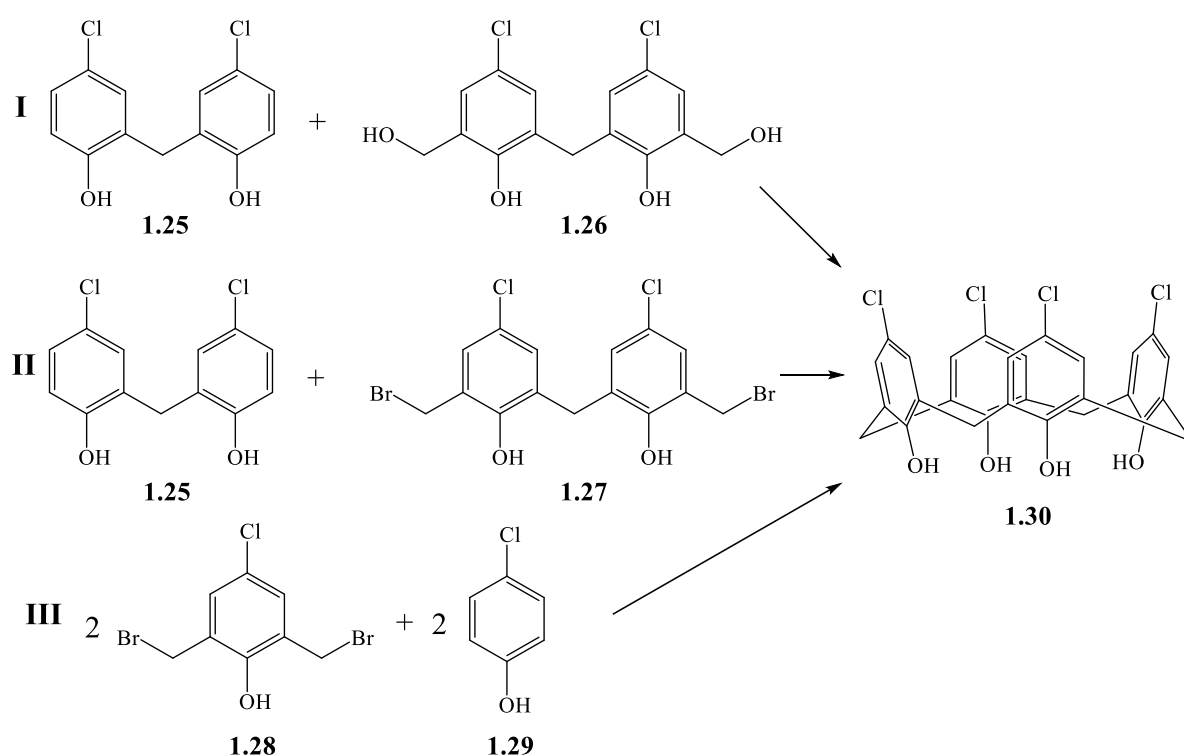


Схема 1.14

Реакции **II** и **III** проводили в сухом 1,4-диоксане в присутствии хлорида титана (IV) при нагревании до 100° в течение 30-144 часов, при этом выход не превышал 30%. В случае **I** растворителем являлся метанол с добавлением концентрированной соляной кислоты, кроме того, нагрев был в 2 раза ниже (50°C), при этом выход составил 65%, что делает данный метод наиболее предпочтительным из представленных выше.

Самый распространенный вариант «3+1» конденсации – это реакция дибромметильного производного **1.28** и тримера фенола с формальдегидом (схема

1.15) [33 - 36]. Процесс идет в тех же условиях, что и большинство «2+2» конденсаций, т.е. в диоксане с добавлением четыреххлористого титана, выходы в данном случае такие же низкие, не выше 30%.

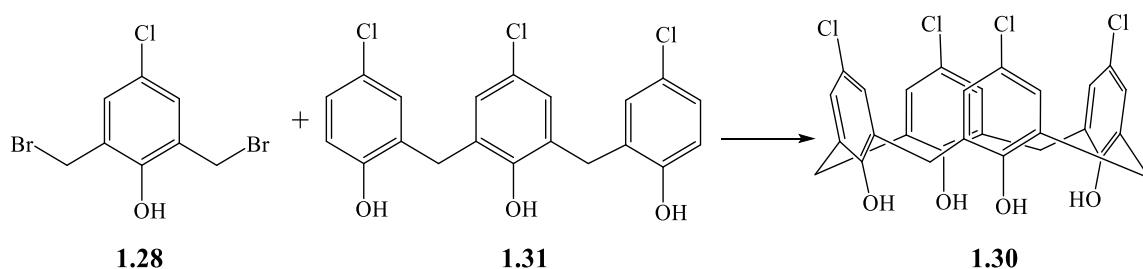


Схема 1.15

Не удалось повысить эффективность и при одностадийном синтезе *пара*-хлорокаликс[4]арена в уже известных условиях циклоконденсацией из 2-гидроксиметил-4-хлорофенола (схема 1.16). Выход в этой реакции оказался ещё ниже обычного, всего 6%.

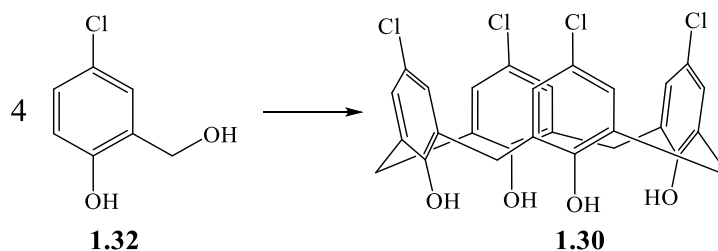


Схема 1.16

Помимо циклоконденсаций в литературе описаны два метода прямого введения хлора в структуру каликсарена. Первый пример – это реакция замещения с хлорсукцинимидом с каталитическим количеством бензоилпероксида в четыреххлористом углероде (схема 1.17) [35].

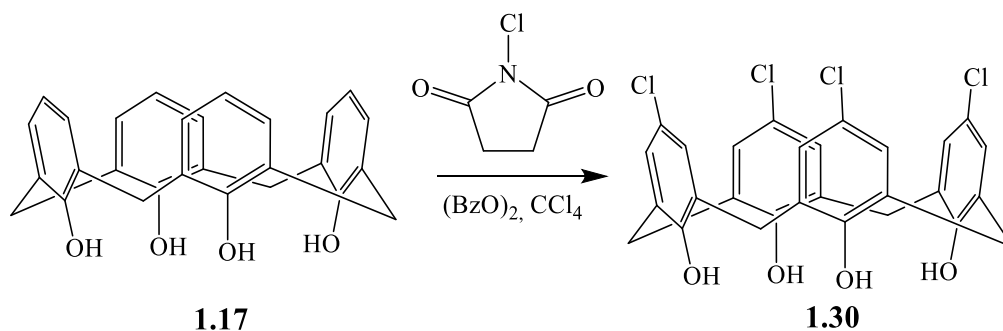


Схема 1.17

Процесс протекал 4 дня при нагревании до 85°C, что примерно соответствует времени реакции бромирования бромсукцинимидом. Касательно эффективности, выход в данном случае был 38%, что несколько выше, чем средний выход в реакциях конденсации.

В случае частично окисленного каликсарена возможно применение другого хлорирующего агента - соляной кислоты [36]. Исходный каликс[4]арен со спиродиеноновыми фрагментами **1.33** кипятили в ацетонитриле с концентрированной соляной кислотой около часа (схема 1.18).

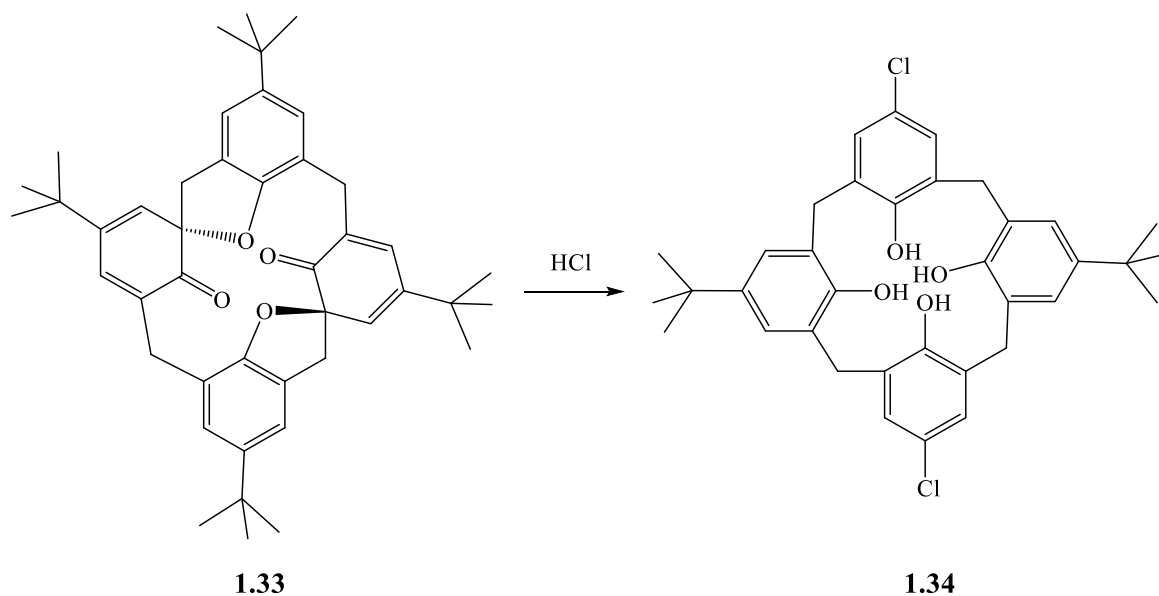


Схема 1.18

В результате хлорирование прошло селективно только по двум дистально расположенным фенольным кольцам с выходом 53%. Однако в тех же условиях функционализация классического каликсарена **1.24** не происходит, т.е. эта реакция имеет значительные ограничения по структуре исходного субстрата.

Таким образом, для получения хлорокаликсаренов основным методом является конденсация, но также описаны два подхода для непосредственного введения хлора в структуру макроцикла, однако один из них сопровождается низкими выходами, а для другого необходим предварительный синтез довольно специфического исходного полупродукта.

В первой части литературного обзора были изучены методы получения галоген-функционализированных каликс[4]аренов, установлено, что для йод- и

бромзамещенных лигандов существует разнообразие высокоэффективных подходов с использованием соответствующих сукцинимидов и молекулярного брома/йода, в то время как для введения атомов хлора, как правило, используют реакции конденсации с довольно низкими выходами, а, например, вопросы *инсо*-хлорирования и многообразие хлорирующих агентов не освещены.

1.2 Производные каликс[4]аренов как переносчики катионов металлов для жидких импрегнированных мембран

В настоящее время синтетические мембраны используют в широком спектре областей народного хозяйства, таких как получение питьевой воды; очистка промышленных стоков; выделение ценных компонентов, концентрирование и фракционирование высокомолекулярных смесей отходов пищевой и фармацевтической промышленности; в биомедицинском направлении (искусственные органы, системы доставки лекарств, диагностическое оборудование); а также как системы для контроля скорости высвобождения (дозирования) активных компонентов (например, при использовании удобрений, пестицидов). Круг применения жидких импрегнированных мембран весьма разнообразен, они обладают большими перспективами с точки зрения достигаемой эффективности процесса, кроме того, очень интересны для получения ионоселективных электродов. Данный тип пленок представляет собой раствор переносчика, иммобилизованный в порах полимерной подложки (рис. 2).

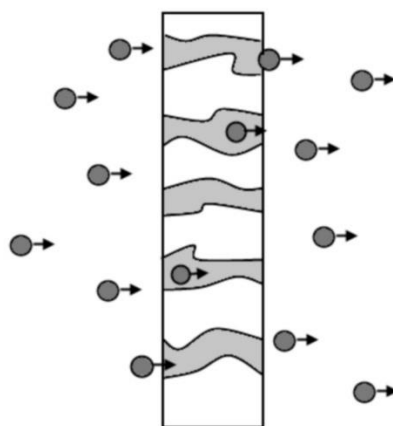


Рис. 2. Трансфер с помощью жидкой импрегнированной (поддерживаемой) мембраны

При этом выбор переносчика является ключевым моментом в облегченном транспорте. Правильный подбор молекулы с высокой специфичностью по отношению к исчерпываемому компоненту позволяет достичь очень высокой селективности. Каликс[4]арены – это супрамолекулярные контейнеры, которые широко известны как перспективные рецепторы и комплексообразователи. Использование таких веществ позволяет значительно увеличить избирательность и эффективность процесса переноса.

Однако природа полимерной основы и мембранного растворителя также оказывает влияние на пропускаемость пленок. Наиболее часто применяемые материалы для подложек — это полипропилен и политетрафторэтилен. При этом размер пор прямо пропорционально связан с величиной потока, однако слишком большой диаметр ускоряет вымывание иммобилизованного раствора, что влечет за собой один из основных недостатков данного типа перегородок – низкую стабильность и недолговечность. Это в свою очередь устанавливает требования к свойствам мембранных растворителей/пластификаторов. Они должны обладать относительно высокой вязкостью, низкой летучестью, не смешиваться с водой, в то же время быть эффективным растворителем для переносчика и транспортируемого комплекса. Среди многообразия пластификаторов (от хлороформа до диэтилового эфира) наиболее популярны *o*-нитрофенилалкильные эфиры, поскольку они отвечают большинству поставленных требований. Помимо недостатков у жидких импрегнированных мембран есть и свои преимущества. Одно из основных – это универсальность и удобство эксплуатации. Они подходят для транспорта широкого ряда частиц и легки в приготовлении.

В данной части литературного обзора описываются примеры использования функционализированных каликс[4]аренов в качестве молекул-переносчиков в жидких поддерживаемых мембранах по отношению к разнообразным катионам металлов и анализируются зависимости свойств пленок (селективность, проницаемость) от структуры макроциклов.

1.2.1 Перенос щелочных и щелочноземельных металлов

Один из первых примеров использования каликсареновых переносчиков в жидких импрегнированных мембранах был опубликован группой проф. Д. Рейнхоудта из университета Твенте [37]. Исследователи изучили классические каликс[4]арены **1.24** и монокраун-эфирные производные **1.35** (схема 1.19), а также хорошо известные селективные ионофоры (дибензо-18-краун-6 и валиномицин) для сравнительного анализа транспортных свойств. Эксперименты проводились как по переносу только одного катиона (с перхлоратами калия или натрия), так и двухкомпонентных смесей для установления селективности мембраны в присутствии других ионов. В порах полимерной подложки иммобилизировали раствор переносчика в *o*-нитрофенилоктиловом эфире (НФОЭ), пленку зажимали между отдающей и принимающей фазой.

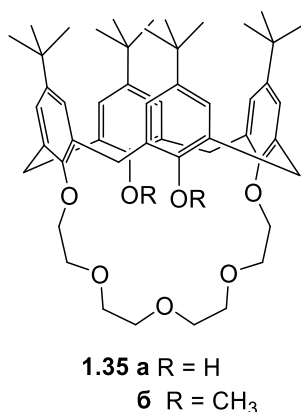


Схема 1.19

Базовый каликс[4]арен **1.24**, незамещенный по нижнему ободу, не показал каких-либо значительных увеличений скорости переноса, по сравнению с холостым опытом. В то же время краун-эфирное производное **1.35b** продемонстрировало избирательность к K⁺ (подтверждено экспериментами в присутствии конкурирующих катионов), однако интенсивность потока и коэффициент проницаемости были в 2 раза ниже, чем соответствующие значения для коммерческих ионофоров: дибензо-18-краун-6 и валиномицина.

Группой итальянских ученых совместно с группой проф. Рейнхоудта изучались амидокаликс[6]арены (схема 1.20) для переноса щелочных металлов и катионов гуанидиния [38].

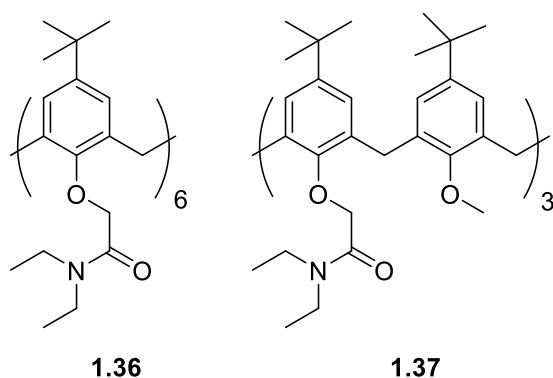


Схема 1.20

Поток для всех изученных частиц был значительно более интенсивный в случае полностью замещенного соединения **1.36** ввиду наличия шести рецепторных амидных фрагментов в противовес трем для макроцикла **1.37**. Впрочем, наивысшую селективность оба амида проявили по отношению к катионам гуанидиния, а не Na^+ и K^+ .

В 1995 году А. Каснати и коллеги опубликовали работу, посвященную синтезу производных каликс[4]аренов в конформации 1,3-альтернат, функционализированных фрагментами краун-6-эфиров (схема 1.21), и исследованию их комплексообразующих свойств [39].

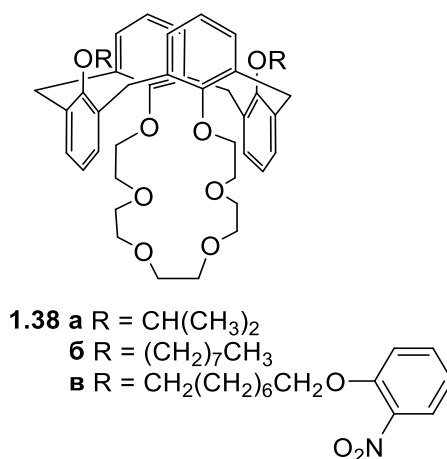


Схема 1.21

Ожидалось, что краун-эфирные макроциклы будут эффективными переносчиками для катионов цезия, однако в стандартных экспериментах интенсивность потока была довольно низкая, в то время как при изучении сопряженного транспорта макроциклы **1.38** продемонстрировали высокое сродство и селективность к Cs^+ . Несмотря на значительный избыток нитрата натрия в

отдающей фазе (по сравнению с солью цезия) эффективность переноса катионов цезия составила 100%.

Схожие каликс-крауны **1.39** и **1.40** (схема 1.22) изучались группой корейских ученых [40]. Учитывая комплементарность радиуса иона цезия и размера краун-эфирного фрагмента [41], транспортные и экстракционные эксперименты проводились только в отношении указанного металла. Мембрана, содержащая соединение **1.40**, продемонстрировала более низкие значения потока по сравнению с аналогичным экспериментом с молекулой **1.39**, что может объясняться более высокой стабильностью комплексов между катионом цезия и каликсареном с дибензо-краун эфирным остатком.

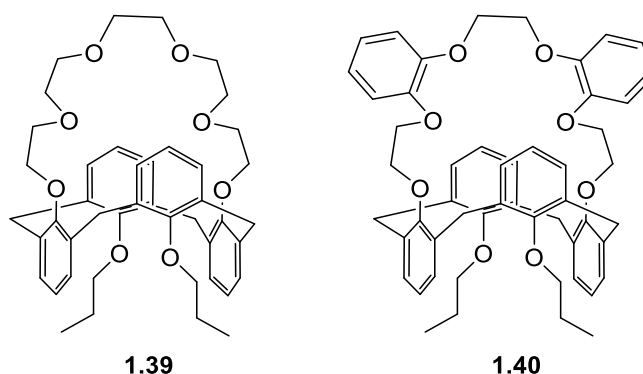


Схема 1.22

Кроме структуры переносчика варьировались и другие операционные параметры и был оценен их эффект на процесс переноса. Так коэффициент пропускания прямо пропорционально увеличивался с ростом количества оборотов магнитной мешалки. Сильное влияние оказала и концентрация противоиона: наиболее оптимальным было использование 2 М раствора HNO_3 . Дальнейший рост вызывал уменьшение величины потока, наиболее вероятно ввиду конкурирующей экстракции кислотного протона.

В работе 1995 года группы проф. Рейнхоудта рассматривался транспорт через жидкие поддерживаемые перегородки со сложным эфиром каликсарена **1.3** и каликскрауном **1.356** [42]. Отдельно исследовали влияние мембранного растворителя, характера полимерной матрицы и сопутствующего аниона в отдающей фазе. На основе экспериментов со множеством мембранных растворителей (октилфениловых эфиров (нитро- и циано-) и

функционализированных дифениловых эфиров) установили, что в случае переноса щелочных и щелочноземельных металлов полярность сольвента способствовала извлечению, но при этом замедляла высвобождение катиона в принимающую фазу. Что касается непосредственно полимерной пленки, ее толщина и извилистость пор положительно сказывалась на переносе в отличие от мембранной морфологии. А природа противоиона не оказывала эффекта на константу диффузии, но влияла на энергию активации переноса и разрушения комплекса катион-каликсарен, равно как и максимальное значение потока. Данный факт был подтвержден результатами экспериментов с присутствием конкурирующих солей перхлоратов и тиоцианатов натрия и калия.

Л.А.Дж. Крисstoffелсом и коллегами в качестве переносчиков изучались бифункционализированные макроциклы [43]. Наряду с классическими каликскраунами **1.41** были синтезированы также аналогичные дитопные рецепторы **1.43**, содержащие остатки тиомочевины, обладающие сродством и к катионам, и к анионам (схема 1.23).

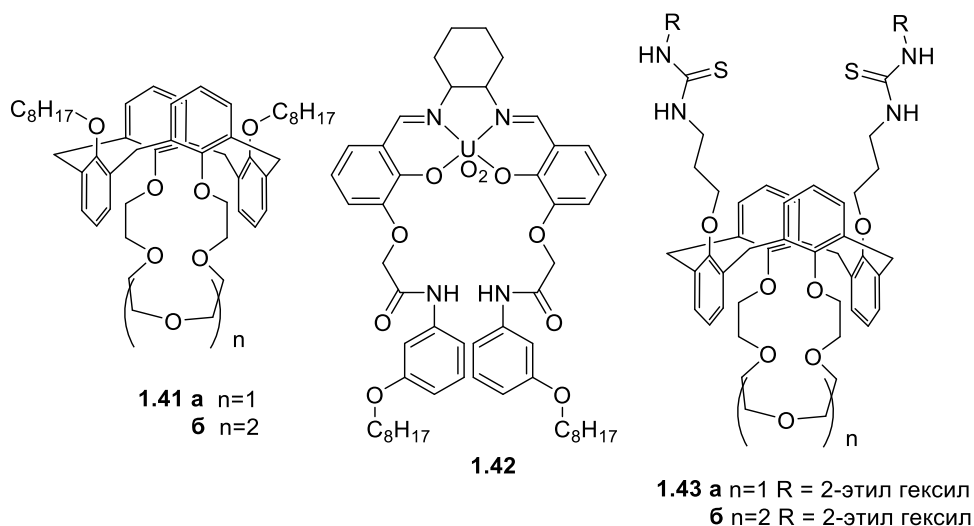


Схема 1.23

В первую очередь установили, что перенос аниона вносил значительный вклад в свободную энергию Гиббса процесса извлечения соли, за счет чего он несколько затруднялся. Кроме того, сравнивали эффективность дитопных каликсареновых рецепторов **1.43** и комбинации двух экстрагентов: каликсаренов **1.41** перспективных для связывания катионов и селективного к анионам уранил

салена **1.42**. Следует отметить, что ни катионный, ни анионный переносчики индивидуально не транспортировали соль, однако их эквимольная смесь была весьма эффективна в переносе хлоридов щелочных металлов (натрий, калий). Та же тенденция наблюдалась и для других противоионов, но синергический процесс имел некоторые ограничения в отношении концентрации исчерпываемой фазы. Дитопные рецепторы **1.43** показали себя действенными в отношении трансфера Cs^+ , однако для других частиц эти вещества были менее результативны ввиду низкой скорости диффузии комплекса лиганд-частица.

Как известно, особое внимание исследователи уделяли и уделяют транспорту и утилизации радиоактивного цезия (I). В 1995 году французские ученые изучили транспорт катионов Cs^+ через жидкие импрегнированные мембраны, содержащие в их составе каликс[4]арены **1.44** – **1.48** (схема 1.24) [44].

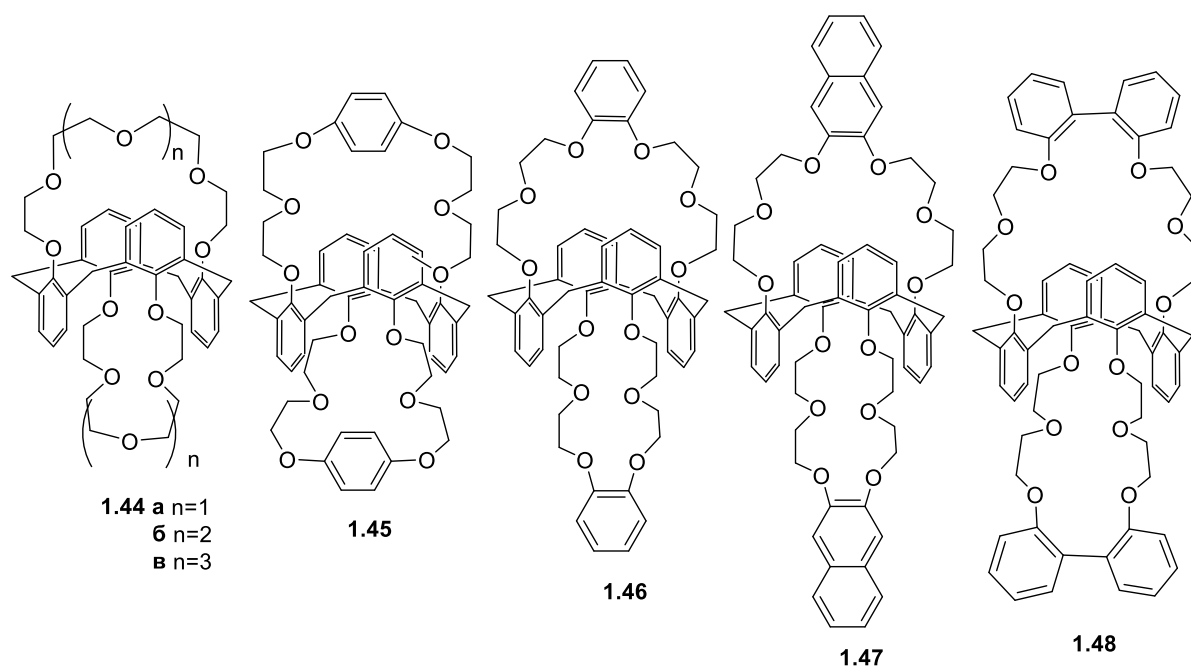


Схема 1.24

В транспортных экспериментах макроциклы с 6 атомами кислорода в гликольной цепи продемонстрировали высокую степень селективности к Cs^+ , на фоне соответствия размеров краун-6-фрагмента и ионного радиуса цезия (I), как уже упоминалось выше. Особенностью исследования стало то, что исчерпываемая фаза представляла собой 1 М раствор азотной кислоты для приближения условий переноса к переработке радиоактивных отходов средней степени активности. В

таких жестких условиях значительно ухудшалась стабильность большинства пленок. В агрессивной среде раствор переносчика активно вымывался из пор, что не коснулось только мембран, содержащих более липофильные соединения **1.46** и **1.47**. Эти макроциклы продемонстрировали высокую селективность к радиоактивному цезию, даже в присутствии конкурентных катионов натрия в исходном растворе, чем зарекомендовали себя как наиболее перспективные для дезактивации отходов атомной промышленности.

Через 10 лет группа индийских ученых представила результаты транспортных экспериментов с теми же бис-краун производными каликсаренов **1.446**, **1.46** и **1.47** [45]. Основное отличие от описанной выше работы [44] заключалось в использовании в качестве исчерпываемой фазы смоделированных высокорadioактивных отходов. Этот факт повлек за собой снижение интенсивности переноса, но все изученные молекулы по-прежнему демонстрировали высокую специфичность к катионам цезия по сравнению с остальными продуктами распада.

В продолжение были отдельно изучены транспортные свойства бис-краун-каликс[4]арена **1.47** в составе жидкой импрегнированной мембраны по отношению к ^{137}Cs [46]. По сравнению с ранее упомянутыми исследованиями французских ученых [44], концентрация переносчика в мембране была существенно снижена с 10^{-2} М до $5,0 \times 10^{-4}$ М. Также проводилась оптимизация выбора мембранного растворителя. Установлено, что в чистом *o*-нитрофенилоктиловом эфире (НФОЭ) коэффициенты проницаемости очень низки из-за его высокой вязкости. Наилучшим образом себя зарекомендовала система 20% *n*-додекан + 80% НФОЭ. Ученые исследовали зависимость скорости переноса от кислотности исчерпываемой фазы: проницаемость значительно увеличивалась с ростом концентрации HNO_3 вплоть до 3 М раствора, после чего было достигнуто плато, а при дальнейшем концентрировании раствора азотной кислоты эффективность пленки только понижалась. Это может быть связано с образованием ионов гидроксония (H_3O^+) и их взаимодействием с молекулой каликсарена. Селективность процесса подтверждалась экспериментами по переносу, где

исходный раствор содержал смесь продуктов распада (^{143}Ce , ^{140}La , ^{140}Ba , ^{103}Ru , ^{99}Mo , ^{99}Tc , ^{97}Zr , ^{91}Sr и другие). Примечательно, что через мембрану, содержащую каликсарен **1.47**, транспортировался только цезий (I), без каких-либо примесей, несмотря на присутствие в смеси металлов (Sr (II) и Ba (II)) с высокой комплиментарностью к 18-членными краун-эфирными лигандами. Особого внимания заслуживала стабильность исследованной мембраны: несмотря на ежедневные обновления отдающей и принимающей фазы в течение 20 дней, отклонения в значениях величины потока и проницаемости составили не более 4% на конец периода.

Д.Р. Раут и коллеги сравнили одно из краун-эфирных производных каликсарена **1.416**, ранее изученное в качестве катионного переносчика в совместном трансфере катионов щелочных металлов [43] с описанными выше бис-краун-6-каликс[4]аренами в составе жидких поддерживаемых пленок по отношению к катионам цезия [47]. Молекула с одним гликольным фрагментом оказалась несколько менее эффективна, чем бис-замещенное производное, однако ее скорости транспорта были выше, чем ожидалось. Достаточно хорошая стабильность пленки с переносчиком **1.416** позволила предположить, что при дальнейшей разработке данного вопроса и оптимизации условий процесса данный каликсарен может выступить конкурентом бис-краун-производных в качестве экстрагента Cs (I) из высокорadioактивных отходов, что и было опубликовано тремя годами позже [48]. В первую очередь ученые сконцентрировали усилия на выборе более подходящего мембранного растворителя. Наилучшим образом себя показала комбинация 40% изо-деканола + 60% н-додекана. Также проводились эксперименты по переносу цезия из смоделированного раствора высокорadioактивных отходов. Величины потока и проницаемости были ниже, чем в предыдущих работах, что объясняется разницей в концентрации цезия в используемой исчерпываемой фазе. В последнем случае это значение было довольно высоко, поэтому присутствовал эффект насыщения переносчика, что замедляло трансфер. Для решения подобной проблемы, авторы статьи предложили увеличить эффективную площадь пленки, заменив ее тип с плоской на

половолоконную жидкую импрегнированную мембрану. Этот подход положительно повлиял на эффективность процесса: при тех же условия процент переноса цезия составил около 92%.

Использование каликс-краунов в жидких поддерживаемых мембранах для извлечения радиоактивного цезия на этом не остановилось. Главной особенностью другой опубликованной работы стал нестандартный мембранный растворитель - фенилтрифторметилсульфон (ФТМС) [49]. Положительная динамика в эффективности процесса по сравнению с более ранними работами наблюдалась для всех исследованных мембран, содержащих макроциклы **1.41б**, **1.44б**, **1.46** и **1.47**. Наиболее перспективным выступило бис-краун-производное **1.47**, скорость переноса была выше, чем для других макроциклов. Даже исследования со смоделированным раствором радиоактивных отходов выглядели очень многообещающе из-за высокой избирательности и эффективности трансфера. Однако стабильность такой мембраны была не слишком обнадеживающей, поскольку через два дня экспериментов было отмечено резкое падение величины потока Cs (I).

Таким образом, большинство работ в сфере переноса щелочных и щелочноземельных металлов с помощью каликсарен-функционализированных жидких импрегнированных мембран посвящено экологически важной проблеме утилизации радиоактивного цезия, которая может быть успешно решена использованием пленок с краун-эфирами каликсаренов.

1.2.2 Перенос переходных и тяжелых металлов

В области извлечения катионов тяжелых металлов, основное внимание исследователей уделено редкоземельным и радиоактивным элементам. Исходя из этого во многих экспериментах в качестве исчерпываемого раствора выступали растворы металлов в азотной кислоте, чтобы приблизить условия процесса к утилизации ядерных отходов.

Группа французских ученых модифицировала каликс[4,5]ареновый скелет остатками хорошо известного экстрагента для актинидов N,N-диизобутилкарбамоилметил)октилфенилфосфиноксида (более известный как

СМРО) [50]. Был наработан ряд О-алкилированных каликс[4]- и каликс[5]ареновых производных **1.49–1.50**, функционализированных по верхнему ободу дифенилфосфорилацетамидными фрагментами (схема 1.25), и проверены их транспортные свойства.

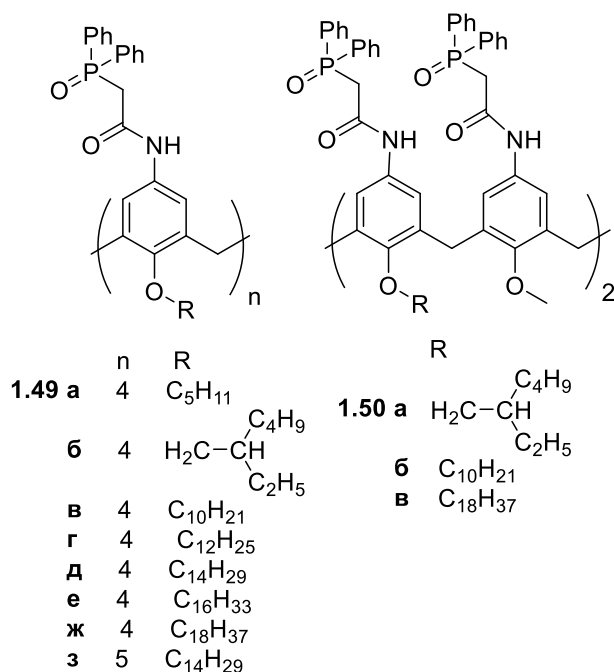


Схема 1.25

Пленки, содержащие эти макроциклы, продемонстрировали высокую проницаемость по отношению к актинидам, где наилучшие результаты были для Pu⁴⁺ и Am³⁺. В частности, в случае производного **1.50в** удалось достичь почти полного извлечения плутония (IV) уже через 6 часов после старта процесса. Интересно, что аналогичные мембраны с той же концентрацией коммерчески доступного экстрагента СМРО давали результаты в несколько раз ниже.

М.Р. Яфтиан с коллегами исследовали транспорт редкоземельных металлов через жидкие поддерживаемые мембраны с переносчиком тетрафосфорилкаликс[4]ареном **1.51** (схема 1.26) [51].

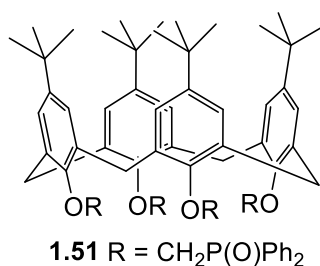
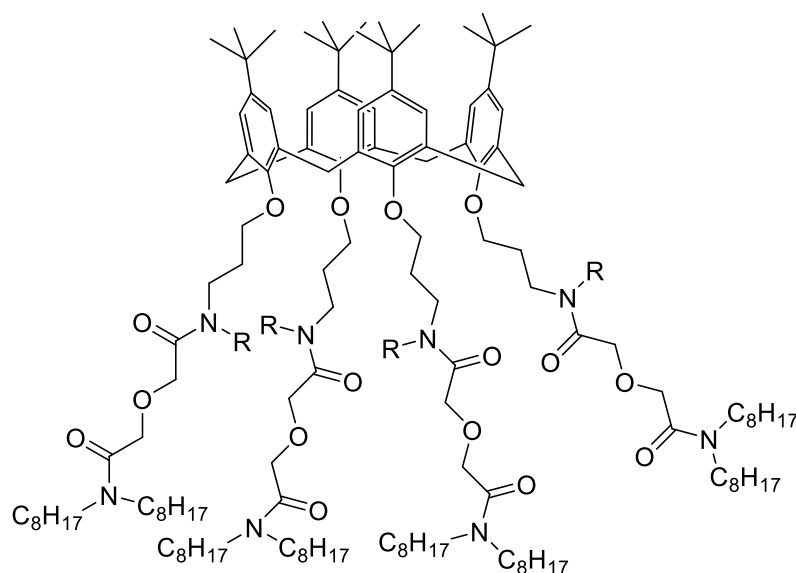


Схема 1.26

В этом случае существенное влияние на процесс переноса оказывает наличие и природа высаливающего агента в отдающей фазе. Было установлено, что увеличение потока и рост экстракционной способности переносчика происходили для следующих агентов в порядке увеличения эффективности $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 > \text{NaNO}_3 > \text{HNO}_3$. Интересно, что во время экспериментов в нитратных средах, включающих 11 конкурирующих редкоземельных металлов, производное **1.51** в качестве переносчика обеспечивает более высокие значения потока для La^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} и Sm^{3+} , чем коммерческий экстрагент три-н-октилфосфиноксид (ТОФО).

Синтез на каликсареновой основе аналогов другого эффективного экстрагента актинидов - N,N,N,N-тетраоктилдигликоамида (ТОДГА) [52] также привлекал внимание исследователей, ввиду возможности создания предорганизованной структуры с фрагментами соединения, которое хорошо известно в извлечении катионов металлов. Эта концепция реализовалась в работе П.К. Мохapatра с коллегами путем получения молекулы **1.52a**, содержащей четыре дигликоамидные цепи (схема 1.27) [53].



1.52 a R = H
б R = n-C₃H₇
в R = *iso*-C₅H₁₁
г R = n-C₈H₁₇

Схема 1.27

В ходе транспортных экспериментов с макроциклом **1.52a** в качестве переносчика катионов металлов установили следующие закономерности:

эффективный трансфер металлов возможен только при кислом характере принимающей фазы (0,01 М ЭДТА, pH = 3,0); наибольшую селективность переносчик проявил в отношении Pu^{4+} и Eu^{3+} . Несмотря на сродство дигликоамидных экстрагентов к трехвалентным катионам [54], в данном случае наилучшая интенсивность переноса наблюдалась для иона Pu^{4+} . Самые низкие же значения потока зафиксировали для уранил-катиона UO_2^{2+} . Стоит отметить, что, как правило, проницаемость мембраны ухудшается с уменьшением значений pH исчерпываемой фазы, но для пленки с каликсареном **1.52a** она монотонно увеличивалась вплоть до достижения концентрации HNO_3 в растворе 6 моль/л. Вероятно, это происходило ввиду предорганизации рецепторных фрагментов в структуре каликс[4]арена и, как следствие, низкой способности к комплексообразованию с протонами. Однако, несмотря на высокие значения потока и пропускаемости, такие пленки оказались мало стабильны и подвергались быстрой деградации.

Данный вопрос требовал дальнейшей проработки, что повлекло за собой продолжение исследования. В первую очередь N-алкилзамещенными производными **1.52б-г** был расширен ряд модифицированных каликсаренов, которые в транспортных экспериментах показали высокую селективность и эффективность в отношении трехвалентных и четырехвалентных актинидов в противовес шестивалентному уранил-катиону [55]. В тех же условиях ранее изученный лиганд **1.52a** продемонстрировал плохую способность к комплексообразованию ионов актинидов, которая, однако, было показано, что она может быть улучшена путем добавления ЭДТА в принимающую фазу. Следует отметить, что перенос уранил-катиона, а также других продуктов радиоактивного распада, таких как Sr (II) и Cs (I) практически не наблюдался. В рамках проекта разработали и подтвердили экспериментальными результатами математическую модель процесса, а также установили стехиометрию комплексов каликсарена с нитратом америция как 1:1.

Той же научной группой дигликоамидные остатки были введены также как по верхнему ободу, так и по обеим сторонам макроцикла (схема 1.28) [56].

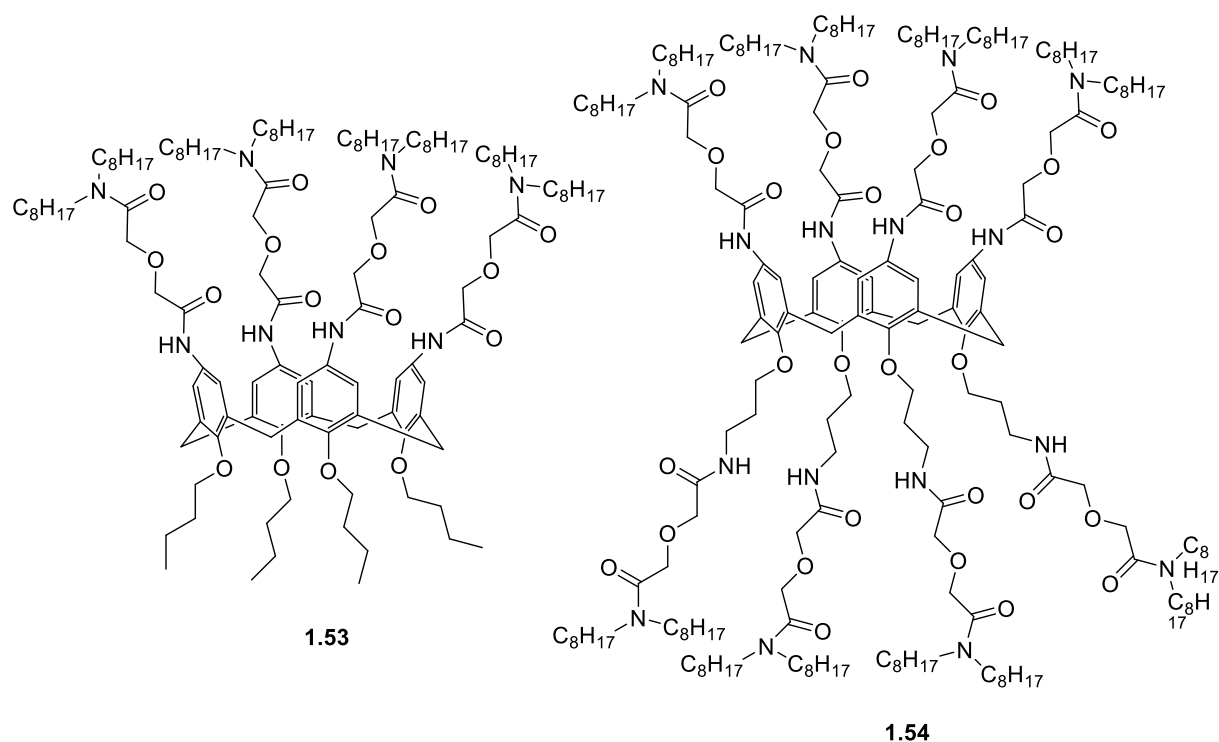


Схема 1.28

При проведении экспериментов с жидкими импрегнированными мембранами в случае катионов Am^{3+} начальный поток для пленки с переносчиком **1.52a** был значительно ниже, чем для лигандов **1.53** – **1.54**, но через 3 часа для последних достигались постоянные значения потока в отличие от лиганда **1.52a**, эффективность трансфера для которого удваивалась. Перенос европия (III) и плутония (IV) был количественным (через 24 часа после начала эксперимента) для всех изученных соединений **1.52** – **1.54**, а что касается других актинидов и продуктов деления, скорости трансфера были чрезвычайно низки. Кроме высокой эффективности, такие пленки отличались очень низкой стабильностью, что было уже ранее описано для подобных соединений [55]. По общим тенденциям можно судить, что количество и место фрагментов ТОГДА в структуре каликсаренов незначительно влияло на свойства получаемой мембраны.

Помимо утилизации радиоактивных отходов, актуальной темой также является транспорт тяжелых металлов. Группа турецких ученых предложила использование циано-калик[4]аренов **1.55** (схема 1.29) в качестве переносчиков для ионов ртути в жидких импрегнированных мембранах [57], основываясь на

предварительных испытаниях данных соединений в составе свободных жидких мембран [58 - 61].

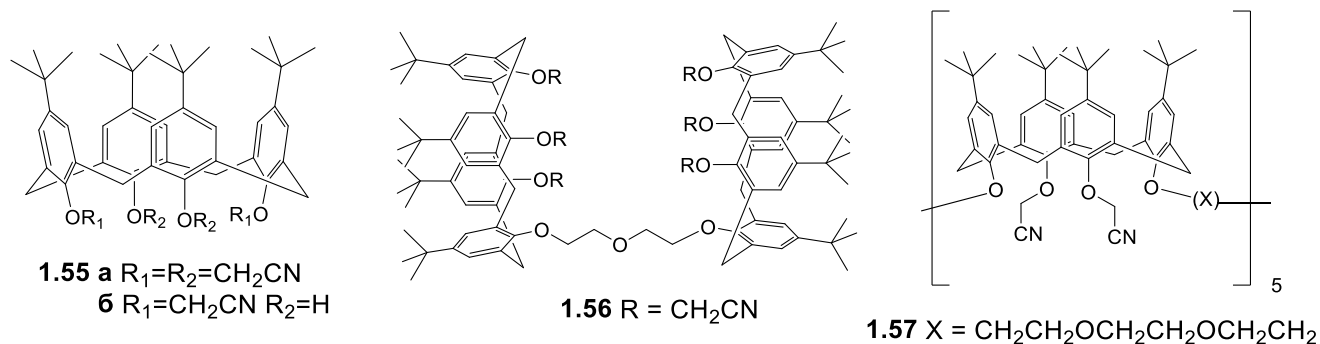


Схема 1.29

Макроцикл **1.556**, содержащий две нитрильные группы, эффективно проявил себя в трансфере катионов ртути, при этом все мембранные характеристики (проницаемость, поток) были выше, чем для тетрапроизводного **1.55a**, что соответствовало данным, полученным при более раннем исследовании этих каликсаренов в свободных жидких мембранах [58]. Оценивали также влияние других факторов. Так, наиболее предпочтительным мембранным растворителем по сравнению с хлороформом и ксилолом был *o*-нитрофенилоктиловый эфир из-за его низкой растворимости в воде. Необычная тенденция установилась касательно толщины пленки: проницаемость более толстой мембраны была на удивление лучше, чем аналогичный показатель тонкой мембраны. А использование хлорид-аниона обеспечивало в два раза больший поток, чем в случае нитратного противоиона. Подобные исследования были проведены также для олигомерных аналогов цианокаликсаренов – димера **1.56** и пентамера **1.57**, результаты оптимизаций условий переноса при этом оказались крайне близки к ранее полученным в отношении молекул **1.55** [62]. Что касается влияния структуры переносчика на интенсивность процесса, соединения **1.56** и **1.57** показали себя гораздо более перспективными в трансфере катионов ртути, чем схожие по структуре мономеры **1.55**.

Другой вариант активного комплексообразователя для Hg^{2+} получили введением атомов серы в молекулу каликс[4]арена. Для тиоалкильного производного **1.58** (схема 1.30) проводились опыты по переносу Hg^{2+} как со

свободными, так и с импрегнированными мембранами, причем во втором случае поток и проницаемость были значительно выше [63].

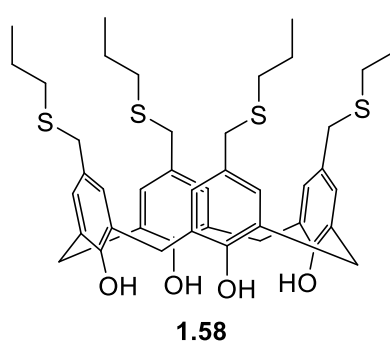


Схема 1.30

Вероятно, столь высокие показатели для пленок достигались за счет оптимизации условий протекания процесса, которые представляли собой комбинацию высокопористой полимерной подложки Celgard 2500, дифенилового эфира в качестве растворителя и противоиона с небольшим ионным радиусом — Cl^- .

Азотсодержащие каликсарены нашли более широкое применение в направлении мембранного переноса. Так, производные, содержащие амидные и пиридиновые фрагменты **1.59** и **1.60** (схема 1.31) оказались перспективными для извлечения хрома (VI) [64]. Оба лиганда показали значительный процент переноса (70-100%), однако, более результативной оказалась молекула **1.60**. Интересно, что несмотря на оптимизацию всех условий трансфера, эффективность процесса снизилась почти вдвое во время конкурентных экспериментов с присутствием в исчерпываемой фазе нескольких катионов металлов. При этом мембрана с соединением **1.60** обладала достаточно высокой стабильностью (процент переноса около 96% сохранялся и по истечении 6 циклов с регулярным обновлением исчерпываемой и принимающей фазы), что дает этому переносчику возможность при определенных условиях быть перспективным агентом для утилизации катионов хрома (VI).

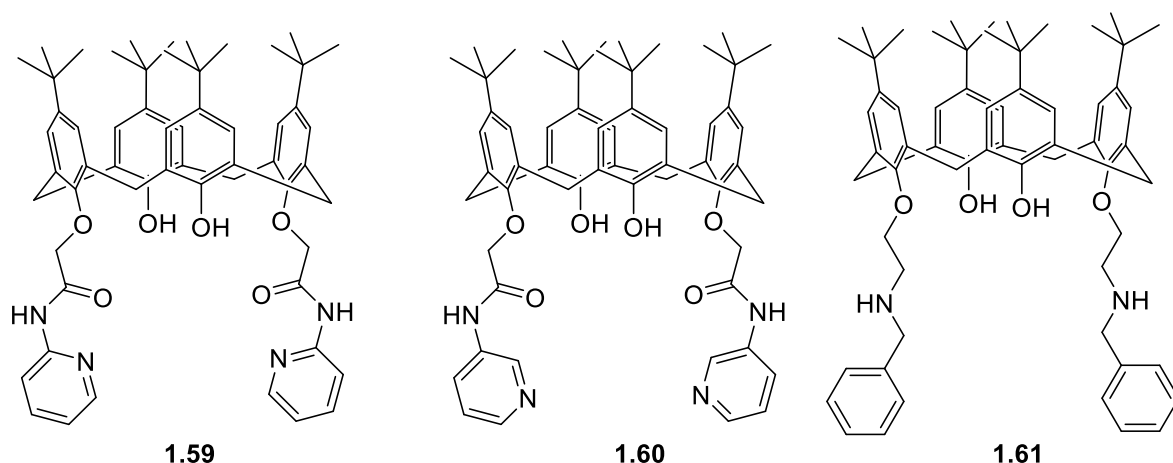


Схема 1.31

Другой азотсодержащий каликсарен **1.61** был изучен в транспорте ионов свинца (II) [65]. Несмотря на тщательный подбор условий протекания трансфера, значения потока были не конкурентоспособно низкими.

Группой ученых из Пакистана проводилось изучение переноса меди (II) через жидкие поддерживаемые мембраны с морфолин-замещенной молекулой **1.62** (схема 1.32) [66], учитывая опыт успешных экспериментов со свободными жидкими мембранами [67].

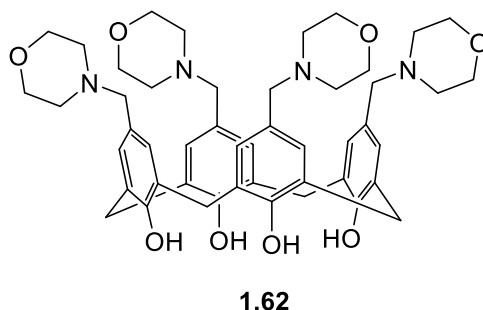


Схема 1.32

Оптимальные условия переноса согласовывались с общими закономерностями: из растворителей наилучшим образом себя проявил наиболее вязкий и несмешивающийся с водой; мембрана с высокой пористостью дала наилучшую проницаемость и т.д. Подобные тенденции также наблюдались в отношении влияния pH среды, концентрации переносчика и ионного радиуса противоиона. Другая вещь, на которую стоит обратить внимание, это эксперименты с погружением. Было установлено, что увеличение периода погружения полимерной подложки в растворитель при получении жидких

импрегнированных мембран с 1 до 27 часов не влияет на конечные свойства пленки. Эффективность переносчика была подтверждена сравнением полученных для него результатов с ранее описанными для других эффективных лигандов Cu^{2+} . *n*-Морфолино-каликс[4]арен **1.62** оказался лучше большинства своих конкурентов в данном вопросе.

Перспективами в извлечении тяжелых металлов обладают не только классические каликсарены с CH_2 -мостиками, но и тиакаликсарены, где метиленовые группы заменены на атомы серы, которые повышают сродство молекулы к металлам. Так, например, такие макроциклы **1.63** (схема 1.33), даже без заместителей по нижнему ободу, хорошо себя проявили в извлечении ионов кадмия (II): эффективность жидкофазной экстракции с участием соединений **1.63** составила 49-99% [68]. В транспортных экспериментах использовали только тиакаликсарен **1.636** (как более перспективный по результатам предшествующих опытов). Перенос Cd^{2+} составил порядка 80% после 110 часов.

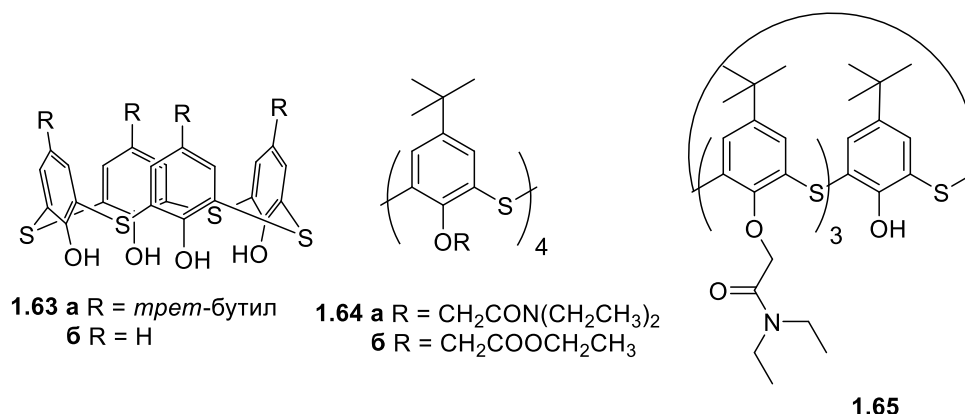


Схема 1.33

Введение атомов серы в структуру макроцикла способствует также сродству к катионам серебра. Стандартные тиакаликс[4]арены, равно как их амидные и сложноэфирные производные **1.64** и **1.65** изучались как переносчики жидких поддерживаемых мембран в транспорте серебра (I) [69]. Предварительная оценка комплексообразующих свойств по отношению к катионам серебра (I) осуществлялась посредством экстракции жидкость - жидкость. Значительный вклад в процесс вносил градиент pH. Было установлено, что, как и в предыдущей работе, наилучшие показатели продемонстрировала молекула **1.636**. В составе

жидких поддерживаемых мембран тиакаликсарен **1.636** обеспечил высокую селективность переноса Ag (I) даже в присутствии Cd (II) несмотря на то, что это производное уже зарекомендовало себя как хороший переносчик кадмия [68]. Избирательность по отношению к серебру (I) подтверждалась также конкурентными транспортными экспериментами, где исчерпываемая фаза содержала одновременно с Ag (I) катионы Pb (II), Zn (II) и Ni (II).

Все вышеописанные исследования касались только классических плоских жидких импрегнированных мембран, как наиболее широко распространенных. Тем не менее, есть другой тип таких пленок — это половолоконные жидкие поддерживаемые мембраны. Основным их отличием от стандартных плоских является большая площадь поверхности, которая позволяет увеличить величины потока и проницаемости, а также сократить время переноса, что является очень перспективным для возможного промышленного использования. Основа экспериментальной установки — это пористые полимерные (в основном полипропиленовые) волокна, внутрь которых подается исчерпываемая фаза, а принимающая фаза — в наружное пространство. Что касается переносчиков, то, как правило, в половолоконных мембранах исследуются только наиболее результативные молекулы, которые уже хорошо зарекомендовали себя в предварительных транспортных экспериментах с другими типами мембран.

В первую очередь, в половолоконных мембранах изучению подверглись каликс-крауны, поскольку они обладают широкими перспективами в утилизации радиоактивного цезия. Каликс[4]арен-бис-(2,3-нафто)-краун-6 **1.47** обеспечил высокую селективность и количественный транспорт Cs^+ через 6 часов после начала эксперимента [70 - 71], а для каликс[4]арена-моно-краун-6 **1.416** процент переноса составил 99% после 2 часов [72]. Однако при использовании смоделированного раствора высокорadioактивных отходов в качестве исходного, эффективность таких мембран была значительно снижена, ввиду высокой концентрации цезия (I) и изменения pH по сравнению с предыдущими опытами. Интересно, что полимерные волокна, модифицированные дигликоамидным производным **1.526** были гораздо менее зависимы от pH среды и более стабильны

[73]. При этом они проявили высокую селективность по отношению к Am (III), значительные скорости переноса наблюдались даже в присутствии другого трехвалентного актинида — Nd (III). В другой работе для разделения редкоземельных металлов с помощью полуволоконных мембран использовали карбоксильные производные каликсарена **1.66** (схема 1.34) [74].

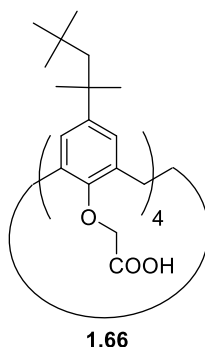


Схема 1.34

Все описанные примеры продемонстрировали очень хорошую эффективность, поэтому можно утверждать, что применение каликсаренов в полуволоконных жидких поддерживаемых мембранах весьма перспективно для промышленного применения.

Таким образом, в этой части обзора были представлены варианты использования производных каликсарена в качестве переносчиков в жидких поддерживаемых мембранах, сгруппированные по природе переносимых металлов на два подраздела. Установлено, что в зависимости от вводимых в молекулу макроцикла гетероатомов возможно контролировать селективность мембраны с учетом принципа жестких и мягких кислот и оснований [75]. Не функционализированные по нижнему ободу молекулы со свободными гидроксильными группами или короткими алкильными заместителями не так благоприятны для мембранного транспорта. Следует также отметить, что увеличение числа рецепторных фрагментов в каликсареновом каркасе не всегда способствует росту эффективности переноса, а иногда даже значительно ее снижает.

1.3 Заключение

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что каликсарены очень перспективные лиганды, имеющие широкие возможности для модификации и применения в мембранном транспорте и утилизации различных типов металлов. Наилучшим образом себя зарекомендовали краун-эфирные производные, что объясняет их использование для оценки результатов мембранного переноса в качестве эталонов. Однако, функционализация каликсаренового каркаса может быть довольно затратной, ввиду высокой стоимости реагентов, поэтому целесообразен поиск, дизайн оптимальных экономически выгодных методов синтеза новых производных и анализ их селективности в процессах мембранного транспорта. Одним из перспективных вариантов являются *n*-хлорокаликсарены, тем не менее, в литературе не предложено для них прямых и доступных методов синтеза с высокими выходами, совсем не охвачены многообещающие процессы *ипсо*-замещения, несмотря на разнообразие вариантов введения в макроцикл атомов брома или йода. Кроме того, вопросы мембранного переноса с использованием хлорзамещенных производных также совершенно не изучены.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Функционализированные каликсарены представляют большой интерес в современной химии, поскольку данные соединения легко модифицируются, за счет чего молекула приобретает новые свойства, которые, в свою очередь позволяют найти новую область применения. Данная работа посвящена разработке каликсареновых лигандов, функционализированных рецепторными фрагментами как по нижнему, так и по верхнему ободу, с последующим изучением их комплексообразующих свойств. Основным направлением является дизайн, синтез и модификация *n*-хлорзамещенных каликс[4]аренов, ввиду их малой изученности и перспектив в качестве ионофоров. В то же время, с целью сравнительного анализа селективности и эффективности извлечения полученными макроциклами катионов металлов, отдельное внимание уделено азакраун-эфирным производным.

2.1 Поиск и оптимизация методов синтеза *n*-хлорзамещенных каликс[4]аренов

пара-Галогензамещенные каликсарены интересны и как индивидуальные вещества, и как интермедиаты при синтезе более сложных структур. Такие молекулы – перспективные синтоны для функционализации: по верхнему ободу в реакциях Соногашира, Сузуки, Хека, Негиши [18-22]. А *мета*-замещенные молекулы каликсарена обладают врожденной хиральностью и могут быть использованы для оптического распознавания энантиомеров и разделения их смесей [76, 77].

В основном в литературе описаны методы йодирования и бромирования каликсаренов в *пара*-положение фенольного кольца (см. главу 1.1). При этом реакции протекали длительное время и требовали достаточно дорогих реагентов или катализаторов. Гораздо меньше представлены в литературе *пара*-хлорпроизводные каликсарена, в основном их получали многостадийным синтезом из хлорфенола. Описаны только два примера хлорирования непосредственно самого каликсарена хлорсукцинимидом или соляной кислотой, но эти реакции проходили с низким выходом [35, 36].

Поскольку одна из целей работы заключалась в анализе рецепторных свойств синтезированных каликс[4]аренов по отношению к катионам металлов, то целевые молекулы должны удовлетворять определенным требованиям. В первую очередь органические переносчики должны быть хорошо растворимы в хлороформе или хлористом метиле (наиболее часто используемых при экстракции растворителях). Хлор-функционализированные каликс[4]арены с незамещенной гидроксильной группой обладают довольно низкой растворимостью в органических сольвентах, поэтому для повышения сродства к CHCl_3 и CH_2Cl_2 необходимо введение алкильных или сложноэфирных заместителей по нижнему ободу таких молекул. Возможны 2 подхода к получению подобных соединений: 1) предварительная функционализация нижнего обода с последующим замещением в *экзо*-положение, или 2) обратный порядок действий - первостепенное хлорирование, а после замещение.

Стоит также отметить, что по аналогии с методиками введения йода и брома в каликсареновый каркас [5, 8, 15, 23, 26, 35] для прямого введения атома хлора в *пара*-положение к гидроксилу необходимо предварительное снятие *трет*-бутильной группы исходного каликс[4]арена с помощью избытка (7.78 экв.) хлорида алюминия в присутствии фенола (4.55 экв.) [78]. Реакция протекала в толуоле в течение пяти часов при температуре 60°C (схема 2.1).

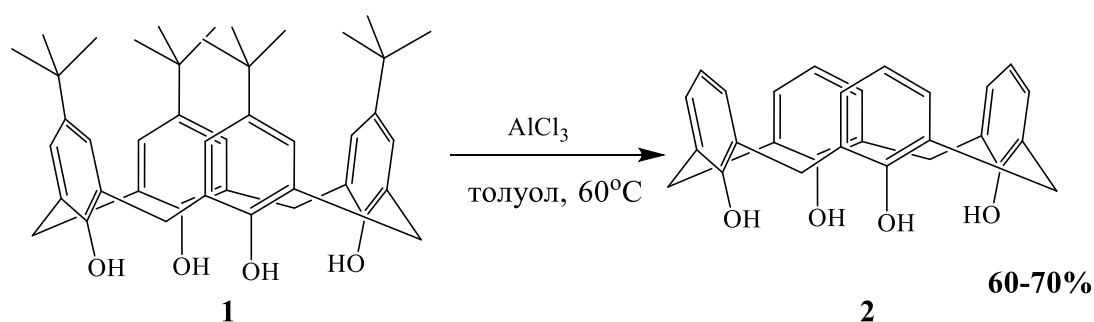


Схема 2.1

В спектре ЯМР ^1H продукта наблюдался уширенный синглет при 3.87 м.д. мостиковых метиленовых протонов, а отсутствие *трет*-бутильной группы подтверждалось характерными сигналами ароматических протонов в слабом поле – триплет ($J=7,5$ Гц) на четыре протона в области 7.10 м.д. и дублет ($J=7,5$ Гц) на 8

протонов при 6.63 м.д. Выход составил 60-70%, что внесло вклад в эффективность процесса получения хлорзамещенных каликсаренов.

В рамках разработки эффективного прямого метода синтеза *пара*-хлорокаликсаренов по результатам анализа литературных данных [79, 80] определили несколько хлорирующих агентов, наиболее часто применяемых в реакциях хлорирования ароматических соединений: гипохлорит натрия, раствор хлорида натрия (под воздействием электрического тока) и хлористый сульфурил.

2.1.1. Хлорирование гипохлоритом натрия

Распространенный хлорирующий агент, использующийся в реакциях замещения в ароматическом кольце - гипохлорит натрия [81]. Наиболее часто реакции с ним проводили в водных растворах. Учитывая способность фенола к образованию фенолятов щелочных металлов, в качестве исходного соединения в данном эксперименте использовался незамещенный по нижнему ободу каликс[4]арен **2**. Для повышения растворимости органических компонентов хлорирование протекало в системе тетрагидрофуран-вода в объемном соотношении 1:1. Раствор соединения **2** в ТГФ смешивали с расчётным объемом водного раствора гидроксида натрия для образования фенолята с последующим порционным добавлением раствора гипохлорита натрия. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. По окончании этого времени методом тонкослойной хроматографии наблюдали исчезновение исходного вещества.

Однако в спектре ЯМР ^1H были зафиксированы сигналы нескольких продуктов хлорирования, что подтверждалось присутствием нескольких наборов накладывающихся сигналов в области ароматических колец каликсарена, а также мостиковых метиленовых протонов. По-видимому, в данном случае происходило не только образование веществ в разных стереоизомерных формах, о чем можно судить по незначительной разнице в R_f при ТСХ, что характерно для конформеров и, как следствие, неблагоприятно для разделения хроматографическими методами, но кроме того, возможно и частичное замещение хлора на гидроксид анион. Как результат полученную смесь продуктов не удалось разделить ни колоночной

хроматографией, ни кристаллизационными методами для установления однозначной структуры каждого из компонентов.

Таким образом, наше предположение о достаточной водорастворимости фенолятов не подтвердилось, поэтому целесообразно использование в дальнейших реакциях только каликс[4]аренов, способных в полной мере образовывать водорастворимые соли щелочных металлов, а именно производных содержащих карбоксильную группу. При этом использование сложного эфира в качестве исходного вещества позволит сэкономить число стадий, требуемая кислота может образоваться «one pot» и без потерь при выделении количественно вступить в последующую реакцию получения соли.

Так, для каликсарена **3**, замещенного по нижнему ободу с помощью этилхлорацетата, сначала происходило омыление сложноэфирных групп под действием гидроксида натрия в системе растворителей вода-тетрагидрофуран, только после этого в реакционную массу вводили гипохлорит натрия. При постоянном мониторинге процесса методом тонкослойной хроматографии, уже через 1 час обнаруживалось отсутствие в реакционной массе исходного соединения и образование *n*-хлорзамещенной тетракислоты **4** (схема 2.2). Реакцию останавливали добавлением раствора соляной кислоты с последующей экстракцией каликсарена в органический растворитель.

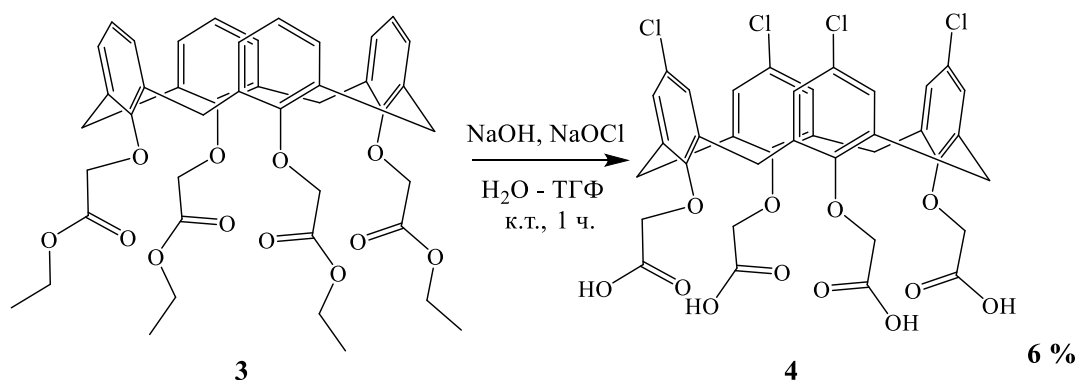


Схема 2.2

Строение соединения **4** устанавливали на основании данных спектральных методов анализа. Стоит отметить, что в спектре ЯМР ^1H наблюдался один набор сигналов, характерный для тетразамещенного макроцикла в конформации конус.

Также, исчезали сигналы этокси-групп, и в области 12 м.д. появлялся уширенный синглет карбоксильного протона, что подтверждало протекание реакции гидролиза. Сигналы ароматических протонов регистрировались в виде синглета при 6,76 м.д., что свидетельствовало о замещении одного ароматического протона в *n*-положении в каждом кольце. Кроме того, незначительно на 0,02 м.д. смещались друг относительно друга дублеты мостиковых метиленовых протонов с незначительным уменьшением значения константы спин-спинового взаимодействия с 13,7 до 13,2 Гц. Синглет протонов метиленового фрагмента, связанного с кислотной группой, при 4,63 м.д. сдвигался на 0,10 м.д. в сильное поле по сравнению с аналогичным сигналом в исходном соединении **3**. Все это подтверждало получение каликсарена **4**. Однако выход такого продукта составил лишь 6%, что может быть связано с параллельным протеканием побочных процессов образования частично хлорированных продуктов, а также потерями на этапе выделения. Исходя из полученных результатов, можно заключить, что этот способ не является оптимальным для введения хлора в каликсареновый каркас, более того он проигрывает в эффективности большинству литературных методик.

2.1.2 Хлорирование каликсаренов раствором хлорида натрия в условиях электросинтеза.

Один из наиболее экологичных и экономически выгодных методов хлорирования — это электрохимический подход с использованием раствора хлорида натрия, где источником активного хлора (хлорирующей частицы) является гипохлорит натрия, который образуется в ходе протекания процесса. Общеизвестные основные преимущества электрохимических процессов — это низкая себестоимость исходных агентов (в данном случае вода и хлорид натрия), а также высокая чистота получаемых продуктов. Источником активного хлора (хлорирующей частицы) в данном случае является гипохлорит натрия, который образуется в ходе протекания процесса.

Для отработки условий эксперимента данную методику исследовали в первую очередь на модельном соединении — структурном аналоге соответствующего макроцикла, ввиду относительной дороговизны и трудоемкости

получения исходного каликсарена **1**. Поскольку электролиз проходит преимущественно в водной среде, исходные органические вещества должны быть хорошо в ней растворимы для гомогенизации реакционной массы. Это достижимо с использованием солей карбоновых кислот. При этом в качестве стартового соединения может выступать как кислота, так и сложноэфирное производное, из которого в результате щелочного гидролиза возможно образование растворимых в воде солей щелочных металлов без промежуточного выделения кислоты, поэтому исходными реагентами стали сложноэфирное производное каликс[4]арена **3** и его структурный аналог 2-метилфеноксиуксусная кислота **5** (схема 2.3), которая также интересна как прекурсор для производства промышленного гербицида — 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты (метаксон).

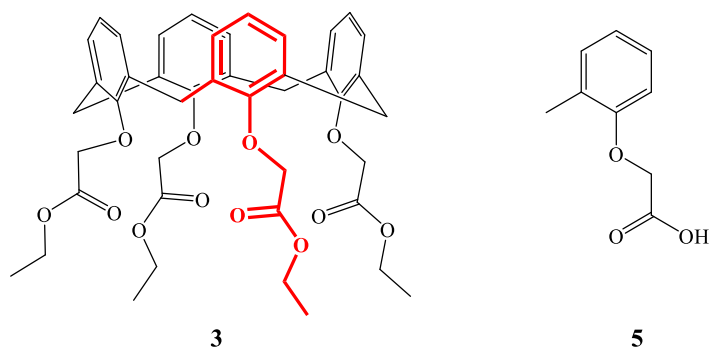


Схема 2.3

Электрохимическая ячейка представляла собой закрытую емкость, снабженную двумя графитовыми электродами, газоотводной трубкой и магнитной мешалкой (рис. 3).

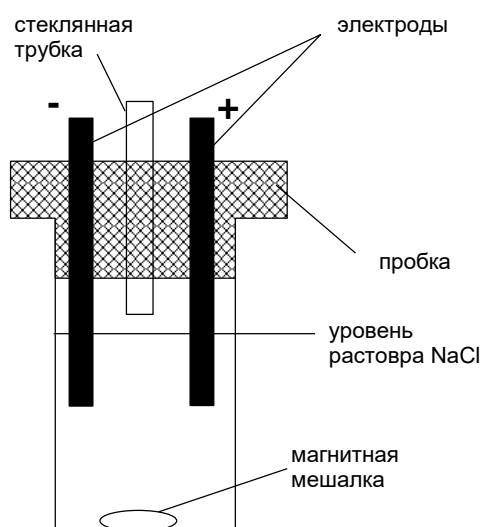


Рис. 3 Схема электрохимической ячейки

Расчетное количество модельного соединения **5** и эквивалентное количество NaOH, растворенное в минимальном объеме воды, помещали в ячейку, перемешивали в течение 15 минут для образования натриевой соли 2-метилфеноксиуксусной кислоты (схема 2.4). К раствору соли добавляли раствор хлорида натрия ($C=100$ г/л) до объема необходимого для достижения эффективной площади поверхности погруженных электродов.

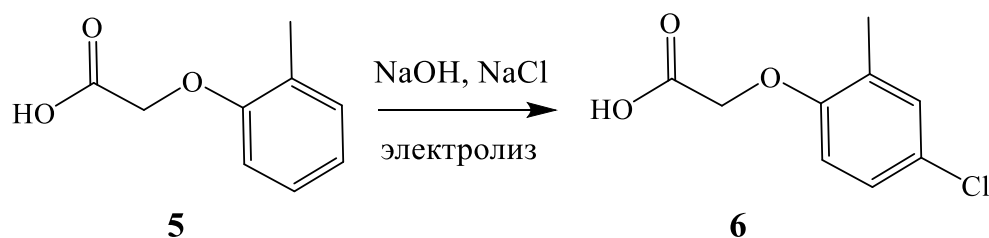
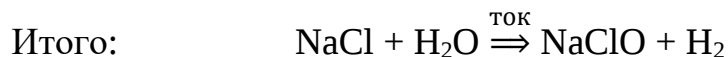
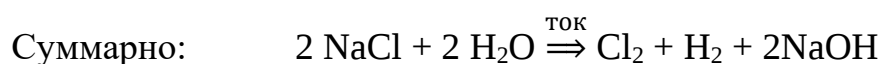
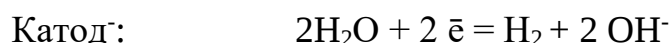


Схема 2.4

При подаче тока (0,46 А, 6,3 В) на катоде происходило восстановление воды с образованием молекулярного водорода и гидроксид-анионов, последние в свою очередь реагировали с катионами натрия, находящимися в растворе, давая гидроксид натрия. На аноде окислением хлорид-ионов формировался молекулярный хлор, взаимодействующий со щелочью, а образовавшийся гипохлорит натрия и вступал в реакцию с 2-метилфеноксиуксусной кислотой.



Для определения достаточного времени протекания реакции произвели расчет электрохимических параметров.

Расчет по току:

$$m_{(5)} = 1.0 \text{ г}, MW = 166 \text{ г/моль}, n_{(5)} = 6.2 \text{ ммоль}$$

$$n_{\text{NaClO}} = 6.02 \text{ ммоль}, MW = 74.5 \text{ г/моль}, m_{\text{NaClO}} = 6.45 \text{ г}$$

$$m_{\text{NaClO}} = \frac{MW}{z \cdot F} \cdot I \cdot \tau,$$

где z – количество электронов, F – число Фарадея, I – сила тока в А, τ – время.

$$I \cdot \tau = \frac{6.45 \cdot 2 \cdot 96500}{74.5} = 1162.7 \text{ A} \cdot \text{с}$$

Размер электрода $d = 5.9$ мм, $l = 2.5$ мм.

Площадь электрода $S = 4,9$ см².

Плотность тока $i_A = 0,1$ А/см²

$$I = i_A \cdot S = 0.49 \text{ A}$$

$$\tau = \frac{1162.7}{0.49 \cdot 60} = 39.5 \text{ мин}$$

Таким образом, расчетное время протекания реакции — около 40 минут, однако в действительности по окончании этого срока полнота образования продуктов не достигалась, что подтверждалось методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). На пластинке ТСХ присутствовало пятно, соответствующее исходному соединению. Проведение данного эксперимента с ЯМР контролем позволило четко установить время образования конечного продукта. Из реакционной массы отбирали пробы через определенные промежутки времени с последующей записью спектров ЯМР ¹H (рис. 4, 5).

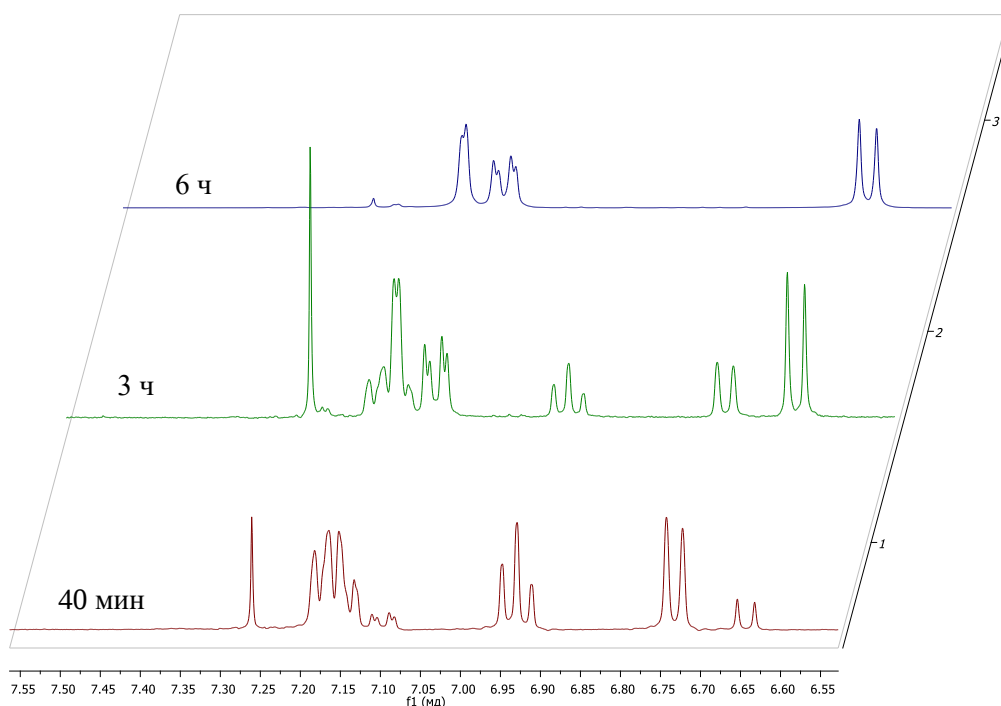


Рис. 4 Фрагмент спектра ЯМР ¹H (6,5-7,5 м.д.) реакционной массы при электролизе (**красный** — через 40 минут после начала реакции; **зеленый** — через 3 часа; **синий** — через 6 часов).

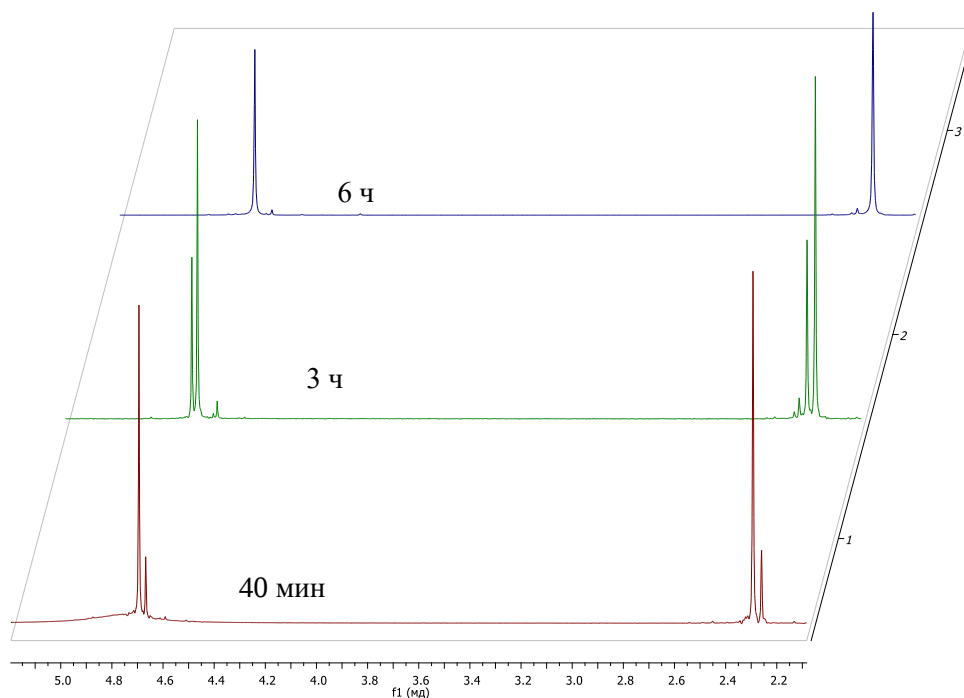


Рис. 5 Фрагмент спектра ЯМР ^1H (2-5 м.д.) реакционной массы при электролизе (**красный** – через 40 минут после начала реакции; **зеленый** – через 3 часа; **синий** – через 6 часов)

На основании полученных данных можно проследить постепенное образование в реакционной массе продукта. Так, через 40 минут наблюдали уменьшение интегральной интенсивности сигналов ароматического кольца 2-метилфеноксиуксусной кислоты – дублета при 6,73 м.д. ($J=8,1$ Гц), триплета при 6,93 м.д. ($J=7,3$ Гц) и дублета и триплета в области 7,15-7,18 м.д., а также протонов метиленовой группы, связанной с карбоксильным фрагментом около 4,69 м.д. и сигналов CH_3 -протонов при 2,29 м.д. В то же время интенсивность ароматических пиков продукта, а именно двух дублетов при 6,64 м.д. ($J=8,7$ Гц) и 7,09 м.д. ($J=8,5$ Гц) и синглета 7,14 м.д., а также соответствующих алифатических сигналов в области 2,26 и 4,68 м.д. соизмеримо возрастала. Только через 6 часов на спектре ЯМР ^1H наблюдали полное исчезновение сигналов исходного вещества. Преимущественным направлением протекания реакции стало *пара*-положение к алкоксильной группе, соответствующее производное выделено с выходом 45%, остальные продукты реакции, предположительно *орто*-замещения или полихлорирования, выделить и идентифицировать не удалось. Таковую

эффективность можно объяснить также тем, что в щелочном растворе кроме гипохлорита натрия при электролизе может формироваться также хлорат натрия, который не участвует в реакции хлорирования. Стоит отметить, что данный, весьма экономически выгодный и экологичный, метод ранее не был описан для получения гербицида 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты.

При переходе от модели к каликсареновой платформе, исследовали сложноэфирное производное макроцикла **3** (схема 2.5), ввиду возможности образовывать водорастворимые соли, как было упомянуто выше. Мы предположили, что использование в реакции хлорирования сложноэфирного каликсарена **3** позволит избежать отдельной синтетической стадии гидролиза сложноэфирной группы и увеличить суммарный выход продукта.

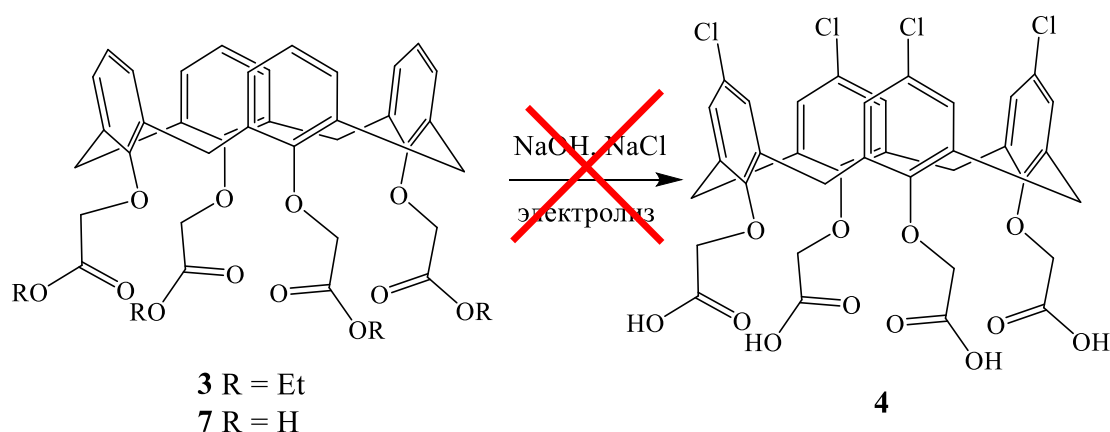


Схема 2.5

Для молекулы **3** при проведении электролиза наблюдали интенсивное пенообразование, хотя для 2-метилфеноксиуксусной кислоты такое поведение не зафиксировали, по-видимому, за счет большей гидрофобности молекулы макроцикла по сравнению с модельным соединением. В результате за счет электростатического взаимодействия происходило налипание исходного каликсарена на поверхность положительного электрода, что привело к технической невозможности поддерживать постоянный ток, и, как следствие, увеличение времени протекания реакции более 1 часа было нецелесообразно. По окончании реакции выделили хлорсодержащий продукт, что подтверждалось положительной пробой Бельштейна. Состав продукта устанавливался с помощью спектра ЯМР ^1H , где наблюдали несколько наборов сигналов, которые отнесены нами к продуктам с

разной степенью *пара*-замещения в ароматических кольцах. Полностью идентифицировать состав смеси не удалось, поскольку сигналы каликсаренов перекрывались. Аналогичные результаты фиксировались и при хлорировании каликс[4]арена **7** с четырьмя кислотными фрагментами.

Таким образом, установили, что реакция электролиза раствора хлорида натрия в присутствии 2-метилфеноксиуксусной кислоты может быть использована как новый метод получения промышленного гербицида – 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, но, несмотря на это, категорически не подходит для функционализации макроциклического аналога нашего модельного соединения – 2-метилфеноксиуксусной кислоты, поскольку предложенная модель не учитывает геометрию и гидрофобность каликсареновой полости. Кроме того, применение второго синтетического подхода (первостепенное хлорирование, с последующим замещением по нижнему ободу) в данном случае также не представлялось возможным, т.к. для незамещенного по нижнему ободу хлорокаликсарена невозможно достичь необходимую степень водорастворимости.

Как хлорирование гипохлоритом натрия, так и электролитический процесс продемонстрировали ряд ограничений для исходных реагентов (они должны иметь заведомо хорошую растворимость в воде или способность к образованию солей со щелочными металлами), кроме того, характеризовались низкой эффективностью, на основании чего дальнейшую разработку данных методов приостановили. Стоит отметить, что хлорирование указанными выше способами возможно только для молекул, предварительно замещенных по нижнему ободу сложноэфирными или кислотными фрагментами.

2.1.3 Взаимодействие каликс[4]аренов с хлористым сульфуром

Хлористый сульфур хорошо известен в литературе и пользуется широкой популярностью в реакциях хлорирования [79, 80, 82]. На основании анализа литературных данных нами предложен метод введения атомов хлора в *пара*-положение каликс[4]аренов, где основным агентом являлся сульфур хлорид. По аналогии и для сравнения с предыдущими подходами, в качестве исходных веществ в первую очередь рассматривались *де-трет*-бутилированные

каликс[4]арены, замещенные по нижнему ободу фрагментами хлоруксусной кислоты **7** и эфира **3** (схема 2.6). Реакцию проводили в течение 24 часов в сухом хлористом метиле с пятикратным избытком хлористого сульфурила при небольшом нагревании до 40°C. В результате выделить индивидуальный продукт не удалось. Методом тонкослойной хроматографии в реакционной массе наблюдали смесь веществ. При анализе спектра ЯМР ^1H в слабом поле помимо синглетов ароматических протонов, соответствующих продуктам *пара*-замещения при 7.10-6.89 м.д., фиксировали сигнал сложной мультиплетности в области 7.18 м.д., предположительно для хиральных *мета*-замещенных молекул. Однако разделить эту смесь не удалось ни хроматографией (ввиду близких значений $R_f = 0,5 - 0,6$), ни кристаллизацией.

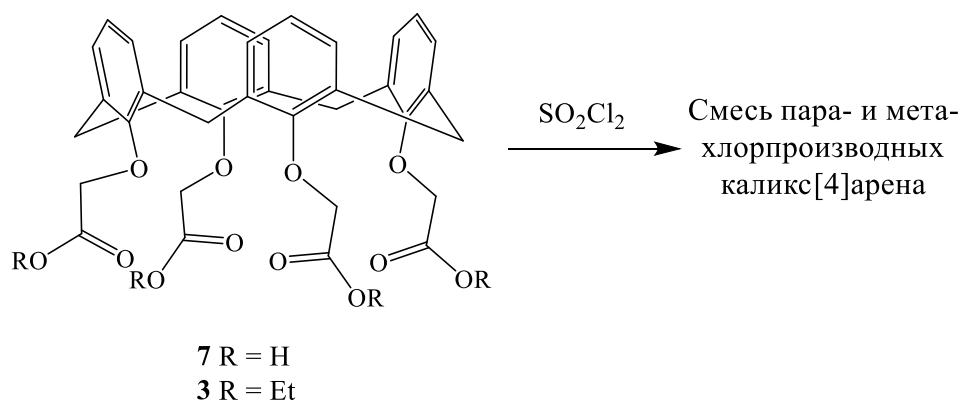


Схема 2.6

Поскольку в данном случае реакция протекала в сухом хлористом метиле, требование водорастворимости исходного каликсарена, необходимое для двух предыдущих методов, не применялось, т.е. возможно использование в качестве исходных веществ производных, замещенных по нижнему ободу алкильными фрагментами, поэтому, мы расширили ряд исследуемых исходных веществ. Однако в тех же условиях взаимодействие *н*-бутил-функционализированных каликсаренов с хлористым сульфурилом приводило к образованию многокомпонентной смеси, как и в случае с карбоксильными производными, что подтвердило несостоятельность хлорирования замещенных по нижнему ободу каликсаренов, поэтому целесообразно рассмотрение второго подхода (см. пункт 2.1), т. е. первостепенное хлорирование немодифицированной молекулы **2**.

С целью изучения влияния наличия заместителя по нижнему ободу каликсарена, функционализацию соединения **2** проводили в описанных выше условиях с 5 эквивалентами хлористого сульфурила в сухом хлористом метиле при 40°C в течение суток (схема 2.7), однако в отличие от предыдущих случаев, удалось выделить индивидуальный продукт **8** с высоким выходом (до 95%).

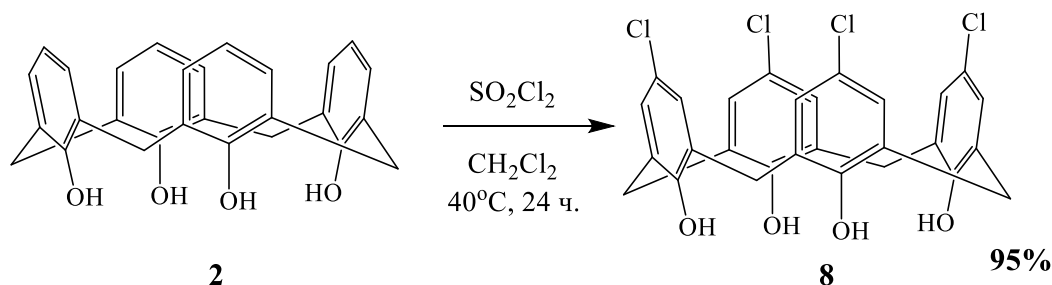


Схема 2.7

Строение полученного соединения подтверждалось данными спектроскопии ЯМР ^1H и масс-спектрометрии. Спектр ЯМР ^1H продукта кардинально отличался от спектра исходного соединения **2** не только сдвигами сигналов в область слабого поля, но и мультиплетностью ароматических протонов. Так, для продукта зарегистрирован синглет при 7,19 м.д. на 8 ароматических протонов, вместо восьмипроtonного дублета в области 7,05 м.д. и триплета при 6,72 м.д. на 4 протона для исходного каликсарена, т.е. можно однозначно утверждать о *пара*-замещении. Протоны мостиковых метиленовых групп проявились в виде одного уширенного синглета при 3,85 м.д. на 8 протонов, что объясняется возможностью конформационных переходов из-за отсутствия заместителей по *эндо*-ободу молекулы, в то время как в исходном соединении **2** мостиковые метиленовые протоны выглядели как два уширенных синглета в области 4,26 и 3,44 м.д.

Один из вариантов определения наличия хлора в молекуле и его количества — это метод масс-спектрометрии. В масс-спектре оценивали соотношение интенсивностей изотопных пиков и пика молекулярного иона $[M]$, $[M+2]$, $[M+4]$, $[M+6]$. Согласно литературным данным [83] если интенсивности сигналов $[M]$, $[M+2]$, $[M+4]$, $[M+6]$ коррелируют между собой как 100:131:64:14, это свидетельствует о наличии четырех атомов хлора в молекуле (табл. 1). Поскольку значения относительной интенсивности изотопных пиков соединения **8** очень

близки к представленным литературным показателям (табл. 1), это подтвердило присутствие именно четырех атомов хлора.

Таблица 1. — Данные масс-спектра соединения **8**

Пик	m/z	Относительная интенсивность, %	
		Полученные данные	Лит. данные, [83]
M	560	100	100
M+2	562	133	131
M+4	564	67,5	63,9
M+6	566	15,5	14,0

Методика хлорирования незамещенного по нижнему ободу каликсарена была расширена на каликс[6,8]арены (схема 2.8). Установлено, что реакция, как и в случае с тетрамером, шла селективно только в *para*-положение, однако выходы с данным случае ниже — 56% и 47% для гекса- и октамеров, соответственно, что может быть связано с наличием большого числа конформаций у данных производных и, как следствие, структурных (стерических) затруднений.

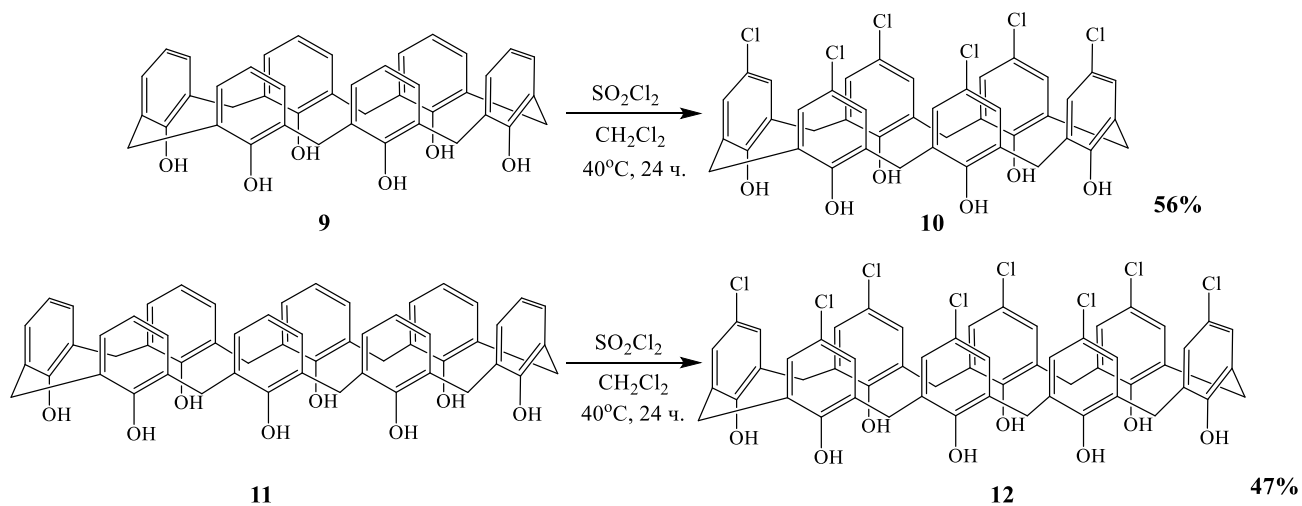


Схема 2.8

Рассматривая механизм реакции, мы предположили, что этот процесс относится к электрофильному замещению, характерному для ароматических соединений, и протекает в две стадии: присоединения хлора с образованием σ -комплекса и последующего отщепления протона (схема 2.9).

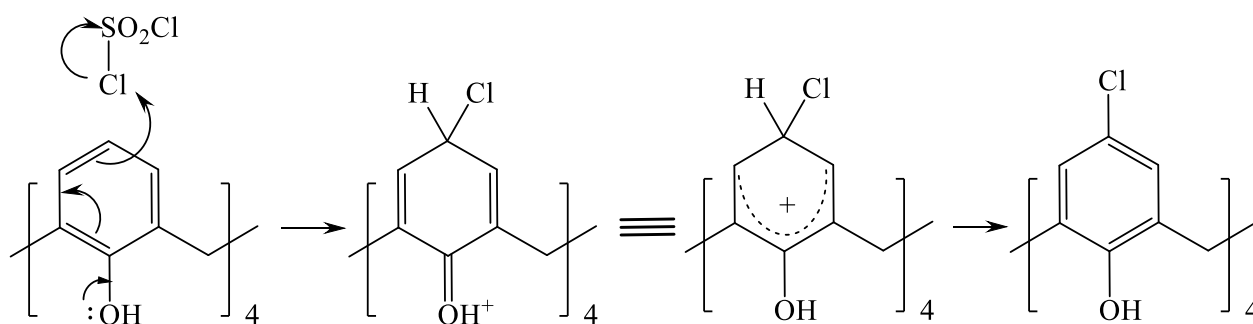


Схема 2.9

С другой стороны, известно, что хлористый сульфурил охотно вступает в реакции по радикальному механизму, но в этом случае необходима инициация процесса. Однако реакционная масса не подвергалась химическому, термическому или фотохимическому инициированию, что усиливает аргументы в пользу того, что реакция протекала не по радикальному, а по предложенному механизму электрофильного замещения. Стоит отметить, что небольшой нагрев реакционной массы до 40 °С не достаточен для инициации радикального замещения, что подтверждается имеющимися в литературе данными, где в случае с хлористым сульфурилом инициация радикальной реакции не происходила при нагревании вплоть до 110 °С [82]. На основании проведенных экспериментов также можно предположить, что наличие незамещенных гидроксильных групп оказывало стабилизирующее воздействие на переходное состояние при протекании реакции хлорирования.

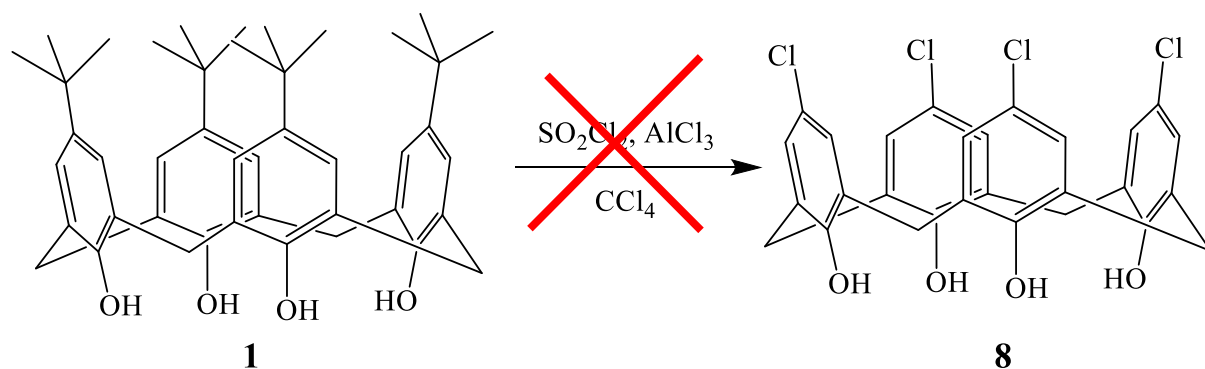
Таким образом, был разработан и оптимизирован метод прямого хлорирования каликс[4,6,8]аренов с использованием хлористого сульфурила, предложен механизм реакции. Установлено, что с незамещенными по нижнему ободу производными **2** реакция протекала с количественным выходом, в то же время она не подошла для прямого замещения *п*-положения в каликсаренах, алкилированных по нижнему ободу.

2.1.4 Реакции *ипсо*-хлорирования

Несмотря на все достоинства методов хлорирования, представленных в главах 2.1.1-2.1.3 у них есть и некоторые недостатки. Все описанные выше методики требовали предварительного снятия *трет*-бутильной группы с каликсаренового

каркаса, т.е. дополнительный синтетический этап с выходом 60-70%. Учитывая, что эффективность процессов хлорирования составляла от 40 до 95%, суммарный выход по двум стадиям получился ориентировочно 24-66%. Для повышения эффективности процесса и сокращения числа синтетических этапов мы опробовали реакции *ipso*-хлорирования. Под *ipso*-хлорированием в данном случае понимается замещение *трет*-бутильной группы на атом хлора. Из литературных источников известно, что отщепление от молекулы каликсарена *трет*-бутильного фрагмента происходит в присутствии кислоты Льюиса — хлорида алюминия [78], в связи с чем изначально проводили реакцию *ipso*-замещения с добавлением безводного AlCl_3 .

В качестве исходного соединения взяли 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетрагидрокаликс[4]арен **1**, т.к. в большинстве проведенных опытов для модифицированных по нижнему ободу молекул наблюдали неселективное хлорирование с образованием неразделимых смесей продуктов частичного замещения в разных стереоизомерных формах. Хлорирующий агент также выбирали исходя из полученных ранее результатов, где хлористый сульфурил показал себя как наиболее селективный и эффективный. Реакцию проводили при кипячении каликсарена **1** с 1 экв AlCl_3 (общеизвестный катализатор, используемый для отщепления от молекулы каликсарена *трет*-бутильного фрагмента) и четырехкратным избытком SO_2Cl_2 в тетрахлорметане в течение 20 ч (схема 2.10). Более жесткие условия (избыток хлорирующего агента и смена растворителя на более высококипящий) обоснованы затрудненным протеканием процесса по сравнению с прямым хлорированием.



В результате исследований выделить целевое соединение **8** не удалось, в ходе синтеза образовывалась смесь продуктов частичного *ипсо*-замещения. На спектре ЯМР ^1H наблюдалось несколько синглетов *трет*-бутильных групп в сильном поле, что позволило говорить о неселективности протекания данной реакции с исходным веществом **1**. Увеличение продолжительности времени выдержки реакционной массы не сдвинуло равновесие процесса в сторону образования тетрахлорированного продукта.

С целью оценки влияния наличия заместителей по нижнему ободу на *ипсо*-замещение *трет*-бутильной группы, в качестве исходного реагента использовались дистально дизамещенные соединения **13a,б**. Стоит отметить, что варьировалась также и длина алкильного фрагмента (метил- и бутил-) для оценки конформационного поведения продуктов. Взаимодействие каликсаренов **13a,б** с 4 экв. хлористого сульфурила в присутствии 1 экв. AlCl_3 при кипячении в течение 20 ч в четыреххлористом углероде позволило выделить индивидуальные продукты **14a** (30%) и **14б** (33%) (схема 2.11).

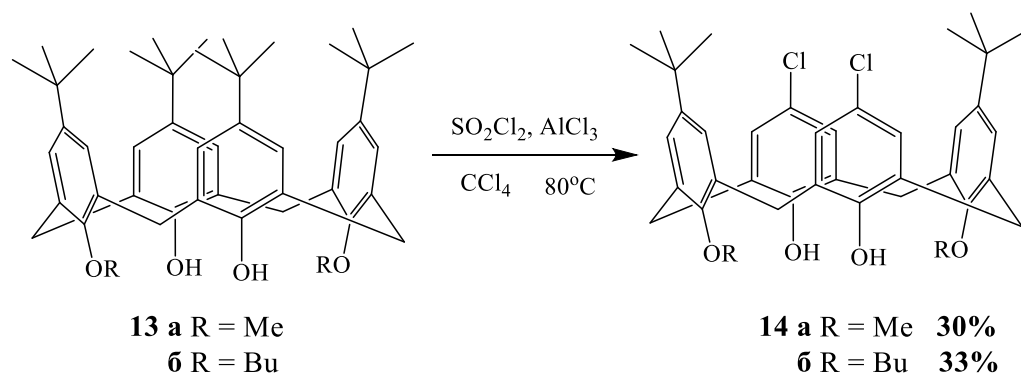
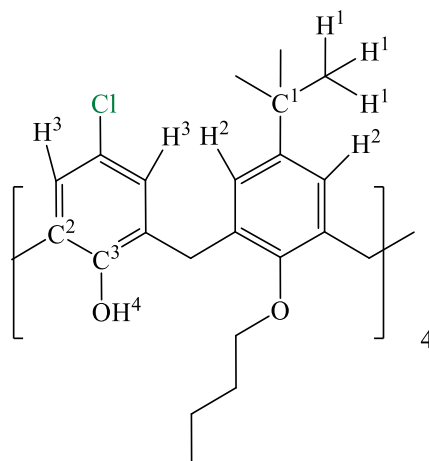


Схема 2.11

Строение полученных соединений подтверждали данными спектроскопии ЯМР ^1H и масс-спектрометрии. Рассматривая основные закономерности на примере соединения **14б**, на спектре ЯМР ^1H в области сильного поля наблюдали исчезновение синглета при 1,01 м.д., характерного для одной пары *трет*-бутильных групп, смещение сигналов ароматических протонов в слабое поле примерно на 0,20 м.д. Также сигнал мостиковых экваториальных протонов сдвинулся в сильное поле на 0,18 м.д., а аксиальных – в слабое на 0,17 м.д. Для них на спектре были зафиксированы дублеты с константой геминального

взаимодействия в 13,2 Гц при 4,11 м.д. и 3,48 м.д. соответственно, что свидетельствовало о зафиксированной стереоизомерной форме *конус*.

Исходя из того, что фенол является более активным субстратом в реакциях замещения, чем О-алкилированный фенол, мы предположили, что реакция протекала в *пара*-положение по отношению к гидроксильной группе (схема 2.12).



146

Схема 2.12

Для установления достоверной структуры соединений **14** одно из них изучили методом гетероядерной корреляционной спектроскопии (HMBC). ^1H - ^{13}C 2D HMBC спектр продукта **146** в системе растворителей DMSO- D_6 + CCl_4 (схема 2.12, рис. 6) позволил выявить следующее:

- 1) Протоны *tert*-бутильной группы **H**¹ при 1.14 м.д. взаимодействуют с четвертичным атомом углерода **C**¹ при 30.99 м.д., который, в свою очередь, имеет кросс-пик с ароматическим протоном **H**² при 7.20 м.д. Соответственно протон **H**³ при 7.26 м.д. относится к ароматическому кольцу, связанному с атомом хлора.
- 2) Также наблюдаются кросс-пики протонов гидроксильной группы **H**⁴ при 8.97 м.д. с атомами углерода **C**² при 130.23 м.д. и **C**³ при 151.48 м.д. При этом было зафиксировано взаимодействие между углеродом **C**₃ и ароматическим протоном **H**³, который находится на *ипсо*-хлорированном фенольном кольце. Таким образом, это подтверждает предположение, что

хлор и гидроксильная группа присоединены к одному ароматическому кольцу.

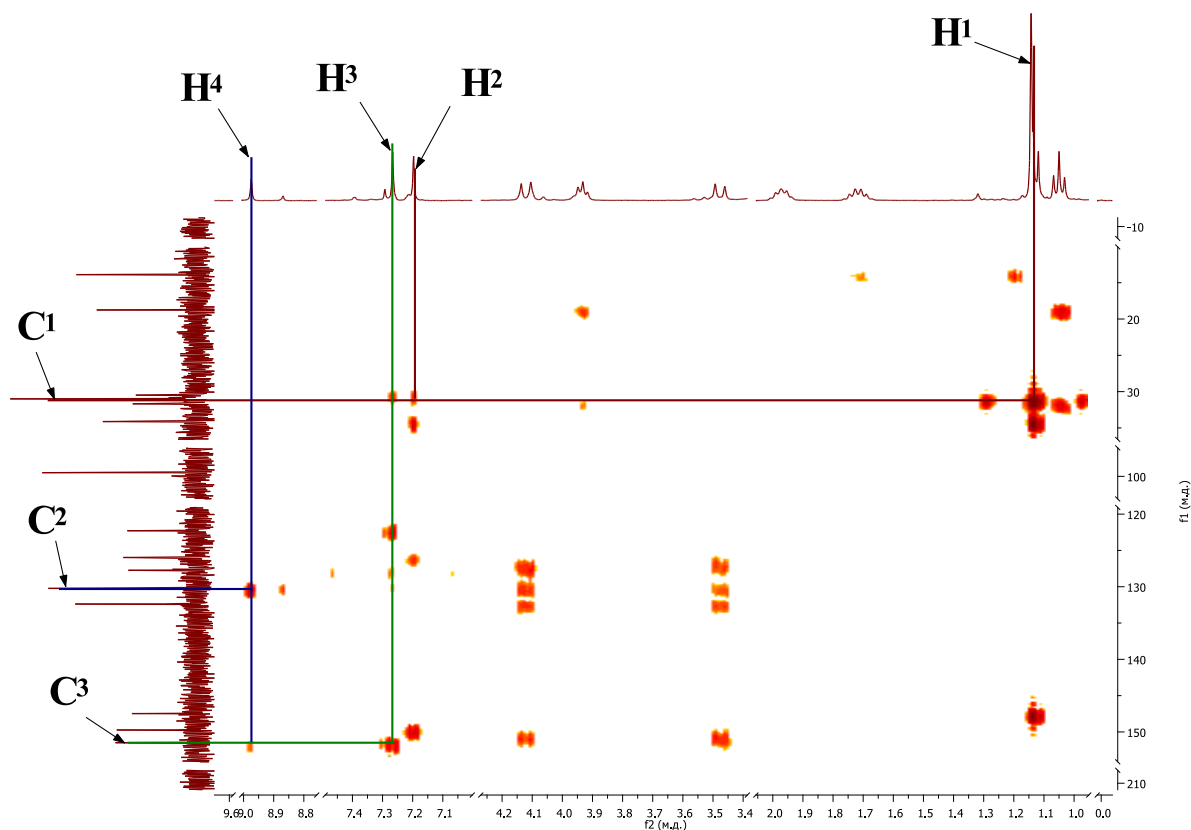


Рис. 6. Двумерный спектр ^1H - ^{13}C НМВС соединения **146**

Количество атомов хлора, как и в предыдущем случае, подтверждали результатами масс-спектрометрии. Согласно теоретическим данным для молекул, имеющих 2 атома хлора, характерны пики молекулярного $[\text{M}]$ и изотопных ионов $[\text{M}+2]$ и $[\text{M}+4]$ с соотношением относительных интенсивностей пиков, приведённым в табл. 2. Аналогичную картину наблюдали в масс-спектрах соединений **14a,б**, что подтверждало присутствие двух атомов хлора в молекуле.

Таблица 2. — Данные масс-спектра соединения **14a**

Пик	m/z	Относительная интенсивность, %	
		Полученные данные	Лит. данные, [83]
M	632 (76,33)	100	100
M+2	634 (52,20)	67,5	65,3
M+4	636 (12,37)	15,7	10,6

С целью оптимизации методики *ипсо*-хлорирования дизамещенных производных **13a,б** в направлении увеличения выхода целевого продукта было изучено влияние других кислот Льюиса, таких как FeCl_3 и PCl_5 . Выбор хлорида железа обусловлен использованием данного соединения в реакциях элиминирования. Пентахлорид фосфора (V) в свою очередь может выполнять двоякую роль: с одной стороны, как кислота Льюиса участвовать в снятии *трет*-бутильной группы, а с другой — выступать в качестве хлорирующего агента.

В тех же условиях, что и в случае хлорида алюминия, в ходе реакций *ипсо*-замещения *трет*-бутильных групп на атом хлора при использовании PCl_5 наблюдалось образование продукта **14б** с 57%-ным выходом (схема 2.13), что почти вдвое выше, чем в присутствии хлорида алюминия; а в случае с FeCl_3 целевой продукт получить не удалось.

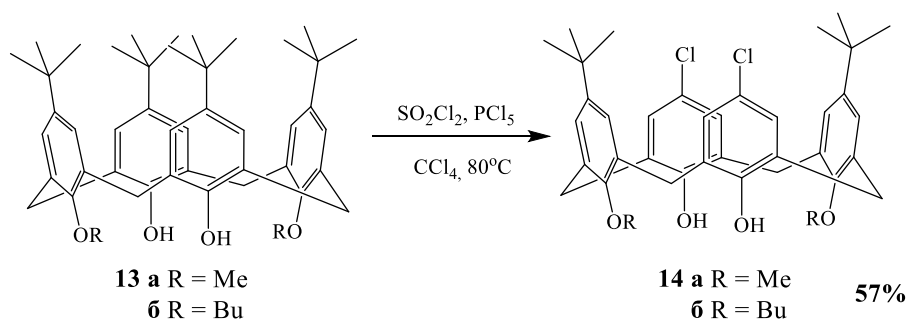


Схема 2.13

Для установления роли пентахлорида фосфора в реакции хлорирования, который как упоминалось выше самостоятельно может выступать хлорирующим агентом, провели дополнительный эксперимент без участия SO_2Cl_2 (схема 2.14).

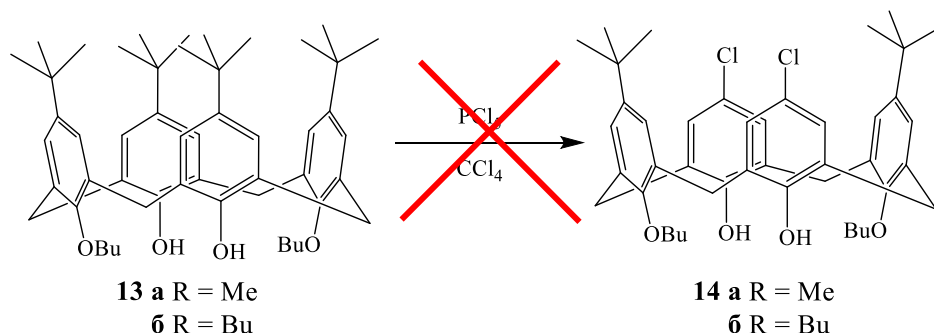


Схема 2.14

Даже через 48 часов кипячения смеси реагентов в четыреххлористом углероде методом тонкослойной хроматографии зафиксировали присутствие в

реакционной массе только исходного каликсарена **13** исходя из чего можно заключить, что PCl_5 в данной реакции лишь катализирует реакцию, но не является источником атомов хлора.

Таким образом, по результатам оптимизации использование хлорида фосфора (V) в тандеме с хлористым сульфурилом наиболее благоприятно для реакции селективного *ипсо*-хлорирования диалкилированных по нижнему ободу каликсаренов, соответственно в последующих исследованиях использовали именно это сочетание агентов.

Для расширения спектра применения методики селективного *ипсо*-хлорирования моно- и триалкилзамещенные производные каликсарена **13в-г** также выступали в качестве исходных реагентов. Процесс проводили при кипячении в тетрахлорметане с пентахлоридом фосфора и хлористым сульфурилом (схема 2.15). Однако в этих случаях реакция протекала не избирательно, выделить индивидуальные продукты **14в-г** не удалось, вероятно, из-за несимметричности молекулы каликсарена и влияния стерических факторов. В то же время дизамещенный каликсарен стабилизирован водородными связями между гидроксо-группами, а в моно-производных нет такого взаимодействия, поэтому фенольное кольцо больше подвержено вращению, что затрудняет атаку.

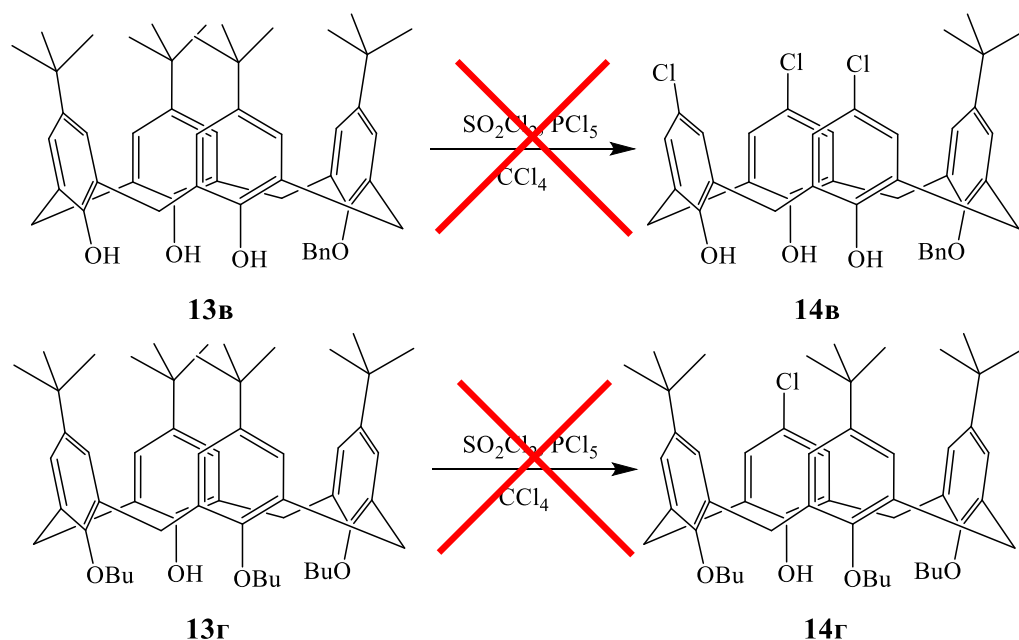


Схема 2.15

Можно утверждать, что процесс протекал селективно и с хорошим выходом только в том случае, когда в качестве исходного соединения выступали дизамещенные производные.

В ходе дальнейших исследований нами был обнаружен интересный факт: при неоднократных попытках воспроизведения данной реакции (примерно через год после первичной разработки и оптимизации) индивидуальный продукт *ипсо*-замещения **14** получить не удалось, даже при увеличении времени выдержки реакционной массы до 12 суток. Предположительно, причиной этого стало использование другого пентахлорида фосфора, произведенного в 2016 году (реакция 1, см. табл. 3). На спектре ЯМР ^1H продукта наблюдали массив перекрывающихся сигналов, принадлежащих модификациям каликс[4]арена с различной степенью замещения хлором, что делало невозможным выявить индивидуальные соединения. Разделение полученных продуктов методом колоночной хроматографии также не представлялось возможным из-за близких значений R_f этих соединений. Интересно, что желаемое производное **14б** было получено с выходом 74% в реакции с пентахлоридом 2013-го года производства (реакция 2, см. табл. 3). В результате чего стало очевидным влияние качества PCl_5 на ход протекания процесса, и мы попытались установить зависимость между свойствами и составом исходных веществ и продуктом реакции *ипсо*-хлорирования, а также повторно оптимизировать процесс. Мы предположили, что свой вклад в образование целевого продукта вносили продукты гидролиза пентахлорида фосфора, такие как фосфорил хлорид, соляная и фосфорная кислоты. На пути к достижению цели варьировали состав хлорирующей смеси и условия экспериментов. Был проведён ряд опытов, результаты которых представлены в таблице 3.

Таблица 3. — *Ипсо*-хлорирование каликс[4]арена **13б** в различных условиях

№	Хлорирующая смесь**	Время реакции	Условия реакции	Результат	Выход соединения 14б , %
1	SO_2Cl_2 (4 экв.), PCl_5^2 (1 экв.)	12 дней	80°C	Смесь продуктов	-
2	SO_2Cl_2 (4 экв.), PCl_5^1 (1 экв.)	3 дня	80°C	Соединение 14б	73,8

Продолжение таблицы 3

3	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), PCl ₅ ² (1 экв.)	3 дня	80°C	Смесь продуктов	-
4	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), PCl ₅ ³ (1 экв.)	3 дня	80°C	Смесь продуктов	-
5	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), PCl ₅ ³ (1 экв.)	1 день	-7,5°C	Смесь продуктов	-
6	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), POCl ₃ (1 экв.)	21 день	80°C	Соединение 146	50,2
7	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), HCl (кат. количество)	21 день	80°C	Смесь продуктов	-
8	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), POCl ₃ (1 экв.), HCl (кат. количество)	21 день	80°C	Соединение 146 с примесями	12,3
9	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), PCl ₅ ³ (1 экв.), CH ₃ COOH (ледяная, 1 экв.)	5 дней	80°C	Соединение 146	52,0
10	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), POCl ₃ (1 экв.), CH ₃ COOH (ледяная, 1 экв.)	2 дня	80°C	Соединение 146	63,8
11	PCl ₅ ³ (1 экв.), CH ₃ COOH (ледяная, 1 экв.)	4 дня	80°C	Исходное соединение 136	-
12	PCl ₅ ¹ (1 экв.)	12 дней	80°C	Исходное соединение 136	-
13	SO ₂ Cl ₂ (4 экв.), CH ₃ COOH (ледяная, 1 экв.)	2 дня	80°C	Соединение 146 с примесями	20,8
14	POCl ₃ (1 экв.), CH ₃ COOH (ледяная, 1 экв.)	2 дня	80°C	Исходное соединение 136	-
15	POCl ₃ (1 экв.),	2 дня	80°C	Исходное соединение 136	-

* Во всех реакциях растворителем выступал сухой CCl₄. ** PCl₅¹ – год производства 2013, PCl₅² – год производства 2016, PCl₅³ – год производства 2019.

Для анализа влияния качества пентахлорида фосфора на успешность протекания реакции, параллельно были проведены три эксперимента по отработанной ранее методике с увеличением времени выдержки реакционной массы с 20 часов до 3 дней для повышения выхода целевого продукта (реакции 2-4, см. табл. 3). Единственное отличие заключалось в годе производства использованного пятихлористого фосфора: PCl₅¹ (2013 г.), PCl₅² (2016 г.) и PCl₅³ (2019 г.) для реакций 2, 3 и 4 соответственно. Образование желаемого продукта ди-*инсо*-замещения **146** наблюдалось только в реакции 2, что было установлено методом тонкослойной хроматографии и подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H. При анализе спектров ЯМР ¹H продуктов реакций 3 и 4 обнаружили наличие смеси производных каликс[4]арена с различной степенью замещения, аналогично ранее описанной ситуации для реакции 1, и предположили,

пентахлорид фосфора с более поздней датой производства в комбинации с сульфурил хлоридом приводил к формированию агрессивной среды, и процесс хлорирования шел не селективно. Однако даже при понижении температуры реакционной массы до $-7,5^{\circ}\text{C}$ (реакция 5, см. табл. 3), чтобы уменьшить активность протекающих процессов, уже по истечении одного дня методом ТСХ наблюдали в реакционной массе смесь продуктов неселективного замещения, соответственно результат был аналогичным процессу 4.

Поскольку реакция протекала успешно только при использовании PCl_5 ¹, который, вероятно, подвергся гидролизу, подробно рассматривали влияние продуктов распада на протекание эксперимента. Хорошо известно, что в присутствии воды пентахлорид фосфора разлагается на соляную кислоту и фосфорил хлорид, который в свою очередь может быть превращен дальнейшим взаимодействием с водой в фосфорную кислоту.



В ходе работы проверяли различные комбинации состава хлорирующей смеси (реакции 6-8, см. табл. 3). При замене PCl_5 на POCl_3 (реакция 6, см. табл. 3) получен желаемый продукт **146** с выходом около 50%, но этот результат достигался за существенно более длительное время протекания реакции около 21 дня. Поскольку фосфорил хлорид также способен гидролизаться, мы предположили, что наличие протонов в реакционной массе влияло на ход протекания реакции. Для проверки данной гипотезы осуществили эксперименты 7 и 8. С целью сравнения результатов опытов, время процесса сохранили то же, как и в предыдущем случае 6, а именно 21 день. Реакция 7 проводилась без фосфорсодержащих агентов в присутствии HCl , как более подходящего донора протонов нежели ортофосфорная кислота. Однако 5,17-дихлор-11,23-ди-*трет*-бутил-25,27-дибутоксид-26,28-дигидроксикаликс[4]арен **146** получен не был. На спектре ЯМР ^1H также как и в предыдущих случаях наблюдалось множество накладывающихся сигналов каликс[4]аренов с различной степенью замещения, поэтому мы предположили, что присутствие PCl_5 или POCl_3 в реакционной массе необходимо для успешного протекания реакции. В эксперименте 8 помимо сульфурил хлорида участвовали

хлористый фосфорил и соляная кислота. По окончании реакции получили продукт **146**, однако, выход его составил всего 12%. Предположительно это вызвано тем, что водный раствор HCl не только не смешивался с реакционной массой, но и вызывал разложение хлористого сульфурила, что привело к низкой конверсии.

Для гомогенизации реакционной массы, в опытах 9 и 10 вместо водного раствора соляной кислоты использовали ледяную уксусную кислоту, что в обоих случаях привело к образованию дихлорзамещенного продукта **146** с выходами 52 и 64% соответственно. Интересно что добавление CH_3COOH к комбинации агентов: хлористый сульфурил – наиболее свежий пентахлорид фосфора (PCl_5) изменили результат реакции на прямо противоположный – от неразделимой смеси нескольких веществ к индивидуальному продукту с хорошим выходом. Так, наше предположение о необходимости присутствия в реакционной массе кислотного протона подтвердилось экспериментально.

В дальнейших экспериментах изучали другие вариации состава хлорирующей смеси, в большинстве своем выражающиеся в отсутствии одного из компонентов (реакции 11-15, см. табл. 3). Необходимость присутствия хлористого сульфурила доказали опытами 11, 12, 14, 15, где протекание реакции не наблюдалось и выделили исходное вещество. В случае 13 в отсутствии хлоридов фосфора *ипсо*-замещенный каликсарен **146** образовался, однако с посредственным выходом и большим количеством примесей, из чего сделали вывод, что наличие PCl_5 или POCl_3 повышает селективность и эффективность процесса.

На основании экспериментальных данных установили, что для продуктивного *ипсо*-хлорирования каликс[4]аренов необходимо наличие в хлорирующей смеси хлористого сульфурила и источника кислотных протонов. Присутствие хлоридов фосфора, POCl_3 в особенности, увеличивало скорость протекания процесса и способствовало повышению выхода конечного продукта.

Таким образом, суммарный выход при получении хлорокаликсаренов может быть повышен использованием реакций *ипсо*-хлорирования.

2.1.5 Реакции алкилирования хлорокаликсаренов

Как уже упоминалось, для проведения последующих экспериментов по оценке рецепторных свойств синтезированных молекул, необходима их высокая растворимость в галогенсодержащих сольвентах (CHCl_3 , CH_2Cl_2), что достигается за счет функционализации нижнего обода синтезированных хлорокаликсаренов. Наиболее подходящий для дальнейших исследований вариант — это полностью замещенный индивидуальный продукт в одной из стереоизомерных форм. Согласно литературными источниками, степень замещения каликсарена и его конформация напрямую определяются темплатным эффектом выбранного основания. Так, ионы натрия способствуют получению тетраалкилированных продуктов в конформации *конус* [84], цезия приводят к образованию аналогов в стереоизомерной форме 1,3-альтернат [85], а присутствие катионов калия — к формированию *частичного конуса*. Также калий используют для синтеза дифункционализированного продукта, а для достижения селективной модификации трех гидроксильных групп применяют, как правило, соединения бария [86].

В нашем же случае при взаимодействии исходного хлорокаликсарена **8** с высокореакционноспособным алкилирующим агентом — йодистым бутилом, в присутствии сильного основания — гидрида натрия в диметилформамида при 100°C в течение 1 дня наблюдали образование двух стереоизомерных форм тетразамещенного продукта *конус* **16a** и *частичный конус* **17a** в соотношении 1:2 (схема 2.16), что не типично для классических реакций алкилирования каликс[4]аренов, т.к. гидрид натрия наиболее специфичен для получения полностью функционализированного по нижнему ободу продукта обладающего типом симметрии C_{4v} [84]. Стоит отметить, что введение метильных заместителей обычно не вызывает стерических затруднений и позволяет свободное вращение фенольных юнитов вдоль мостиков каликсарена [87], однако и в этом случае также обнаружилась смесь конформеров, зафиксированных в стереоизомерных формах *конус* **16b** и *частичный конус* **17b**, что может объясняться стабилизацией за счет галогенных связей. Интересно, что лишь для тетрабутилзамещенных производных смесь изомеров удалось разделить методом дробной кристаллизации из этанола,

что дало возможность дополнительно подтвердить и охарактеризовать структуру индивидуальных стереоизомерных форм.

Интересно, что в тех же условиях (NaH, ДМФА), но при замене реагента, вступающего в реакцию, на ацетилхлорид наблюдали образование индивидуального тетраацелированного продукта **18** в конформации *частичный конус*, что также противоречило ожиданиям, основанным на знании о темплатном эффекте.

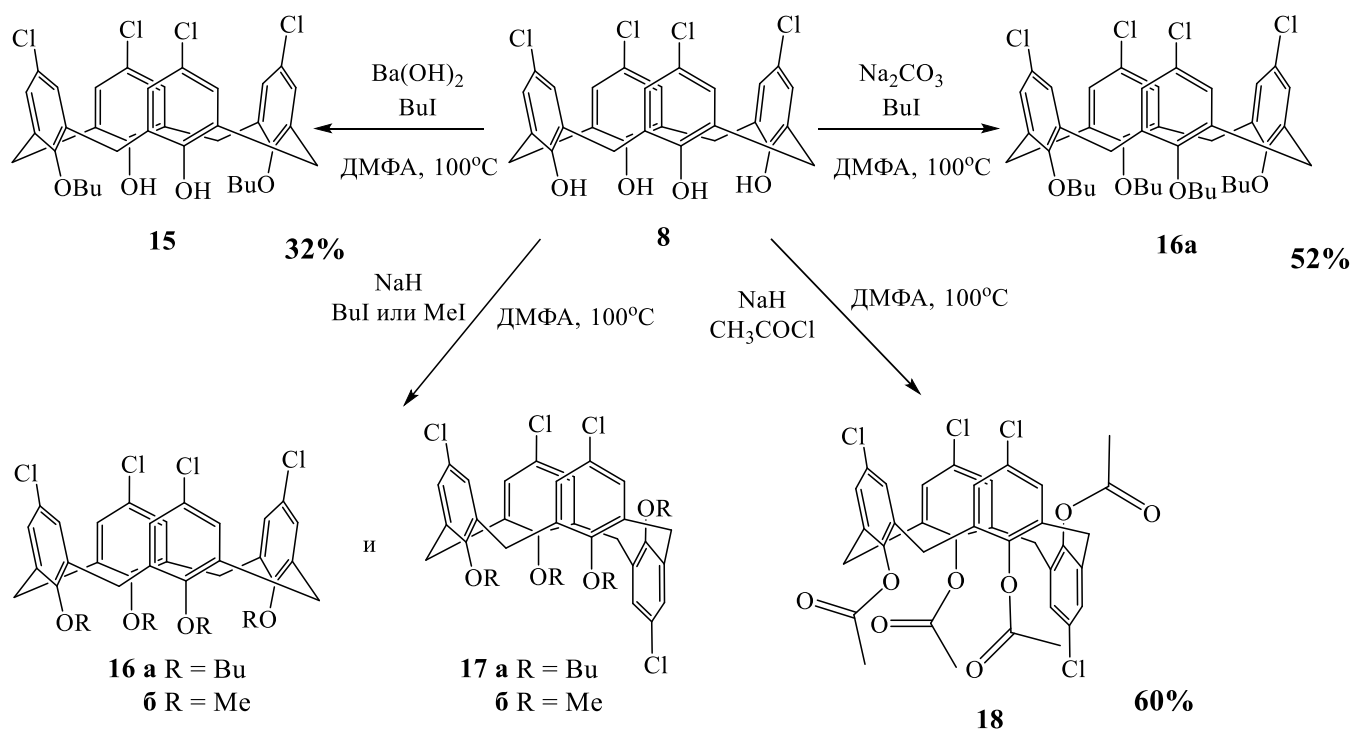


Схема 2.16

В присутствии карбоната калия с избытком другого алкилирующего агента — этилхлорацетата в абсолютном ацетонитриле при температуре кипения растворителя в течение 3 дней также получили неразделимую методами колоночной хроматографии (ввиду низкой разницы в R_f) смесь продуктов тетразамещения в стереоизомерных формах *конус* и *частичный конус* (схема 2.17), с преобладанием второго конформера (соотношение 1:4), что установили на основании соотношения интегральной интенсивности сигналов изомеров в спектре ЯМР ^1H .

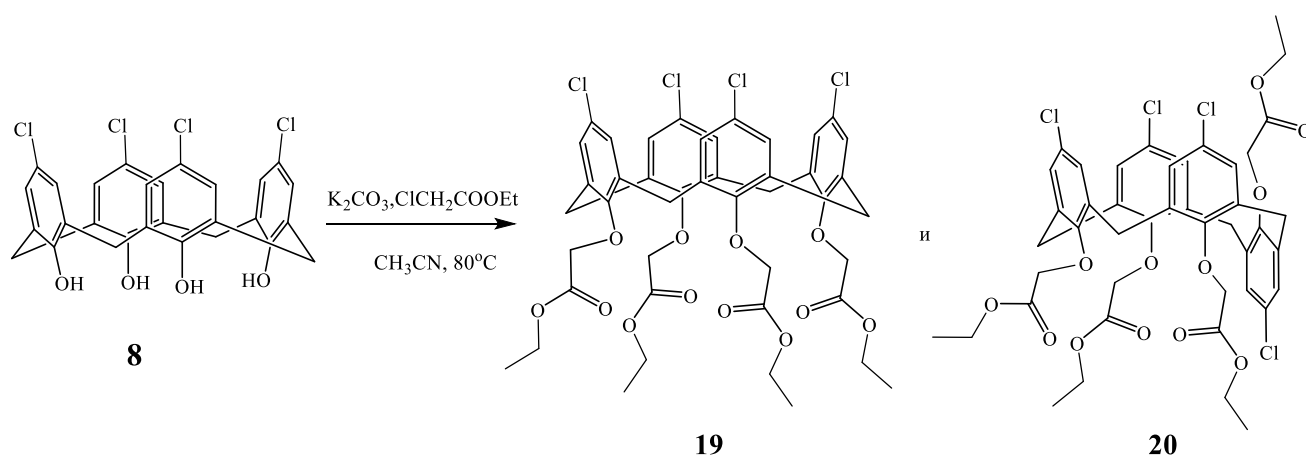


Схема 2.17

В спектре ЯМР ^1H наблюдалось две группы сигналов, что доказывало наличие изомерных структур. Как правило, сигналы каликсарена в конформации *конус* для всех четырех фенольных колец являются эквивалентными, в то время как для *частичного конуса* наблюдается три набора сигналов. Так, для соединения **20** в несимметричной стереоизомерной форме в области ароматических протонов присутствовали синглет при 7,53 м.д., интегрируемый на 2 протона, дублеты с КССВ 2,5 Гц при 7,13 и 6,30 м.д. на 2 протона каждый и синглет при 7,07 м.д. с интегральной интенсивностью равной 2, в то время как для *конуса* ароматические протоны проявлялись в виде одного синглета на 8 протонов в области 6,68 м.д. Соответствующее разделение присутствовало и на остальных участках спектра (рис. 7).

Исходя из результата реакции, мы предположили, что присутствие атомов хлора в сочетании со сложноэфирной группой оказывало влияние на стабилизацию конформаций.

В ходе оптимизации методики на основе вышеприведенных литературных данных, более подробно было рассмотрено влияние природы основания на продукты замещения. Результаты представлены в таблице 4.

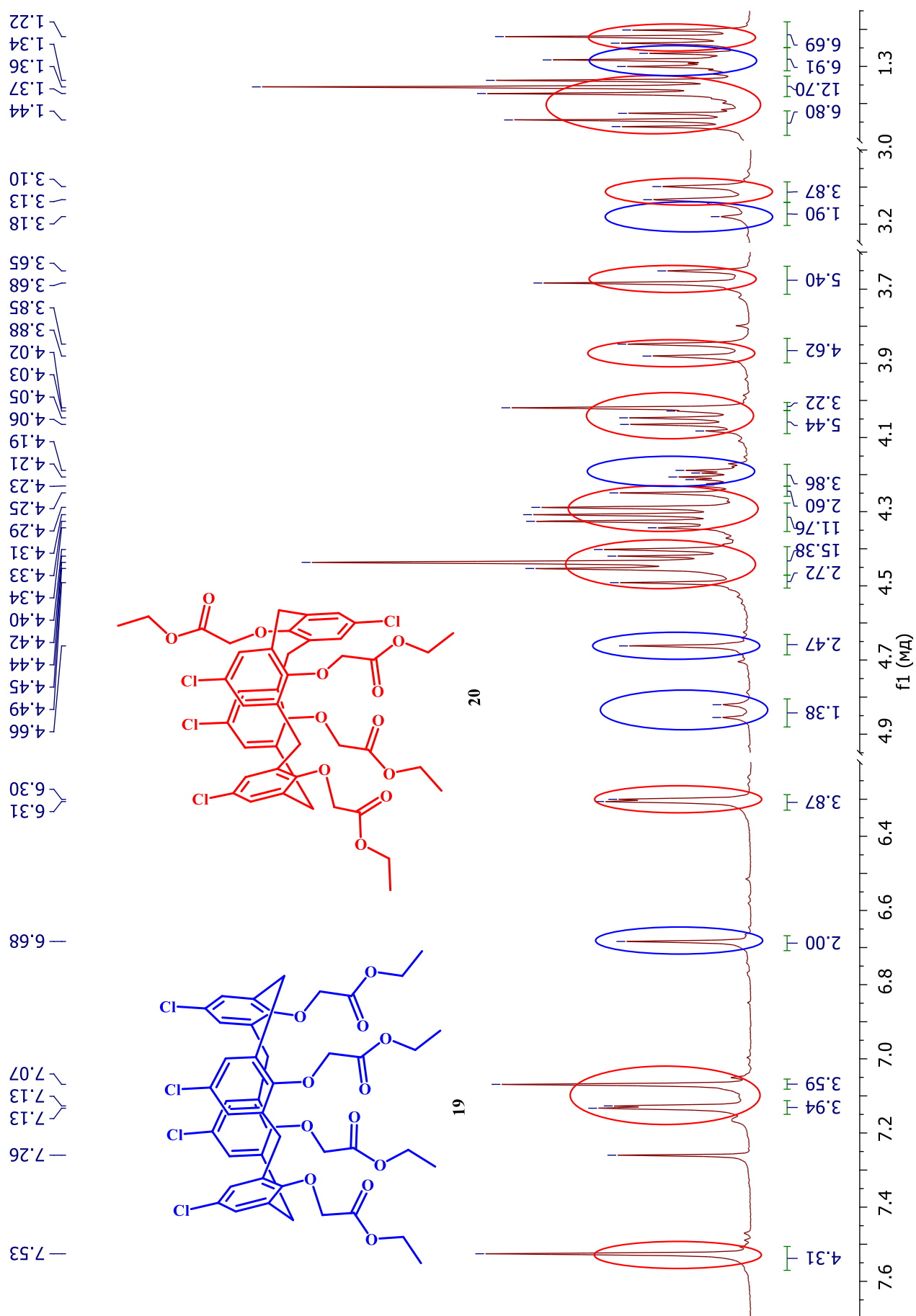


Рис. 7. Спектр ЯМР ^1H смеси соединений **19** и **20** в CDCl_3

Таблица 4. — Основные условия и продукты реакций алкилирования хлорокаликсарена **8**

№	Основание	Алкилирующий агент	Продукт
1	K ₂ CO ₃	ClCH ₂ COOEt	Смесь 19 и 20 (1:4)
2	NaH	BuI	Смесь 16a и 17a (1:2)
3	NaH	MeI	Смесь 16b и 17b (1:2)
4	NaH	CH ₃ COCl	Соединение 18
5	Ba(OH) ₂	BuI	Соединение 15
6	Na ₂ CO ₃	BuI	Соединение 16a

Так во всех экспериментах полученные продукты не соответствовали ожидаемым на основе анализа литературных данных, отличались не только стереоизомерные формы, но и степень замещения. В большинстве случаев образовывалась смесь конформеров *конус* и *частичный конус* с преобладанием последнего. Только в случае использования в качестве основания карбоната натрия удалось выделить желаемый индивидуальный тетра-О-алкилированный продукт, обладающий типом молекулярной симметрии C_{4v}.

Подобное явление несоответствия ожидаемого темплатного эффекта уже встречалось ранее при алкилировании классических *n*-*трет*-бутилзамещенных каликс[4]аренов [87], однако причины такого поведения не были однозначно установлены. В нашем случае это может быть связано с тем, что атомы хлора в *пара*-положении по верхнему ободу участвовали в координации с катионами металлов, вызывая образование различных конформеров.

Для не полностью замещенных по нижнему ободу молекул, а именно дибутил-функционализированных каликс[4]аренов проводили дополнительные реакции алкилирования с использованием додецильных фрагментов т.к. введение длинных алкильных цепочек перспективно для создания амфифильных ионофоров. Реакцию выдерживали около 2 недель в сухом диметилформамиде при 60°C в присутствии избытка гидрида натрия с 1-бромододеканом в качестве алкилирующего агента (схема 2.18).

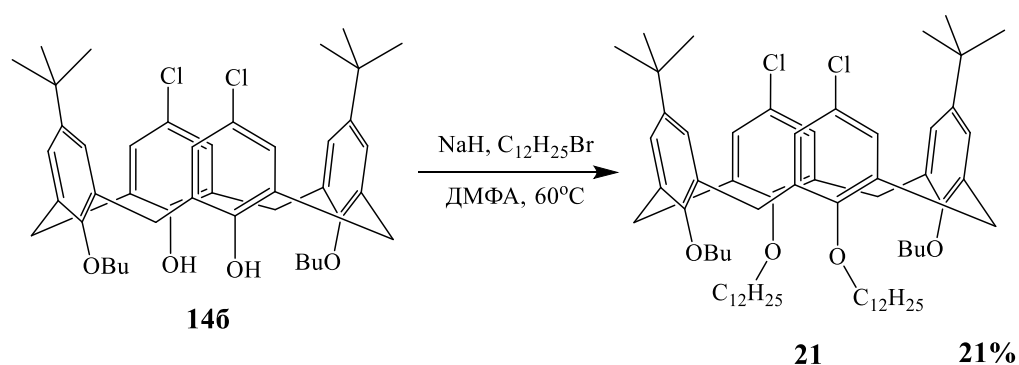


Схема 2.18

В результате получили индивидуальное вещество **21** с выходом 21%, что, равно как и длительное время протекания реакции, можно объяснить низкой конверсией.

Таким образом, в данной части диссертационной работы были разработаны 2 подхода к прямому введению атома хлора в *n*-положение каликсаренового каркаса с помощью хлористого сульфурила и путем *ипсо*-хлорирования в присутствии кислоты Льюиса, а также изучено поведение хлорпроизводных в реакциях алкилирования. Нароботан ряд соединений для последующих исследований их рецепторных свойств.

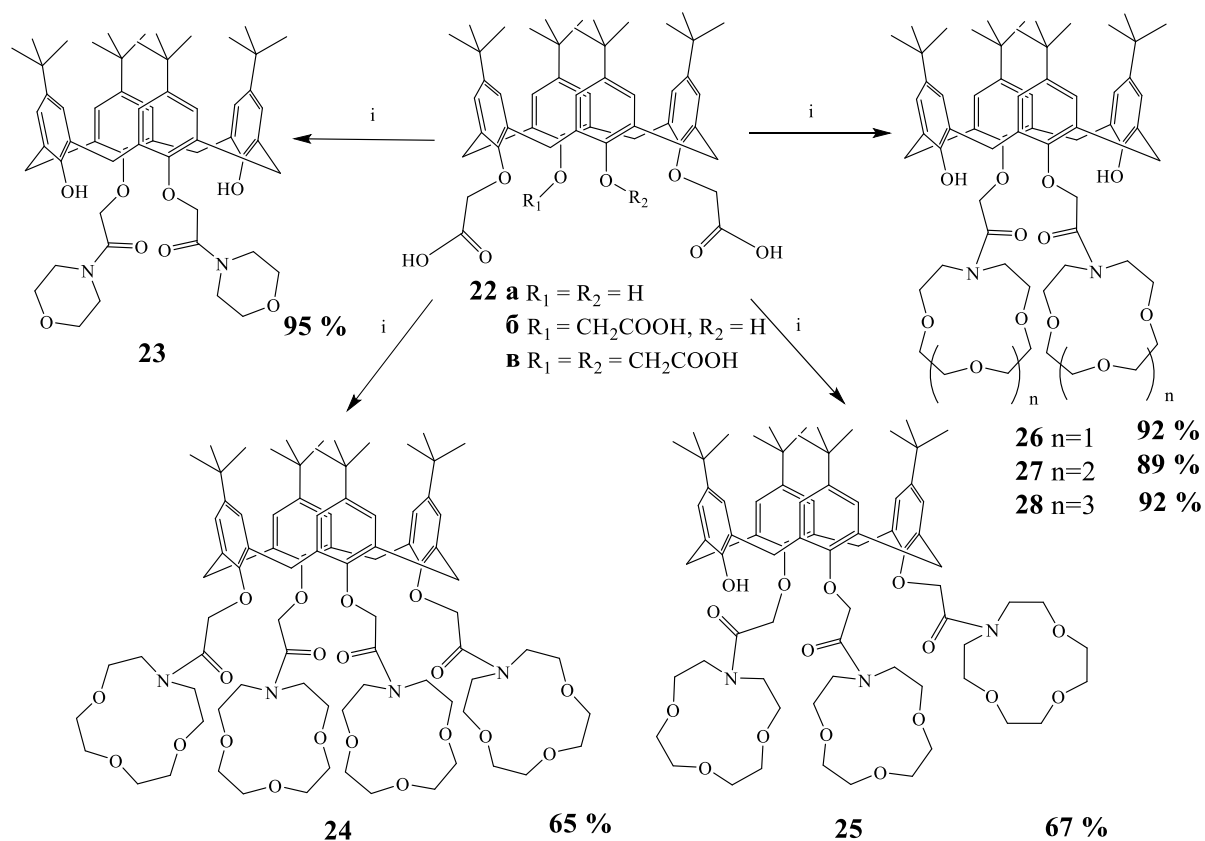
2.2 Синтез каликс[4]аренов, функционализированных остатками азакраун-эфиров

Производные каликсаренов с (аза)краун-эфирными фрагментами широко известны в литературе как эффективные комплексообразователи [88], поэтому в целях проведения сравнительного анализа рецепторных свойств в противовес малоизученным хлорокаликсаренам мы исследовали макроциклы, функционализированные азакраунами.

На основе литературной методики [89] синтезировали ряд каликсарен-краунэфиров реакциями щелочного гидролиза соответствующих сложноэфирных производных с последующим амидированием полученных карбоновых кислот **23** карбодиимидным способом (схема 2.19). Для получения активных интермедиатов к исходной кислоте добавляли *N,N'*-дициклогексилкарбодимид, 1-гидроксибензотриазол выступал в качестве катализатора для увеличения скорости реакции и повышения выхода конечного продукта. Процесс протекал в хлороформе

в течение 10-15 часов при комнатной температуре. Выход целевых продуктов составил от 65 до 95%.

При сопоставлении спектров ЯМР ^1H дизамещенного продукта, содержащего морфолиновые фрагменты **23** со спектром исходной дикислоты **22a** наблюдали смещение синглетов ароматических протонов в сильное поле на 0,03-0,32 м.д., при этом химический сдвиг сигнала метиленовой группы, связанной с карбонильным углеродом, остался практически неизменным. Для дублетов мостиковых протонов фиксировали смещение на 0,14 м.д. в слабое поле в случае аксиальных и на 0,16 м.д. в сильное поле для экваториальных. Наиболее характеристичным является возникновение нового (по сравнению со спектром исходного соединения) мультиплета на 16 протонов в области 3,82-3,71 м.д., принадлежащего протонам морфолинового цикла. Аналогичная тенденция наблюдалась при сравнении спектров исходных молекул и синтезированных ди- и тетра-производных. Также на основании спектральных данных можно утверждать, что полученные азакраун-каликсарены сохраняли конформацию *конус*.



i: дициклогексилкарбодиимид, гидроксibenзотриазол, азакраун-эфир, CH_2Cl_2 -ТГФ, к.т., 24 ч.

Схема 2.19

Что касается тризамещенной молекулы **25** рутинные методы (ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрия) не позволили однозначно установить стереоизомерную форму: *конус* или *частичный конус*. Конформацию *1,3-альтернат* не рассматривали на основании мультиплетности сигналов мостиковых метиленовых групп: в спектре соединения **25** наблюдали 4 дублета в районе от 5,01 м.д. до 3,14 м.д., в то время для *1,3-альтерната* характерны 2 синглета. Ранее группой Х. Мендозы было эмпирически установлено правило, определяющее конформацию каликсарена исходя из значений химических сдвигов мостиковых углеродов в спектре ЯМР ^{13}C [90]: значения 30–31 м.д. для формы *конус* и 37–40 м.д. для формы *1,3-альтернат*. Однако в нашем случае это не дало информации о форме макроцикла, поскольку химические сдвиги указанных атомов углерода принимали промежуточные значения (33.4 и 32.3 м.д.). Для решения данного вопроса проводили двумерный ЯМР NOESY эксперимент. При этом наблюдалось взаимодействие протонов двух соседних ароматических колец (схема 2.20, синий цвет) и отсутствие кросс-пиков протонов ароматического кольца с азакраун-эфирным фрагментом (схема 2.20, красный цвет), который бы свидетельствовал о их близком расположении и, следовательно, конформации *частичный конус*.

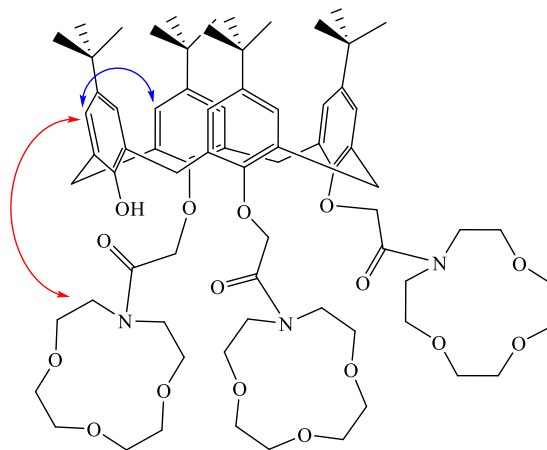


Схема 2.20

Однако это не позволило однозначно приписать исследованной молекуле стереоизомерную форму *конус*, поскольку отсутствие взаимодействия может быть связано с рядом различных факторов в данном типе эксперимента. Вероятнее всего конформация для молекулы **25** имеет промежуточное положение, например,

уплощенный конус, что затрудняет ее идентификацию. Для однозначного установления необходимо исследование методом рентгеноструктурного анализа, однако на данный момент времени вырастить кристаллы соединения **25** пока не удалось.

Таким образом, с хорошими выходами получен ряд каликс[4]аренов, функционализированных азакраун-эфирными фрагментами по нижнему ободу для последующих исследований их комплексообразующих свойств.

2.3 Изучение каликсареновых лигандов как агентов для жидкофазной экстракции

Жидкофазная экстракция хорошо известна как метод анализа комплексообразующих свойств макроциклов по отношению к катионам металлов. Она также широко применяется в сравнительном анализе поведения лигандов в параллель с транспортными экспериментами. Столь обширное распространение объясняется простотой выполнения экспериментов по пикратной методике и точностью получаемых результатов.

2.3.1. Изучение экстракционных свойств *n*-хлорокаликс[4]аренов

Первичную оценку связывающей способности производили методом пикратной экстракции по отношению к ряду из 19 металлов различной природы (рис. 8).

Общей тенденцией всех проведенных экспериментов для хлорокаликсаренов стала довольно низкая степень связывания (не выше 15%), поэтому все закономерности «структура-свойства» устанавливали на основе опытов с эффективностью экстракции более 5%.

Для всех исследованных молекул зафиксировано связывание от 6 до 13% по отношению к катионам хрома (III), что предположительно вызвано координацией с атомами хлора по верхнему ободу. Наилучшие результаты продемонстрировали дихлорзамещенные производные **146** и **21**. Молекула **146** с двумя незамещенными гидроксильными группами в *пара*-положении к атомам хлора показала повышенную эффективность связывания (по сравнению с остальными примерами) по отношению к некоторым щелочным и щелочно-земельным металлам (K^+ , Rb^+ ,

Ba^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+}), в особенности к Na^+ около 8%. В свою очередь каликс[4]арен, функционализированный длинноцепными алкильными фрагментами **21** также проявил сродство к катионам Ba^{2+} , Sr^{2+} и катиону рубидия. Отдельно для производного **21** стоит отметить связывание катиона свинца (5,4%), а также наивысшую среди других экспериментов величину извлечения в случае Cr^{3+} (13%). Наличие длинных гидрофобных заместителей в данном соединении вызывало стабилизацию ориентации молекул на поверхности раздела фаз, что благоприятно влияло на экстракцию.

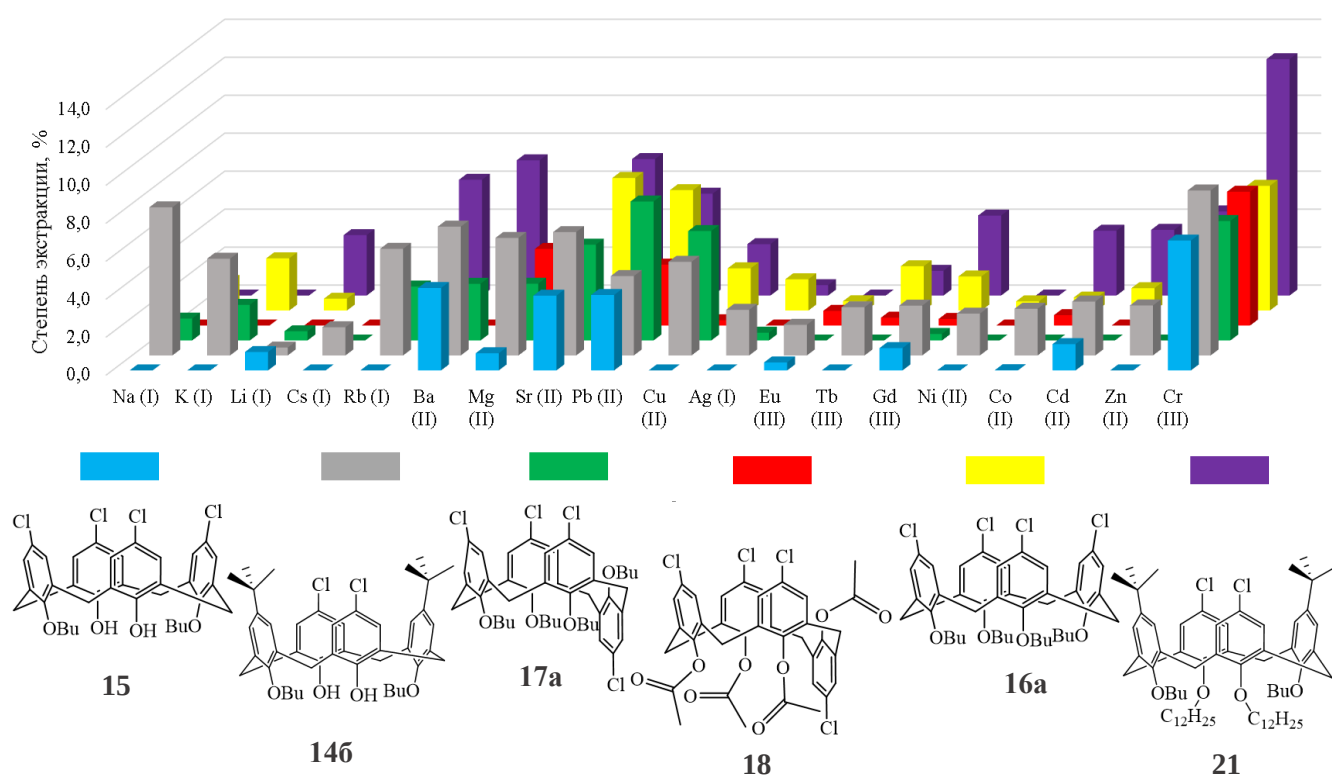


Рис. 8 Степень экстракции металлов хлорпроизводными каликсаренов

Стоит отметить, что молекула **15**, замещенная по нижнему ободу двумя бутильными остатками, аналогично соединению **146**, но содержащая не 2, а 4 атома хлора по верхнему ободу, не эффективно проявила себя в роли переносчика, т.е. введение дополнительных атомов хлора не способствовало переходу соли в органическую фазу.

Далее мы проанализировали влияние заместителей по нижнему ободу лиганда на экстракционные процессы. Для тетрабутилзамещенных каликс[4]аренов, содержащих 4 атома хлора по верхнему ободу, в стереоизомерных

формах конус **16a** и частичный конус **17a** наблюдали сопоставимые значения степени экстракции катионов стронция и свинца. Такое сходство вероятно объяснялось конформационным равновесием в растворе за счет вращения ароматических колец вдоль метиленовых мостиков.

Для повышения степени извлечения мы вводили ацильные фрагменты по нижнему ободу каликс[4]арена в качестве дополнительных центров координации. Однако это не оказало положительного влияния на процесс связывания, степень экстракции была низкой для всех исследованных металлов.

Установлено, что все изученные хлорсодержащие производные, обладали сродством к катионам хрома (III), дихлор-функционализированные каликсарены склонны к экстракции щелочных и щелочноземельных металлов, в то время как тетразамещенные по верхнему ободу производные селективны к Sr^{2+} и Pb^{2+} . Способность к извлечению катионов металлов для каликсаренов в разных стереоизомерных формах имеет очень близкие значения. Введение по нижнему ободу алкильных заместителей способствовало улучшению экстракционных свойств, в отличие от замещения ацильными фрагментами, в силу их акцепторного влияния на ароматическое кольцо. Наибольшую эффективность для процессов жидкофазной экстракции представляет собой введение длинноцепных алкильных заместителей, которые ориентируют каликсарен на поверхности раздела фаз, чтобы он был предрасположен к комплексообразованию.

Таким образом, по результатам эксперимента по жидкофазной экстракции, для хлорокаликс[4]аренов были установлены относительно низкие значения степени извлечения. Следует отметить, что отсутствие сильного связывания является предпочтительным для экспериментов по мембранному транспорту, поскольку в обратном случае может быть затруднено высвобождение транспортируемого катиона в принимающую фазу.

2.3.2. Изучение экстракционных свойств азакраун-эфирных производных каликс[4]аренов

Предварительный анализ рецепторных свойств краун-эфирных ионофоров также проводили методом жидкофазной экстракции по пикратной методике [91].

Эксперимент проходил с широким рядом катионов металлов, начиная от щелочных, заканчивая тяжелыми металлами, а также тремя представителями лантанидного ряда (Eu^{3+} , Tb^{3+} , Gd^{3+}) (рис. 9).

Наивысшую эффективность экстракции от 48 до 100% по отношению практически ко всем исследованным катионам продемонстрировало тетразамещенное производное **24**. Вероятнее всего это связано с формированием полости по нижнему ободу с обилием в структуре атомов азота и кислорода, склонных к связыванию катионов. Обособленно стоит в этом ряду также и морфолин-модифицированный каликсарен, он продемонстрировал низкую (<10%) степень экстракции практически ко всем протестированным катионам, что может быть связано с недостаточным для эффективного взаимодействия размером рецепторного фрагмента.

Для ди- и тризамещенных производных высокую эффективность 16-34% и около 50% наблюдали только для ионов серебра и свинца соответственно.

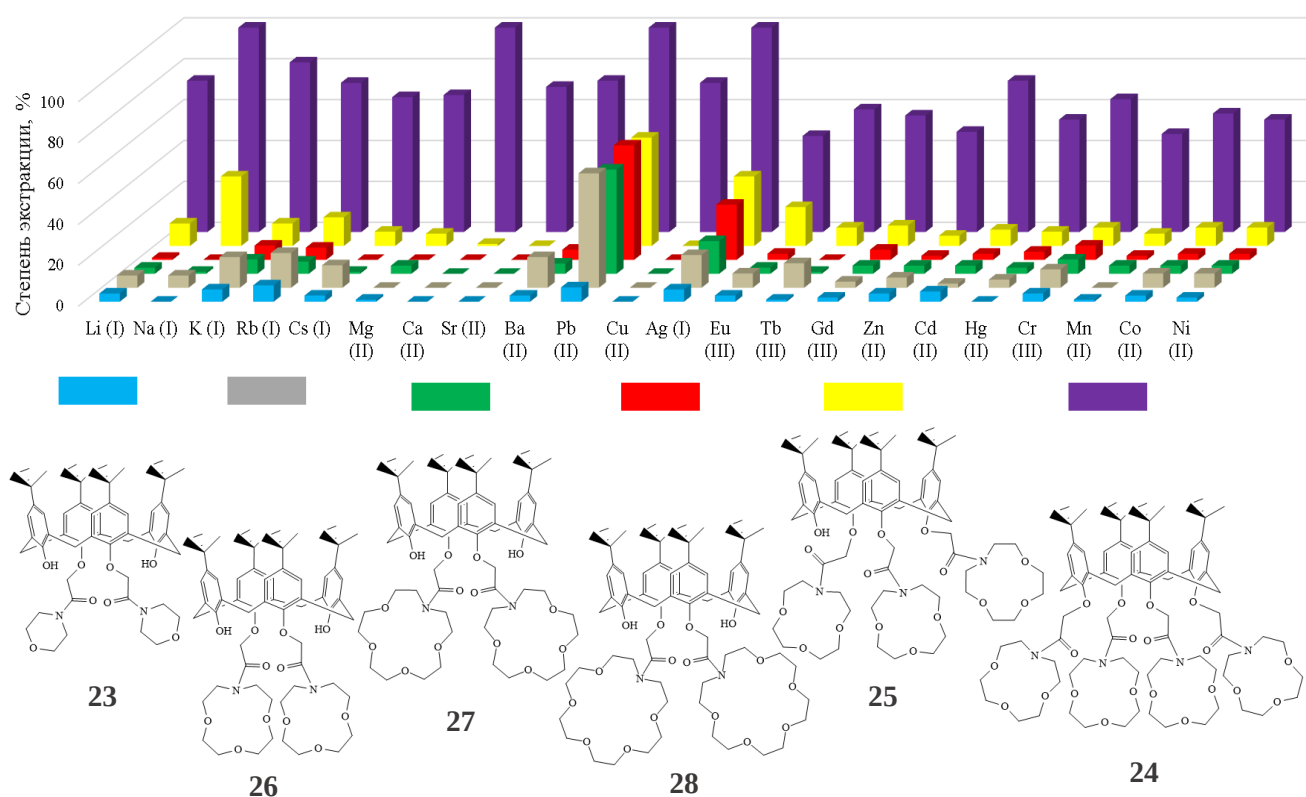


Рис. 9 Степень экстракции металлов азакраун-эфирными производными каликсаренов

Интересно, что в случае с катионом серебра степень экстракции планомерно росла с увеличением размера азокраун-эфирного кольца и количеством заместителей по нижнему ободу молекулы, начиная от 16% для дизамещенного соединения **26**, достигнув своего максимума в 100% в случае тетрафункционализированного лиганда. В то же время для Pb^{2+} наблюдали стабильную степень экстракции около 50% для всех молекул кроме продукта тетразамещения **24**, что предполагает участие в связывании амидного фрагмента [92].

Тризамещенный макроцикл **25** проявил себя не столь эффективно, как полностью функционализированное по нижнему ободу производное **24**, предположительно ввиду недостаточной фиксации рецепторных фрагментов между собой, а, следовательно, их мобильности и способности переходить в конкурирующие стереоизомерные формы. Однако молекула **25** продемонстрировала неплохую величину экстракции по отношению к катионам натрия (34%) и европия (19%), стоит отметить довольно близкие значения ионных радиусов для данных частиц по системе Белова-Бокия – 0,98 и 0,97 Å соответственно.

Для соединения **26**, ди-замещенного моноаза-12-краун-4 фрагментами наблюдали экстракцию от 12 до 17% для катионов калия, рубидия и тербия. В данном случае не обнаружили зависимости между радиусом иона и его степенью экстракции, предположительно в силу того, что дистально модифицированные молекулы склонны к формированию сэндвичевых (в том числе межмолекулярных) комплексов, где комплиментарность размера полости лиганда и радиуса иона не имеет большого значения.

Если провести параллель между изученными азокраун-эфирными макроциклами и амидо-функционализированными каликс[4]аренами, описанными в литературе [92-94], то стоит отметить, что введение краун-эфирного рецепторного фрагмента меняет селективность экстракции катионов металлов. В противовес высокой эффективности извлечения щелочных и щелочноземельных металлов в случае каликс-амидов [92, 93], что справедливо также для классических

азакраун-эфиров [95, 96], азакраун-замещенные каликс[4]арены продемонстрировали эффективность в экстракции серебра и свинца и низкие значения для щелочных катионов. Для нециклического структурного аналога каликсарена **24**, тетраамидного производного, N-алкилированного двумя диэтиленгликольными остатками, было установлено схожее поведение в процессе извлечения катионов металлов [94], так же для всех изученных катионов металлов степень экстракции составляла от 50 до 100%.

По результатам экспериментов по жидкофазной экстракции катионов металлов было показано, что, как и ожидалось, молекулы, модифицированные фрагментами азакраун-эфиров, являются гораздо более эффективными экстрагентами. Хлорокаликсарены в свою очередь продемонстрировали селективность к катионам хрома (III) и несмотря на низкие степени извлечения все же имеют перспективы в качестве мембранных переносчиков.

2.4 Мембранный транспорт

В качестве основного метода оценки рецепторных свойств был выбран метод мембранного переноса. Синтетические мембраны используют в широком спектре областей народного хозяйства, таких как получение питьевой воды; очистка промышленных стоков; выделение ценных компонентов, концентрирование и фракционирование высокомолекулярных смесей отходов пищевой и фармацевтической промышленности; в биомедицинском направлении (искусственные органы, системы доставки лекарств, диагностическое оборудование); а также как системы для контроля скорости высвобождения (дозирования) активных компонентов (например, при использовании удобрений, пестицидов). Круг применения жидких импрегнированных мембран весьма разнообразен, они обладают наибольшими перспективами с точки зрения достигаемой селективности процесса, кроме того, очень интересны для получения ионоселективных электродов. Данный тип представляет собой жидкую пленку иммобилизованную в порах подложки. При этом выбор переносчика является ключевым моментом в облегченном транспорте. При правильном подборе переносчика с высокой специфичностью по отношению к исчерпываемому

компоненту можно достичь очень высокой селективности. Синтезированные нами каликс[4]арены являются перспективными переносчиками, ввиду широких возможностей модификации с последующей корректировкой избирательности.

На основании данных, полученных методом пикратной экстракции, характеризующих связывающие свойства синтезированных молекул, для дальнейшего изучения методом переноса через жидкие мембраны был сформирован массив экспериментов, т.е. отобраны перспективные пары металл-лиганд, где степень экстракции составила более 15% в случае азакраун-эфирных производных и 6,5% для хлорокаликсаренов.

Установка для проведения транспортных экспериментов несколько отличалась от классической, где емкости равного объема из инертного материала разделены между собой мембранной перегородкой [97]. Наш вариант представлял собой стеклянный сосуд, заполненный принимающей фазой — деионизированной водой, с погруженной внутрь тefлоновой ячейкой, наполненной исчерпываемой фазой (0,1 М раствор соли металла в деионизированной воде) (рис. 10).

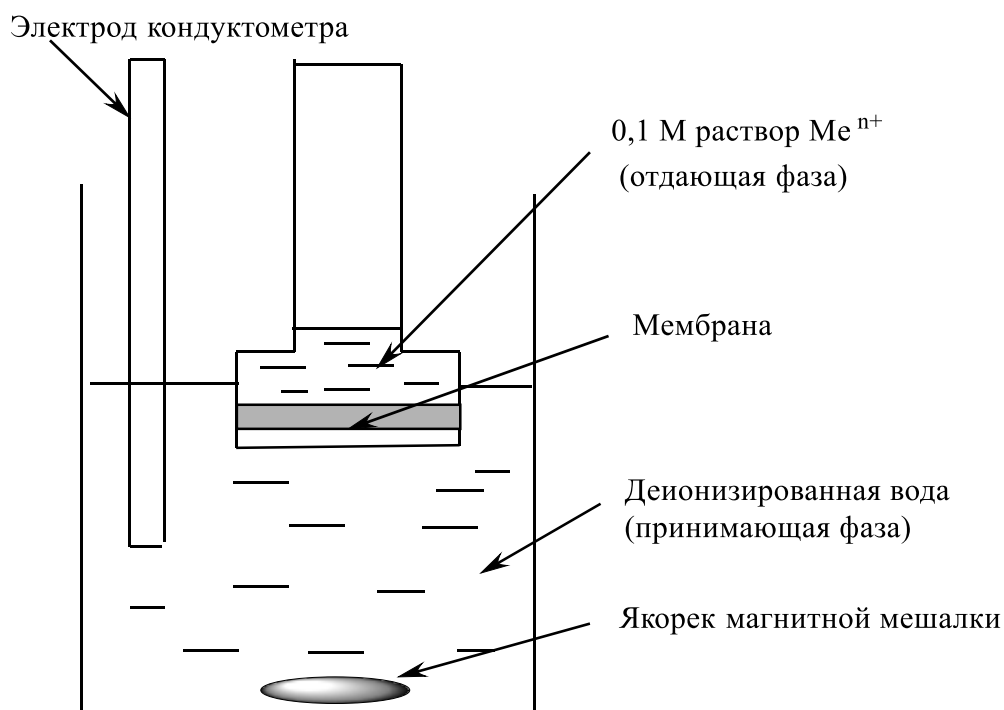


Рис. 10 Схема диффузионной ячейки

В дне этой ячейки была зажата жидкая импрегнированная мембрана, препятствующая прямому смешиванию двух фаз, которая представляла собой

полимерную подложку из политетрафторэтилена ($d = 25$ мм, размер пор $0,2$ мкм), содержащую в порах раствор мембранного переносчика (молекула каликсарена) в *о*-нитрофенилоктиловом эфире. Выбор именно такого мембранного растворителя обусловлен его относительно высокой вязкостью и низкой смешиваемостью с водой, что позволяет сохранять раствор переносчика в порах мембраны. На основе анализа литературных данных были подобраны наиболее оптимальные для протекания процесса концентрация лиганда и количество растворителя [98].

Поскольку эксперименты проводились с целью оценки переноса только одного катиона в каждом случае, а не смеси, для определения степени трансфера измеряли удельную электропроводность, которая взаимосвязана с концентрацией соли в растворе. Соответственно, в принимающую фазу был помещен выносной датчик кондуктометра. Для каждого исследованного катиона предварительно были сформированы калибровочные кривые, характеризующие зависимость электропроводности раствора от содержания транспортируемых частиц в принимающей фазе.

Совокупный процент переноса определяли, как отношение изменения концентрации в исчерпываемой фазе к определенному моменту времени к исходной концентрации данного раствора (уравнение (1) [55]).

$$\%T = \left(\frac{C_{f,o} - C_{f,t}}{C_{f,o}} \right) * 100, \quad (1)$$

где $C_{f,o}$ и $C_{f,t}$ – концентрация соли в исчерпываемом растворе исходная и к моменту времени t .

Другие параметры, такие как проницаемость и величина потока, оценивали на основании уравнений (2) и (3) для реакций первого порядка, предложенных Данеси [99], допуская, что концентрация ионов, заключенных на момент переноса в порах мембраны, незначительна по сравнению с общей

$$-\ln\left(\frac{C_{f,t}}{C_{f,o}}\right) = P \frac{A}{V} t, \quad (2)$$

где A – эффективная площадь мембраны, P - коэффициент проницаемости, V – объем исчерпываемого раствора, t - время пропускания.

$$J = P C_{f,o}, \quad (3)$$

Значение величины потока J рассчитывали, как произведение коэффициента пропускания и начальной концентрации. Все эксперименты проводили около 24 часов.

На основе выбранного массива сочетаний лиганд-металл, были изучены процессы переноса для следующих солей NaNO_3 , $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ и AgNO_3 .

При выполнении транспортных экспериментов с нитратом натрия, наилучшую эффективность продемонстрировала молекула с двумя атомами хлора по верхнему ободу (рис. 11). Перенос составил около 60% по истечении 20 часов. Производное с четырьмя азакраун-эфирными фрагментами за тот же период транспортировало только 40%.

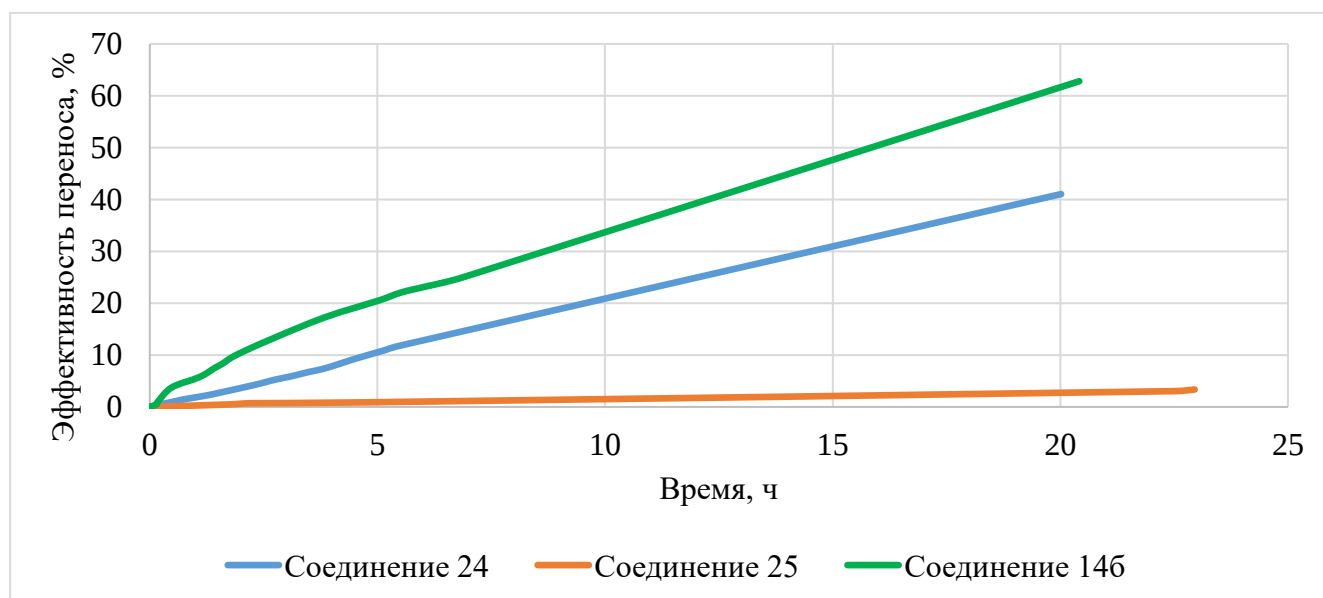


Рис. 11 Процент переноса катионов натрия через жидкие импрегнированные мембраны, содержащие следующие переносчики

При этом в экспериментах по жидкофазной экстракции мы наблюдали значительную разницу в степени извлечения Na^+ для данных веществ: для хлорзамещенного каликсарена она составляла всего лишь около 8%, а для соединения **24** — 100%. Данный факт можно объяснить слишком прочным связыванием азакраун-эфирного производного с катионами натрия, что затрудняет распад комплекса и высвобождение частиц в принимающий раствор.

Поток и проницаемость каликсарен-содержащих мембран сравнивали с результатами холостого опыта, где поры мембраны были заполнены *o*-нитрофенилоктиловым эфиром без растворенного переносчика (табл. 5).

Таблица 5. — Мембранные показатели при переносе катионов натрия

Вещество переносчик	$P \cdot 10^{-6}$, л*с ⁻¹ *м ⁻² , коэффициент проницаемости	$J \cdot 10^{-7}$, моль*с ⁻¹ *м ⁻² , поток
Нет (холостой опыт)	8,2	8
Соединение 24	140	138
Соединение 25	13	13,1
Соединение 146	311,6	311

Для производных **146** и **24** обозначенные показатели были многократно больше, чем при холостом опыте, что подтверждает хорошую эффективность полученных пленок. Стоит отметить, что молекула, содержащая в своей структуре три азакраун-эфирных фрагмента, что всего на один меньше, чем в производном **24**, не проявила себя как перспективный переносчик для катионов натрия.

Что касается щелочноземельных металлов, для которых были проведены опыты по транспорту, а именно Ba^{2+} и Sr^{2+} , степень извлечения во всех случаях не превышала 15%. Для бария (II) наибольший процент переноса был зафиксирован при использовании мембраны с переносчиком, тетрафункционализированным азакраун-эфирными остатками, он достигал всего около 12% после 22 часов протекания опыта (рис. 12).

Для хлорсодержащих каликсаренов наблюдаемый трансфер был на уровне погрешности эксперимента, т.е. можно утверждать, что в данных условиях молекулы **146** и **21** не могут быть рассмотрены, как переносчики для катионов бария в жидких импрегнированных мембранах, что подтверждалось также рассчитанными значениями коэффициента проницаемости и величины потока, которые незначительно отличались от значений холостого опыта (табл. 6).

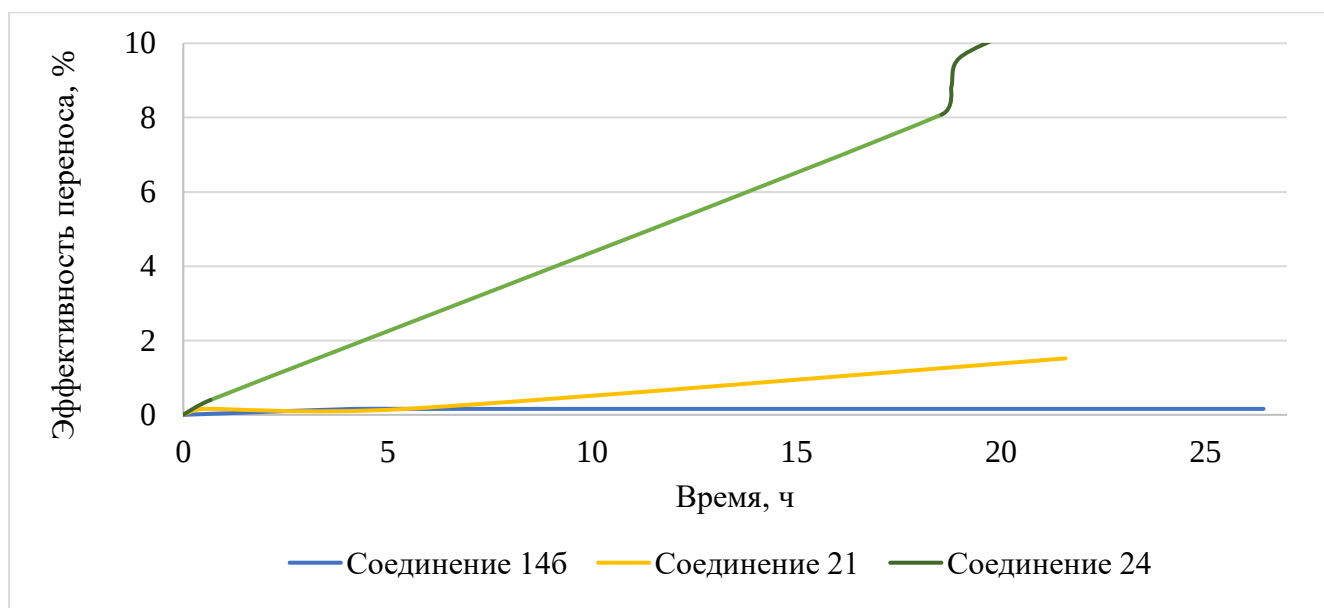


Рис. 12 Процент переноса катионов бария через жидкие импрегнированные мембраны, содержащие следующие переносчики

Таблица 6. — Мембранные показатели при переносе катионов бария

Вещество переносчик	$P \cdot 10^{-6}$, л $\cdot$ с $^{-1}$ ·м $^{-2}$, коэффициент проницаемости	$J \cdot 10^{-7}$, моль $\cdot$ с $^{-1}$ ·м $^{-2}$, поток
Нет (холостой опыт)	7	7
Соединение 24	33,4	33
Соединение 146	7	7
Соединение 21	7,8	8

При этом в табл. 6 мы наблюдаем увеличение данных параметров почти в 5 раз в случае азакараун-эфирного лиганда, что коррелирует с его графиком, отражающим степень трансфера Ba^{2+} .

Однако в отношении стронция наиболее эффективным переносчиком выступило производное **21**, содержащее 2 атома хлора по верхнему ободу и 2 длинноцепных алкильных фрагмента по нижнему, которое в то же время никак себя не проявило по отношению к барию. Перенос Sr^{2+} составил около 13% через 22 часа (рис. 13). Также, как и в случае с Ba^{2+} все остальные исследованные макроциклы проявили довольно низкую активность в данном случае. Преимущества каликсарена **21** выражаются в низкой степени связывания по

результатам пикратной экстракции и, следовательно, в легком высвобождении транспортируемых ионов в принимающую фазу, а также равномерном распределении и ориентации в водной среде ввиду наличия в структуре длинных гидрофобных фрагментов.

Расчётные величины потока и пропускающей способности мембраны согласовывались с приведенными выше результатами для транспорта стронция (табл. 7).

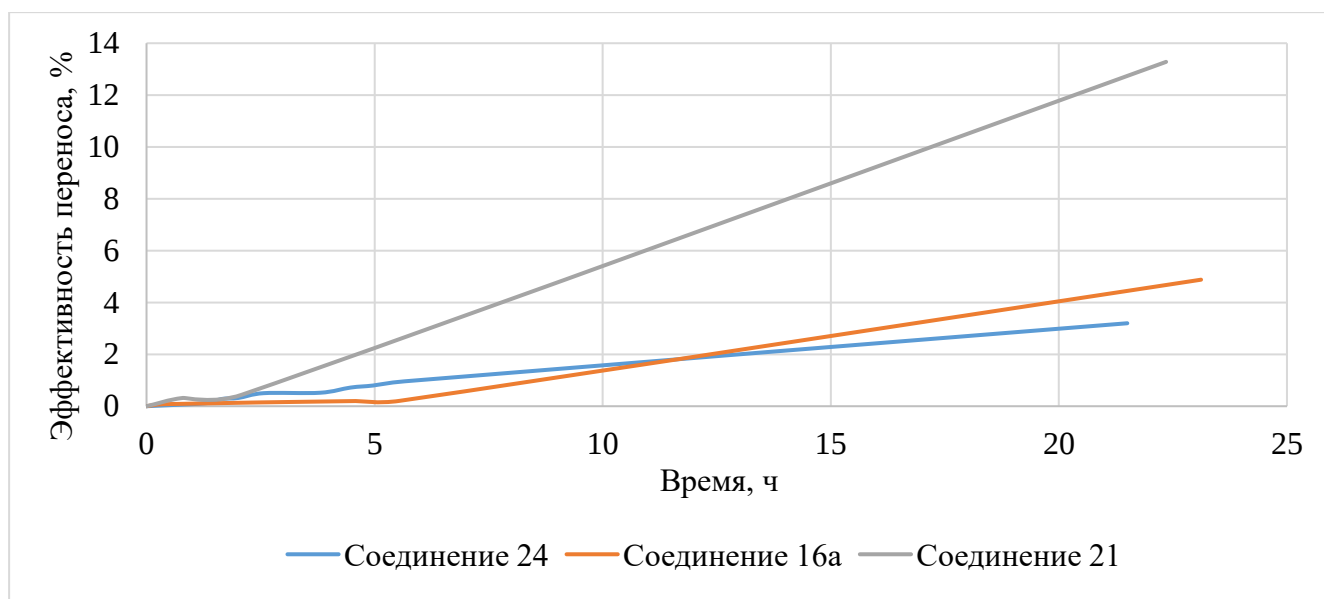


Рис. 13 Процент переноса катионов стронция через жидкие импрегнированные мембраны, содержащие следующие переносчики

Таблица 7. — Мембранные показатели при переносе катионов стронция

Вещество переносчик	$P \cdot 10^{-6}$, л*с ⁻¹ *м ⁻² , коэффициент проницаемости	$J \cdot 10^{-7}$, моль*с ⁻¹ *м ⁻² , поток
Нет (холостой опыт)	3,5	3
Соединение 24	10	10
Соединение 16a	11,1	11,1
Соединение 21	40,9	41

В случае хрома по истечении 24 часов значительный процент переноса (около 12%) наблюдался только при использовании в качестве переносчика молекулы каликсарена **146**, содержащего по верхнему ободу 2 атома хлора, а по

нижнему замещенного только двумя бутильными остатками (рис. 14), несмотря на то, что и другие *n*-хлорокаликсарены показали сродство к катионам хрома в экстракционных экспериментах.

Все остальные макроциклы продемонстрировали низкую эффективность переноса менее 4% после 24 часов протекания процесса. Ту же тенденцию наблюдали при сравнении мембранных параметров с результатами холостого эксперимента (табл. 8).

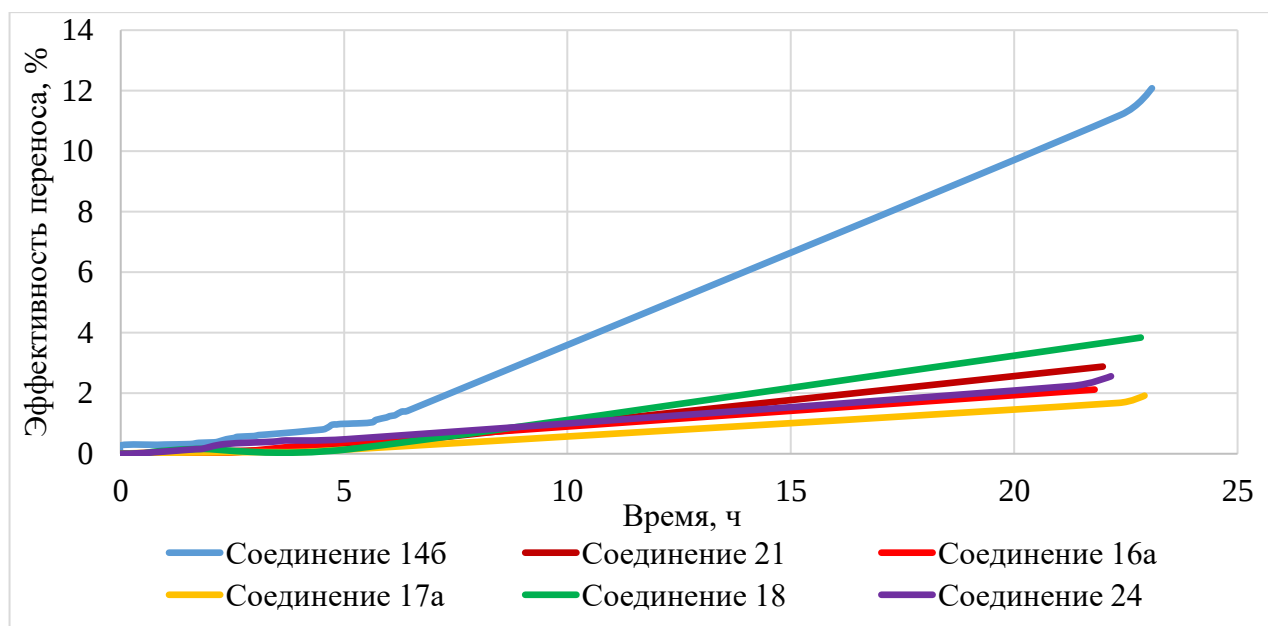


Рис. 14 Процент переноса катионов хрома через жидкие импрегнированные мембраны, содержащие следующие переносчики

Таблица 8. — Мембранные показатели при переносе катионов хрома

Вещество переносчик	$P \cdot 10^{-6}$, л*с ⁻¹ *м ⁻² , коэффициент проницаемости	$J \cdot 10^{-7}$, моль*с ⁻¹ *м ⁻² , поток
Нет (холостой опыт)	6,84	6,8
Соединение 146	46,97	46,9
Соединение 21	7,05	7,05
Соединение 16a	6,85	6,85
Соединение 17a	7,81	7,81
Соединение 18	6,93	6,93
Соединение 24	6,94	6,94

Значение потока перегородки, содержащей соединение **146**, почти в 7 раз превосходило аналогичную величину для холостого опыта, то же можно сказать и о коэффициенте проницаемости. Учитывая, что жидкие импрегнированные мембраны не отличаются очень хорошей стабильностью, можно утверждать, что изученные переносчики не могут быть рекомендованы для дальнейшего использования в данном типе пленок.

Интересно, что при сравнении процента жидкофазной экстракции для макроцикла **146** с двумя атомами хлора по верхнему ободу и двумя незамещенными гидроксильными группами по нижнему и для молекулы функционализированной четырьмя азафраун-эфирными остатками **24**, они будут соотноситься как 9% к 65%, но при переходе к транспортным экспериментам с жидкими мембранами, производное с более высокой степенью экстракции оказалось гораздо менее эффективным, ввиду очень крепкого связывания лиганда с катионом, и как следствие, затрудненного высвобождения катиона металла в принимающую фазу.

Однако в экспериментах по переносу катионов свинца тетраазафраун каликсарен **24**, несмотря на 100% извлечение Pb^{2+} методом пикратной экстракции, показал очень высокие показатели, так, процент переноса составил около 100% после 23 часов протекания. (рис.15). Это свидетельствует о том, что образующийся в процессе трансфера комплекс распадается так же эффективно, как и формируется, что благоприятно влияет на перенос ионов.

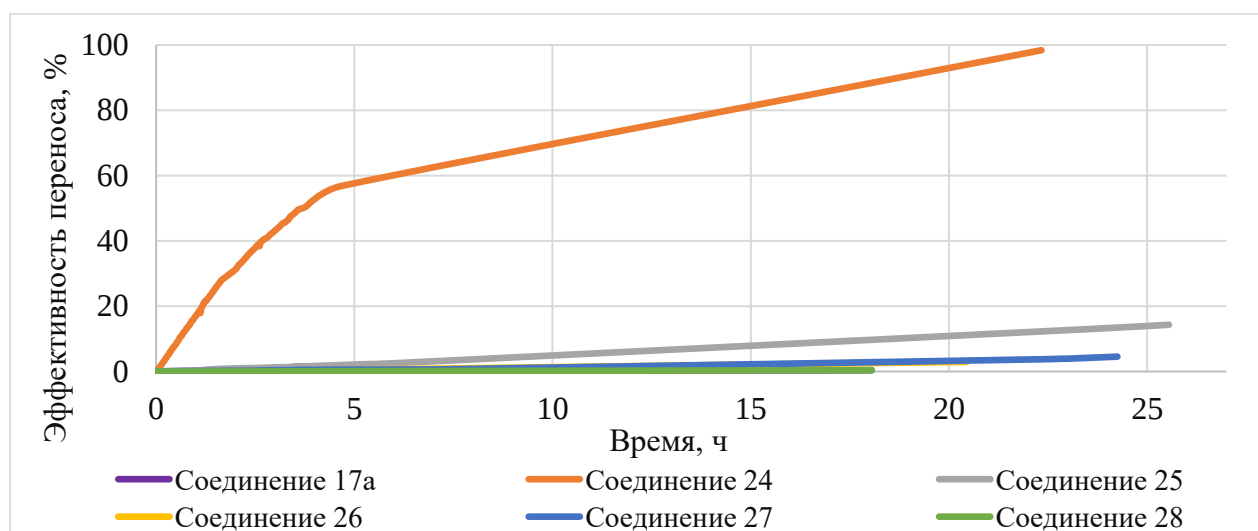


Рис. 15 Процент переноса катионов свинца через жидкие импрегнированные мембраны, содержащие следующие переносчики

Для переносчика **24** наблюдали почти 800-кратное увеличение значения потока и коэффициента проницаемости мембраны, по сравнению с холостым опытом (табл. 9).

Таблица 9. — Мембранные показатели при переносе катионов свинца

Вещество переносчик	$P \cdot 10^{-6}$, л*с ⁻¹ *м ⁻² , коэффициент проницаемости	$J \cdot 10^{-7}$, моль*с ⁻¹ *м ⁻² , поток
Нет (холостой опыт)	1,36	1,36
Соединение 17a	1,36	1,36
Соединение 24	1075,31	1075,31
Соединение 25	26,97	26,97
Соединение 26	6,27	6,27
Соединение 27	8,93	8,93
Соединение 28	1,36	1,36

Наличие трех азакраун-эфирных фрагментов в данном случае также оказывает положительное влияние на транспорт катионов свинца, в этом случае поток и проницаемость возросли почти в 20 раз, а процент переноса через 24 часа составил около 15%. Однако диазакраун-замещенные соединения **26-28** с различным числом гетероатомов не продемонстрировали высокой эффективности несмотря на то, что для них степень жидкофазной экстракции свинца составляла около 50%. Таким образом, именно наличие трех и более связывающих азакраун-эфирных остатков способствует эффективному трансферу катионов свинца через жидкую импрегнированную мембрану. Для единственного исследованного в переносе свинца хлорпроизводного **17a** не было зафиксировано увеличения потока и результаты совпали по значению с данными для холостого опыта.

Результаты для нитрата серебра были очень схожи с транспортом Pb^{2+} . Полный переход катиона в принимающую фазу был достигнут за время около 26 часов при использовании мембраны, содержащей в качестве переносчика тетра-азакраун-производное **24** (рис. 16).

Проницаемость мембраны и величина потока в данном случае тоже были многократно больше, чем при холостом опыте (табл. 10).

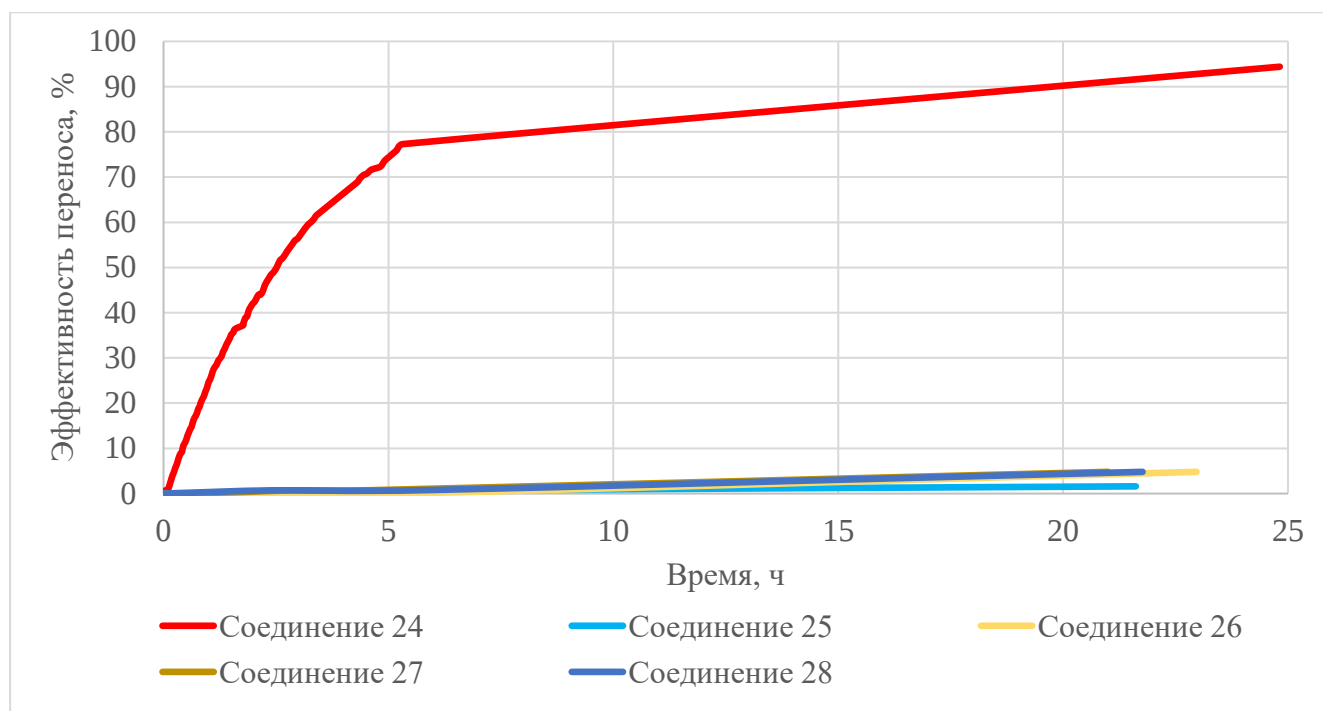


Рис. 16 Процент переноса катионов серебра через жидкие импрегнированные мембраны, содержащие следующие переносчики

Таблица 10. — Мембранные показатели при переносе катионов серебра

Вещество переносчик	$P \cdot 10^{-6}$, л*с ⁻¹ *м ⁻² , коэффициент проницаемости	$J \cdot 10^{-7}$, моль*с ⁻¹ *м ⁻² , поток
Нет (холостой опыт)	1,1	1,1
Соединение 24	1592,3	1592,3
Соединение 25	5,32	5,32
Соединение 26	13,1	13,1
Соединение 27	13,0	13,0
Соединение 28	13,2	13,2

Несмотря на то, что по результатам пикратной экстракции, почти все азкараун-эфирные лиганды проявили сродство к катионам серебра, в транспортных экспериментах эффективный процесс наблюдали только в случае тетра-замещенной молекулы **24**, для остальных макроциклов степень переноса Ag^+ не превышала 5%. Что может быть связано с тем, что наличие четырех азкараун-

эфирных фрагментов стерически затрудняет прочное связывание с катионами серебра, как и в случае со свинцом. При этом стоит отметить, что данные катионы имеют схожий ионный радиус.

По данным полученным в ходе изучения процессов переноса металлов через жидкие импрегнированные мембраны было установлено, что среди хлорзамещенных наибольшие перспективы в этом направлении имеют каликс[4]арены с двумя атомами галогена по верхнему ободу, а из азакраун-эфирных лигандов хорошо себя проявило только тетра-функционализированное производное, продемонстрировав высокую эффективность переноса по отношению к катионам свинца и серебра. что может найти применение в промышленности при очистке сточных вод от катионов металлов.

Для более полной оценки результатов экстракции и транспортных экспериментов мы анализировали также данные по рецепторным свойствам классических каликсареновых молекул, содержащих по верхнему ободу, *трет*-бутильные группы, не замещенных или частично функционализированных по нижнему. При сравнении их экстракционных свойств [100] с аналогичными параметрами для синтезированных хлорпроизводных наблюдали довольно близкие значения, в то же время классические каликсарены имеют сродство к катионам лития, а хлорокаликсарены – к хрому (III). Однако в экспериментах по мембранному переносу катионов металлов использование *n-трет*-бутилкаликс[4]аренов незначительно влияло на трансфер катионов щелочных металлов [101], в то время как дихлорзамещенное производное **146** продемонстрировало хорошую эффективность в отношении катионов натрия, что подтверждает перспективность введения атомов хлора в каликсареновый каркас.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (400 МГц), ^{13}C (100 МГц) записаны на спектрометре «Bruker AVANCE II» в CDCl_3 , DMSO-D_6 , $\text{DMSO-D}_6+\text{CCl}_4$, химические сдвиги приведены в δ -шкале относительно внутреннего стандарта SiMe_4 . Сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C отнесены на основе двумерных гетероядерных экспериментов $\text{HMBC } ^1\text{H}-^{13}\text{C}$, а конформация установлена на основе гомоядерных экспериментов NOESY .

Масс-спектры (тип ионизации – электронный удар) зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре модели GCMS-QP2010Ultra; фирма «SHIMADZU». Масс-спектры (MALDI) растворов веществ с концентрацией $10^{-3} - 10^{-5}$ моль/л получены на масс-спектрометре MALDI-TOF Ultraflex III (Bruker) (матрица – *p*-нитроанилин (*p*-NA)).

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках «Silufol UV-254».

Для определения температуры плавления использован прибор Stuart SMP3.

УФ-спектры записаны на двухлучевом сканирующем спектрофотометре UV-1800, фирма «SHIMADZU».

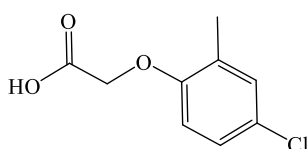
Электропроводность растворов определяли с помощью анализатора жидкости лабораторного кондуктометра (солемера) Анион-4120.

Растворители подвергали очистке и сушке стандартными методами. В работе были использованы следующие реактивы производства Sigma Aldrich: *n*-трет-бутилфенол, дифениловый эфир, сульфурил хлорид, этилхлороацетат, гидрид натрия (40% суспензия в масле), ацетилхлорид, додецилбромид. Остальные реагенты и растворители отечественного производства.

2-Метилфеноксиуксусная кислота **5** [102]; 5,11,17,23-тетра(*трет*-бутил)-25,26,27,28-тетрагидроксиликакс[4]арен **1** [103]; 25,26,27,28-тетрагидроксиликакс[4]арен **2**, 37,38,39,40,41,42-гексагидроксиликакс[6]арен **9**, 49,50,51,52,53,54,55,56-октагидроксиликакс[8]арен **11** [104]; 25,26,27,28-тетра(этоксикарбонилметокси)ликакс[4]арен **3** [105]; 5,11,17,23-тетра(*трет*-бутил)-26,28-дигидрокси-25,27-диметоксиликакс[4]арен **13a**, 5,11,17,23-

тетра(*трет*-бутил)-26,28-дигидрокси-25,27-дибутоксикаликс[4]арен **13б**,
 5,11,17,23-тетра(*трет*-бутил)-26-дигидрокси-25,27,28-трибутоксикаликс[4]арен
13г, 5,11,17,23-тетра(*трет*-бутил)-28-бензил-25,26,27-тригидроксикаликс[4]арен
13в [106]; 2,2'-((15,35,55,75-тетра-*трет*-бутил-32,72-дигидрокси-1,3,5,7(1,3)-
 тетрабензоциклооктафан-12,52-диил)бис(окси))бис(1-(1,4,7,10-тетраокса-13-
 азациклопентадекан-13-ил)этан-1-он) **26**, 2,2'-((15,35,55,75-тетра-*трет*-бутил-
 32,72-дигидрокси-1,3,5,7(1,3)-тетрабензоциклооктафан-12,52-
 диил)бис(окси))бис(1-(1,4,7,10,13-пентаокса-16-азациклооктадекан-16-ил)этан-1-
 он) **27**, 2,2',2'',2'''-((15,35,55,75-тетра-*трет*-бутил-1,3,5,7(1,3)-
 тетрабензоциклооктафан-12,32,52,72-тетраил)тетракис(окси))тетракис(1-(1,4,7-
 триокса-10-азациклодекан-10-ил)этан-1-он) **24**, 2,2'-((15,35,55,75-тетра-*трет*-
 бутил-32,72-дигидрокси-1,3,5,7(1,3)-тетрабензоциклооктафан-12,52-
 диил)бис(окси))бис(1-(1,4,7-триокса-10-азациклодекан-10-ил)этан-1-он) **28**, 2,2'-
 ((15,35,55,75-тетра-*трет*-бутил-32,72-дигидрокси-1,3,5,7(1,3)-
 тетрабензенациклооктафан-12,52-диил)бис(окси))бис(1-морфолиноэтан-1-он) **23**
 [89] были получены по ранее описанным методикам.

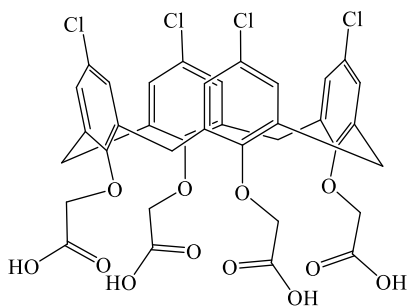
2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота **6**



В стеклянном стакане (100 мл) 0,240 г (6 ммоль) гидроксида натрия растворяют в 3 мл воды. К полученному раствору порционно в течение 20 минут добавляют 1,000 г (6 ммоль) 2-метилфеноксиуксусной кислоты, перемешивают до растворения. Собирают установку для электролиза. В стакан к раствору натриевой соли 2-метилфеноксиуксусной кислоты добавляют раствор хлорида натрия (100 г/л) до достижения общего объема раствора 70 мл. После этого стакан закрывают пробкой, в которую предварительно вставлено 2 графитовых электрода и стеклянная трубка для отвода газов. С помощью выпрямителя в систему подают ток 0,46 А (U=6,3 В). Через 6 часов подачу тока останавливают, полученный раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH = 2. Осадок фильтруют, сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета.

Выход 0,54 г (45%). $T_{пл}=119^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 12.75 (1H, с, COOH), 7.10 (2H, м, ArH), 6.78 (1H, д, $J=3.3$, ArH), 4.61 (2H, с, OCH_2COOH), 2.23 (3H, с, Ar-CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 170.06, 155.15, 130.35, 128.35, 126.47, 124.96, 112.89, 65.34, 16.34.

5,11,17,23-тетрахлор-25,26,27,28-тетра(карбоксиметокси)каликс[4]арен 4



К раствору 0,180 г (4,5 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл дистиллированной воды добавляют 12 мл ТГФ и 0,709 г (0,9 ммоль) каликсарена **3**. Смесь перемешивают до растворения каликс[4]арена. Затем медленно, постоянно соблюдая $\text{pH}=8,5$, при необходимости подкисляя концентрированной соляной кислотой, прикапывают 16,8 мл (7,6 ммоль) гипохлорита натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 час. После этого полученный раствор подкисляют 0,5 н соляной кислотой до $\text{pH}=2-3$. Затем добавляют 25 мл хлороформа и дистиллированную воду (3*50 мл). Органический слой отделяют, сушат безводным сульфатом магния. Неорганический осадок фильтруют, фильтрат упаривают. Твердый остаток кристаллизуют из этанола, отфильтровывают, сушат. Полученный продукт представляет собой твердое белое вещество.

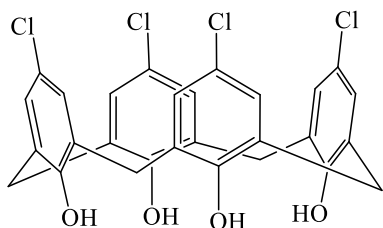
Выход 0,04 г (63%). $T_{пл}=274^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 12.23 (4H, с, 4OH), 6.89-6.63 (8H, м, ArH), 4.90 (4H, д, $J=13.1$, ArCH_2), 4.63 (8H, с, ArOCH_2), 3.22 (4H, д, $J=13.1$, ArCH_2). ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 170.11, 136.13, 133.14, 128.39, 99.52, 69.95, 29.44.

Общая методика получения *n*-хлорзамещенных каликс[4,6,8]аренов **8**, **10**, **12**

К раствору 1 экв. исходного каликсарена в сухом хлористом метиле добавляют 5 экв. хлористого сульфурила. Смесь перемешивают при температуре кипения 24 часа (для каликсарена **8**) или 2 недели (для каликсаренов **10** и **12**). Раствор упаривают. Твердый остаток кристаллизуют из этанола, отфильтровывают

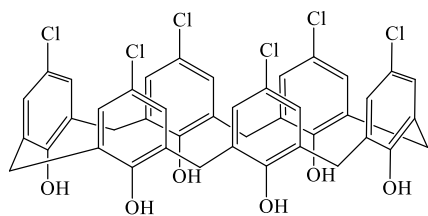
и сушат. Полученные продукты представляют собой твердые вещества кремового цвета.

5,11,17,23-тетрахлор-25,26,27,28-тетра(гидрокси)каликс[4]арен 8



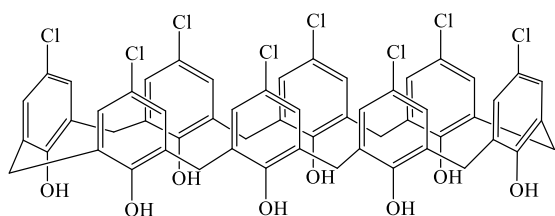
Выход 1,50 г (90%). $T_{пл} > 350\text{ }^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д, КССВ (J), Гц): 7.19 (8H, с, ArH), 3.85 (8H, уш. с., ArCH $_2$). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 153.46, 131.91, 127.31, 121.14, 31.46. Масс-спектр (ЭИ), m/z ($I_{отн}$, %): 560 ([M], 100), 562 ([M+2]; 133), 564 ([M+4], 67,5), 566 ([M+6]; 15,5).

5,11,17,23,29,35-гексахлор-37,38,39,40,41,42-гекса(гидрокси)каликс[6]арен 10



Выход 0,37 г (56%). $T_{пл} > 350\text{ }^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д, КССВ (J), Гц): 8.77 (6H, уш. с., OH), 6.92 (12H, с, ArH), 3.79 (12H, с, ArCH $_2$). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 151.30, 129.66, 127.63, 122.81, 30.38.

5,11,17,23,29,35,41,47-октахлор-49,50,51,52,53,54,55,56-окта(гидрокси)каликс[8]арен 12



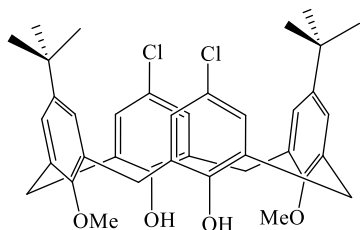
Выход 0,44 г (47%). $T_{пл} > 350\text{ }^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д, КССВ (J), Гц): 8.83 (6H, уш. с., OH), 6.87 (12H, с, ArH), 3.85 (12H, с, ArCH $_2$). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 151.23, 129.39, 127.25, 122.86, 30.16.

Общая методика для получения дихлорзамещенных производных с 14а,б

Состав хлорирующей смеси, выход в каждом конкретном случае, температурный режим и время протекания реакции представлены в таблице 3 (см. главу 2.1.4). К суспензии 1 экв *трет*-бутил-диалкилоксикаликс[4]арена в 10-25 мл сухого тетрахлорметана добавляют хлорирующую смесь. Реакционную массу перемешивают при соответствующей температуре установленное время. Охлажденную до комнатной температуры реакционную массу промывают водой (4*100 мл). Органический слой сушат безводным сульфатом магния.

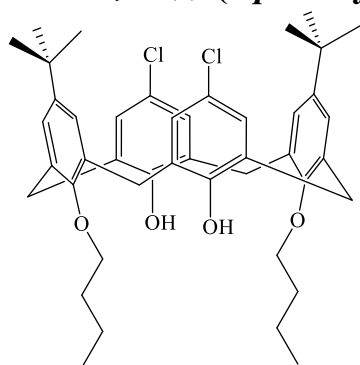
Неорганический осадок фильтруют, фильтрат упаривают. Твердый остаток растворяют в кипящем этаноле, охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и сушат. Полученные продукты представляют собой твердые вещества светло-бежевого цвета.

5,17-ди(*трет*-бутил)-11,23-дихлор-26,28-дигидрокси-25,27-диметоксикаликс[4]арен 14а



Выход 0,1 г (57 %). $T_{пл} = 148^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.07 (4H, с, HAr), 6.87 (4H, с, HAr), 4.27 (4H, д, $J=13.2$, CH₂), 3.97 (6H, с, CH₃), 3.35 (4H, д, $J=13.2$, CH₂), 1.07 (18H, с, t-Bu). ЯМР ^{13}C (DCCl_3 , δ , м.д.): 157.73, 151.80, 151.77, 148.02, 131.81, 130.35, 128.02, 126.16, 123.65, 63.42, 34.28, 31.54, 31.34. Масс-спектр (ЭИ), m/z ($I_{отн}$, %): 632 ([M], 100), 634 ([M+2], 68,4), 636 ([M+4], 16,2).

5,17-ди(*трет*-бутил)-11,23-дихлор-26,28-дигидрокси-25,27-



дибутоксикаликс[4]арен 14б

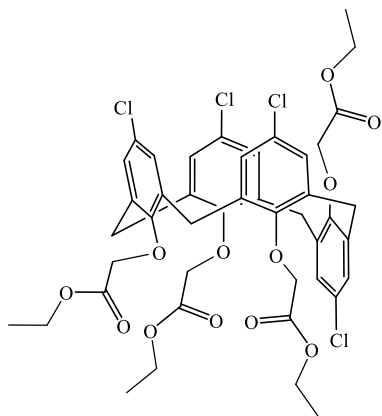
Выход 0,9 г (57%). $T_{пл} = 205^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$, δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.26 (4H, с, HAr), 7.20 (4H, с, HAr), 4.11 (4H, д, $J=12.7$, CH₂), 3.95 (4H, т, $J=6.3$, OCH₂), 3.48 (4H, д, $J=12.7$, CH₂), 2.05-1.98 (4H, м, OCH₂CH₂), 1.76-1.70 (4H, м, OCH₂CH₂CH₂), 1.14 (18H, с, t-Bu), 1.09 (6H, т, $J=7.3$, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$, δ , м.д.): 151.48, 149.73, 147.47, 132.38, 130.23, 127.74, 125.98, 122.28, 99.49, 34.12, 31.68, 30.99, 30.48, 18.75, 13.88. Масс-спектр (ЭИ), m/z ($I_{отн}$, %): 716 ([M], 100), 718 ([M+2], 67,5), 720 ([M+4], 15,7).

Общая методика получения каликсаренов 19 и 20.

К суспензии 1,01 г (1,8 ммоль) хлорокаликс[4]арена **8** в сухом ацетонитриле добавляют 1,23 г (8,9 ммоль) карбоната калия. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестают выделяться, добавляют 1,2 мл (8,9 ммоль) этилхлорацетата и 1,48 г (8,9 ммоль) йодида натрия. Смесь перемешивают при температуре кипения 72 часа. Неорганический осадок отфильтровывают, промывают хлороформом.

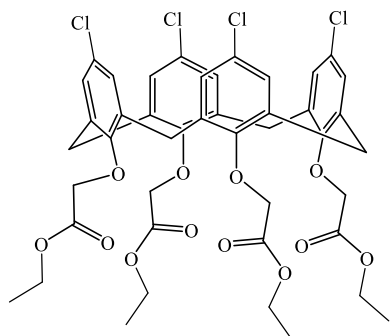
Объединенный фильтрат упаривают. Соединение **20** в конформации *частичный конус* отделяют дробной кристаллизацией из этанола: вещество растворяют в кипящем этаноле, не растворившийся осадок отделяют методом горячего фильтрования и сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество светло-желтого цвета.

5,11,17,23-тетрахлор-25,26,27,28-тетра(этоксикарбонилметокси)каликс[4]арен (частичный конус) 20



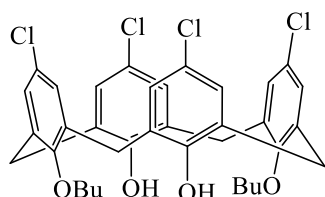
Выход 1,03 г (63%). $T_{пл} = 128^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.53 (2H, с, ArH), 7.13 (2H, д, $J=2.5$, ArH), 7.07 (2H, с, ArH), 6.30 (2H, д, $J=2.5$, ArH), 4.47 (2H, д, $J=12.9$, ArCH_2), 4.44 (4H, с, ArOCH_2), 4.41 (2H, к, $J=7.2$, OCH_2CH_3), 4.32 (4H, к, $J=7.2$, OCH_2CH_3), 4.27 (2H, д, $J=14.2$, ArCH_2), 4.06 (2H, к, $J=7.2$, OCH_2CH_3), 4.02 (2H, с, ArOCH_2), 3.87 (2H, д, $J=12.9$, ArCH_2), 3.68 (2H, с, ArOCH_2), 3.12 (2H, д, $J=14.2$, ArCH_2), 1.45 (3H, т, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 1.36 (6H, т, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 1.22 (3H, т, $J=7.1$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 170.18, 168.96, 168.85, 154.90, 153.98, 153.80, 137.34, 134.67, 133.89, 133.12, 130.79, 129.38, 129.31, 128.69, 128.50, 128.22, 127.93, 71.75, 71.08, 68.24, 61.89, 61.44, 60.42, 34.21, 31.70, 14.55, 14.42, 14.26. Масс-спектр (ЭИ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 904 ($[\text{M}]$, 3.78), 906 ($[\text{M}+2]$, 5.92), 908 ($[\text{M}+4]$, 2.84).

Строение соединения **19** в стереоизомерной форме *конус* устанавливали на основании спектра ЯМР ^1H смеси конформеров за вычетом сигналов молекулы **20**. **5,11,17,23-тетрахлор-25,26,27,28-тетра(этоксикарбонилметокси)каликс[4]арен (конус) 19**



Выход 0,47 г (29%). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 6.68 (8H, с, ArH), 4.84 (4H, д, $J=13.8$, ArCH_2), 4.66 (8H, с, ArOCH_2), 4.20 (8H, к, $J=6.4$, OCH_2CH_3), 3.16 (4H, д, $J=13.8$, ArCH_2), 1.28 (12H, т, $J=7.1$, OCH_2CH_3).

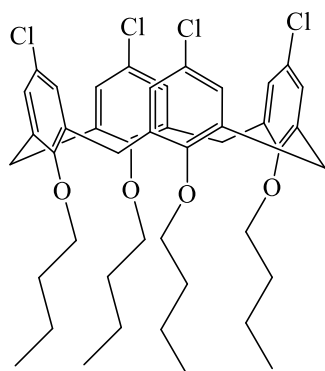
5,11,17,23-тетрахлор-26,28-дигидрокси-25,27-дибутоксикаликс[4]арен 15



0,182 г (1,07 ммоль) гидроксида бария добавили к суспензии 0,100 г (0,18 ммоль) хлорокаликсарена **8** в 20 мл сухого диметилформамида. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестали выделяться, к смеси добавляют 0,12 мл (1,07 ммоль) йодистого бутила. Реакционную массу перемешивают при температуре кипения 48 часов. К охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси добавляют 30 мл хлороформа и промывают водой (4*50 мл). Органический слой сушат безводным сульфатом магния. Неорганический осадок фильтруют, фильтрат упаривают. Твердый остаток растворяют в кипящем этаноле, охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета.

Выход 0,04 г (32%). $T_{пл} = 187^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 8.27 (2H, с, OH), 7.21 (4H, с, ArH), 7.10 (4H, с, ArH), 4.12 (4H, д, $J = 12.9$, ArCH $_2$), 3.97 (4H, т, $J = 6.3$, OCH $_2$), 3.45 (4H, д, $J = 12.9$, ArCH $_2$), 2.17-1.93 (4H, м, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ -), 1.80-1.70 (4H, м, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 1.10 (6H, т, $J = 7.4$, -CH $_3^{Bu}$). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 153.64, 131.86, 127.14, 120.83, 49.92, 31.44, 23.67, 19.18, 13.46. Масс-спектр (ЭИ), m/z ($I_{отн}$, %): 672 ([M], 44.79), 674 ([M+2], 62.02), 676 ([M+4], 32.01), 678 ([M+6], 8.05), 680 ([M+8], 1.02).

5,11,17,23-тетрахлор-25,26,27,28-тетрабутоксикаликс[4]арен (конус) 16а



0,452 г (4,26 ммоль) карбоната натрия добавили к суспензии 0,300 г (0,53 ммоль) хлорокаликсарена **8** в 35 мл сухого диметилформамида. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестали выделяться, к смеси добавляют 0,49 мл (4,26 ммоль) йодистого бутила. Реакционную массу перемешивают при температуре кипения 10 часов. К охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси добавляют 30 мл хлороформа и промывают водой (2*50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (2*50 мл). Органический слой сушат над слоем безводного сульфата магния. Неорганический осадок фильтруют, фильтрат упаривают. Твердый остаток

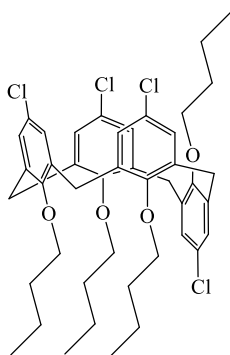
растворяют в кипящем этаноле, охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета.

Выход 0,22 г (52%). $T_{пл} = 152^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 6.64 (8H, с, ArH), 4.35 (4H, д, $J = 13.5$, ArCH $_2$), 3.84 (8H, т, $J = 7.4$, OCH $_2$), 3.07 (4H, д, $J = 13.5$, ArCH $_2$), 1.80-1.87 (8H, м, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ -), 1.37-1.46 (8H, м, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.98 (12H, т, $J = 7.4$, -CH $_3^{Bu}$). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 155.21, 136.20, 128.16, 127.51, 32.24, 31.07, 30.99, 19.41, 14.15. Масс-спектр (ЭИ), m/z ($I_{отн}$, %): 784 ([M], 51.24), 786 ([M+2], 67.86), 788 ([M+4], 36.60), 790 ([M+6], 10.36), 792 ([M+8], 1.40).

Общая методика получения каликсаренов 16а и 17а.

0,201 г (8,37 ммоль) гидрида натрия (40% суспензия в масле) добавили к суспензии 0,784 г (1,39 ммоль) хлорокаликсарена **8** в 35 мл сухого диметилформамида. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестали выделяться, к смеси добавляют 0,79 мл (6,97 ммоль) йодистого бутила. Реакционную массу перемешивают при температуре кипения 24 часа. К охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси добавляют 40 мл хлороформа и промывают водой (3*50 мл). Органический слой сушат безводным сульфатом магния. Неорганический осадок фильтруют, фильтрат упаривают. Твердый остаток кипятят в этаноле, горячим отфильтровывают продукт в конформации *частичный конус*, сушат его. Полученный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета. Через 1 день отфильтровывают продукт в конформации *конус*. Полученный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета.

5,11,17,23-тетрахлор-25,26,27,28-тетрабутоксикаликс[4]арен (*частичный конус*) 17а

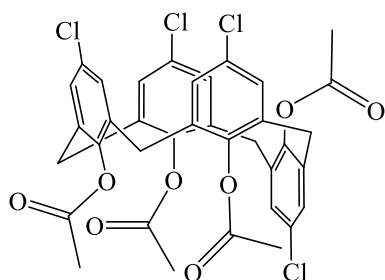


Выход 0,45 г (50%). $T_{пл} = 175^{\circ}\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.20 (2H, с, ArH), 7.08 (2H, с, ArH), 6.96 (2H, д, $J = 2.5$, ArH), 6.28 (2H, д, $J = 2.5$, ArH), 4.02 (2H, д, $J = 13.5$, ArCH $_2$), 3.81 (2H, т, $J = 6.9$, OCH $_2$), 3.74 (2H, т, $J = 6.7$, OCH $_2$), 3.59 (2H, т, $J = 6.8$, OCH $_2$), 3.55 (4H, с, ArCH $_2$), 3.36-3.40 (2H, м, OCH $_2$),

2.98 (2H, д, $J = 13.5$, ArCH_2), 1.90-1.97 (2H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.80-1.87 (4H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.56-1.68 (6H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39-1.47 (2H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.18-1.27 (2H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.09 (3H, т, $J = 7.4$, $-\text{CH}_3^{\text{Bu}}$), 1.03 (6H, т, $J = 7.4$, $-\text{CH}_3^{\text{Bu}}$), 0.91 (3H, т, $J = 7.4$, $-\text{CH}_3^{\text{Bu}}$). ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 176.71, 154.42, 138.05, 134.83, 134.59, 132.90, 130.38, 129.50, 128.98, 128.10, 127.20, 74.74, 74.31, 73.30, 35.43, 33.16, 32.81, 30.76, 30.72, 19.73, 19.02, 14.31, 14.11. Масс-спектр (ЭИ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 784 ($[\text{M}]$, 20.53), 786 ($[\text{M}+2]$, 28.50), 788 ($[\text{M}+4]$, 15.37), 790 ($[\text{M}+6]$, 4.29).

5,11,17,23-тетрахлор-25,26,27,28-тетра(ацетокси)каликс[4]арен

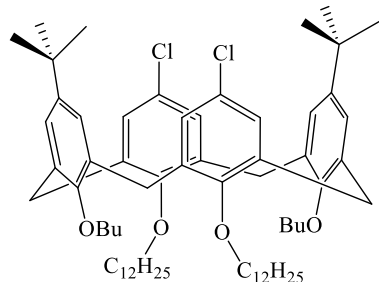
(частичный конус) 18



0,299 г (12,45 ммоль) гидрида натрия (40% суспензия в масле) добавили к суспензии 0,700 г (1,24 ммоль) хлорокаликсарена **8** в 35 мл сухого диметилформамида. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестали выделяться, к смеси в течение 10 минут прикапывают 0,71 мл (9,96 ммоль) ацетилхлорида. Реакционную массу перемешивают при температуре кипения 72 часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета.

Выход 0,54 г (60%). $T_{\text{пл}} = 158^\circ\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.26 (2H, с, ArH), 7.24 (2H, с, ArH), 6.93 (2H, д, $J = 2.4$, ArH), 6.71 (2H, д, $J = 2.3$, ArH), 3.57 (4H, с, ArCH_2), 3.47 (2H, д, $J = 14.0$, ArCH_2), 3.19 (2H, д, $J = 14.1$, ArCH_2), 2.37 (6H, с, CH_3^{Ac}), 2.19 (3H, с, CH_3^{Ac}), 1.85 (3H, с, CH_3^{Ac}). ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 169.58, 168.41, 168.08, 144.75, 136.06, 135.19, 134.00, 132.57, 131.88, 130.86, 130.53, 130.37, 130.18, 129.39, 129.32, 100.14, 37.07, 30.83, 21.31, 21.11. Масс-спектр (ЭИ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 728 ($[\text{M}]$, 0.27), 730 ($[\text{M}+2]$, 0.37), 732 ($[\text{M}+4]$, 0.18).

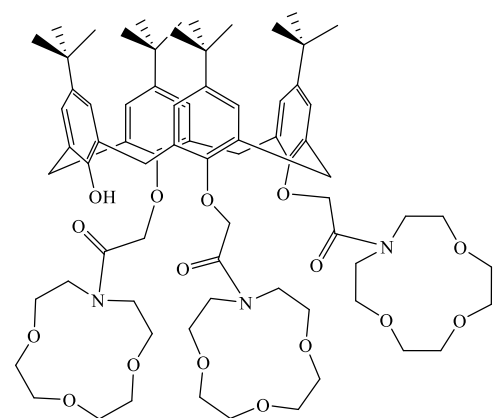
5,17-ди(*трет*-бутил)-11,23-дихлор-26,28-дидодецилокси-25,27-дибутоксикаликс[4]арен 21



0,103 г (4,30 ммоль) гидрида натрия (40% суспензия в масле) добавили к суспензии 0,770 г (1,07 ммоль) дихлорокаликсарена **146** в 25 мл сухого диметилформамида. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестали выделяться, к смеси добавляют 1,03 мл (4,30 ммоль) додецилбромид. Реакционную массу перемешивают при 60°C 14 дней. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета.

Выход 0,29 г (21%). $T_{пл} = 99^\circ\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.09 (4H, с, ArH), 6.14 (4H, с, ArH), 4.42 (4H, д, $J = 13.2$, ArCH_2), 4.11-3.97 (4H, м, $\text{OCH}_2^{\text{Dod}}$), 3.69 (4H, т, $J = 6.6$, $\text{O-CH}_2^{\text{Bu}}$), 3.10 (4H, д, $J = 13.2$, ArCH_2), 2.00-1.82 (10H, м, $-\text{CH}_2-$), 1.62-1.49 (4H, м, $-\text{CH}_2-$), 1.38 (18H, с, $\text{CH}_3^{\text{t-Bu}}$), 1.45-1.24 (34H, м, $-\text{CH}_2-$), 1.00 (6H, т, $J = 7.4$, CH_3^{Dod}), 0.90 (6H, т, $J = 6.8$, CH_3^{Bu}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 155.30, 154.04, 145.17, 135.44, 135.30, 127.45, 127.25, 126.02, 75.62, 74.92, 34.27, 32.16, 32.07, 31.81, 31.43, 30.56, 29.84, 29.77, 29.51, 26.69, 22.83, 19.26, 14.38, 14.24.

5,11,17,23-тетра(*трет*-бутил)-25,26,27-три(1,4,7-триокса-10-азациклодец-10-ил)карбонилметокси-28-гидроксикаликс[4]арен 25



Соединение **25** было синтезировано по ранее описанной методике [89]. Полученный продукт представляет собой твердое вещество белого цвета.

Выход 1,05 г (67%). $T_{пл} = 139-140^\circ\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.53 (1H, с, OH), 6.97 (2H, с, ArH), 6.92 (2H, с, ArH), 6.60 (4H, дд, $J = 12.0, 2.3$, ArH), 5.12 (2H, с, OCH_2), 4.98 (2H, д, $J = 14.0$, OCH_2), 4.90 (2H, д, $J = 12.9$, ArCH_2), 4.66 (2H, д, $J = 14.0$, OCH_2), 4.47 (2H, д, $J = 13.2$, ArCH_2), 4.08-4.01 (2H, м, NCH_2), 3.93 (2H, т, $J = 4.7$, NCH_2), 3.82-3.68 (14H, м, NCH_2 , OCH_2), 3.64-3.50

(26H, м, OCH_2), 3.43-3.31 (4H, м, OCH_2), 3.21 (2H, д, $J = 13.0$, ArCH_2), 3.16 (2H, д, $J = 13.2$, ArCH_2), 1.24 (9H, с, $\text{CH}_3^{\text{t-Bu}}$), 1.22 (9H, с, $\text{CH}_3^{\text{t-Bu}}$), 0.89 (18H, с, $\text{CH}_3^{\text{t-Bu}}$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 171.2, 170.0, 154.4, 152.7, 150.9, 145.6, 145.0, 140.4, 134.6, 133.0, 132.9, 128.1, 125.9, 125.4, 125.1, 125.0, 73.1, 71.8, 71.7, 71.6, 71.3, 70.8, 70.4, 70.1, 70.0, 69.8, 69.8, 69.7, 69.4, 58.5, 50.1, 50.0, 48.9, 34.1, 33.8, 33.8, 33.4, 32.3, 31.8, 31.7, 31.3. . Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 1294.89 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 1317.85 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 1332.73 $[\text{M} + \text{K}]^+$.

Жидкостная экстракция

Экстракцию пикратов металлов из водной среды в хлороформ осуществляли по следующей методике [91]. Пикриновая кислота (HPic), гидроксиды щелочных металлов (NaOH , KOH), и нитраты металлов (Li , Cs , Rb , Ca , Ba , Mg , Sr , Ag , Pb , Cu , Eu , Tb , Gd , Zn , Cd , Cr , Co , Ni) растворяли в воде до получения растворов следующей концентрации $[\text{HPic}]_0 = 2 \cdot 10^{-4}$ М и $[\text{MeOH}$ или $\text{MeNO}_3]_0 = 10^{-2}$ М. Пикраты металлов были получены смешивание растворов пикриновой кислоты и гидроксидов/нитратов металлов в объемном соотношении 1:1. Затем 4 мл раствора органического лиганда в хлороформе ($C = 4 \times 10^{-4}$ М) добавляли к 4 мл водного раствора пикратов металлов. Смесь интенсивно перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и отстаивали 15 минут для разделения фаз. Были записаны УФ спектры водной фазы до и после проведения экстракции в диапазоне от 300 до 500 нм. Максимумы поглощения (A_0 и A_i , соответственно) были зафиксированы при длине волны $\lambda_{\text{max}} = 355$ нм. Процент экстракции (%E) рассчитывался по следующей формуле $\%E = [(A_0 - A_i)/A_0] \cdot 100\%$.

Мембранный транспорт

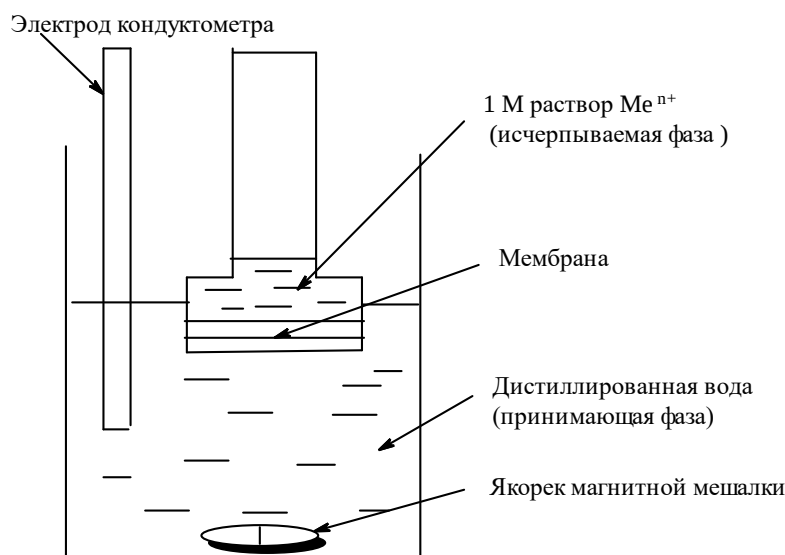
Приготовление мембраны

В качестве полимерной подложки выступала политетрафторэтиленовая мембрана ($d = 25$ мм, диаметр пор 0.2 мкм). 0,001 г органического лиганда растворяют в 20 мкл *o*-нитрофенилоктилового эфира с оследующим добавлением 1 мл хлористого метилена. Мембранную подложку помещают в приготовленный раствор и оставляют до полного выпаривания жидкости.

Мембранный перенос

Проводили эксперименты с исходными растворами, содержащими только 1 определенный катион.

Экспериментальная установка является вариацией классической тefлоновой ячейки с двумя равными отделениями, разделенными мембраной [97].



В нашей версии она состоит из стеклянного сосуда, наполненного 400 мл принимающей фазы (деионизированной водой). Внутрь сосуда погружают тefлонофую ячейку с 5 мл исчерпываемой фазы (0.1 М раствор соли металла в деионизированной воде), с зажатой в нижней части ячейки предварительно приготовленной мембраной.

С помощью электрода кондуктометра измеряют электропроводность принимающей фазы в зависимости от времени. Предварительно осуществляют градуировочные эксперименты, измеряют значение электропроводности раствора в зависимости от концентрации соли, по результатам которых составляют градуировочные кривые зависимости концентрации принимающей фазы от электропроводности. Также по отношению к каждому раствору соли проводят холостые опыты: оценивают транспорт через мембрану стандартного состава, но без добавления переносчика (каликсарена).

Процент переноса (%T) рассчитывают как отношение изменения концентрации соли в исчерпываемой фазе к начальной концентрации этого (уравнение 1) [55].

$$\%T = \left(\frac{C_{f,o} - C_{f,t}}{C_{f,o}} \right) * 100 \quad (1)$$

где $C_{f,o}$ и $C_{f,t}$ – концентрация соли в истощаемой фазе на старте и в момент времени t .

Другие параметра определяли по уравнениям 2 и 3 для реакции первого порядка в соответствии с методом, предложенным Данеси с коллегами [99]:

$$-\ln\left(\frac{C_{f,t}}{C_{f,o}}\right) = P \frac{A}{V} t \quad (2)$$

$$J = P C_{f,o} \quad (3)$$

где A – эффективная площадь мембраны, P - коэффициент проницаемости, V – объем истощаемой фазы, t – время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые разработаны два высокоэффективных и селективных подхода к получению *пара*-хлорзамещенных каликсаренов: прямое и реакция *инсо*-хлорирования с помощью хлористого сульфурила. Установлены закономерности влияния структуры исходного каликсарена на продукт реакции.
2. Оптимизирован процесс *инсо*-замещения *трет*-бутильных групп в молекулах каликсаренов на атомы хлора, изучено влияние заместителей по нижнему ободу и природы кислоты Льюиса на выход и селективность процесса.
3. Предложен новый метод получения известного гербицида метаксона путем хлорирования 2-метилфеноксиуксусной кислоты в результате электролиза раствора хлорида натрия.
4. Изучено поведение хлорпроизводных каликс[4]аренов в реакциях алкилирования и наработан ряд новых не описанных соединений для последующих исследований их рецепторных свойств.
5. Определена эффективность извлечения катионов металлов синтезированными каликсаренами с помощью метода жидкофазной экстракции (проводимого по пикратной методике), установлены наиболее эффективные пары металл-лиганд для мембранного транспорта.
6. Обнаружен высокоэффективный экстрагент широкого ряда катионов металлов (включая некоторые актиниды) на основе каликсареновой молекулы, содержащей 4 рецепторные аза-12-краун-4 эфирных группы, что открывает широкие перспективы в вопросах охраны окружающей среды и очистки сточных вод..
7. При проведении экспериментов по мембранному переносу впервые установлена высокая селективность и эффективность каликс[4]арена **24**, модифицированного четырьмя остатками моноаза-12-краун-4 по отношению к Pb^{2+} и Ag^+ , и дихлорзамещенного производного **146** - к катионам натрия.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Синтезированные *пара*-хлорзамещенные каликс[4]арены могут служить интермедиатами для дальнейшего участия в реакциях кросс-сочетания с образованием более сложных лигандов. Полученные результаты изучения поведения каликсареновых переносчиков в составе жидких импрегнированных мембран открывают перспективы для дальнейшего изучения наиболее многообещающих молекул в составе других типов перегородок (полимерных мембран с изначально включенным в структуру переносчиком или жидких полуволоконных материалов) в процессах мембранного трансфера и разделения молекулярных смесей с возможностью дальнейшего использования в промышленности при очистке сточных вод от катионов металлов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Bu – бутил;

Me – метил;

Et – этил;

Bn – бензил;

Bz – бензоил;

ДМФА – диметилформамид;

ТГФ – тетрагидрофуран;

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ЭИ – электронная ионизация;

м. д. – миллионная доля;

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия;

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия;

NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gutsche, C. D. Calixarenes. 4 The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol / C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. Noand // J. Am. Chem. — 1981. — №103. — P. 3782.
2. Creaven, B. S. Coordination chemistry of calix[4]arene derivatives with lower rim functionalization and their applications / B. S. Creaven, D. F. Donlon, J. McGinley // Coord. Chem. Rev. — 2009. — 253. — P. 893–962.
3. Holub, J. Calix[4]arenes with intramolecularly bridged meta positions prepared via Pd-catalysed double C–H activation / J. Holub, V. Eigner, L. Vrzal, H. Dvorakova, P. Lhotak // Chem. Commun. — 2013. — 49. — P. 2798-2800.
4. Arduini, A. A novel synthesis of p-phenylcalix[4]arenes via tetraiodo derivatives / A. Arduini, A. Pochini, A. Rizzi, A. R. Sicuri, R. Ungaro // Tetrahedron Lett. — 1990. — 31(32). — P. 4653-4656.
5. Wong, M. S. Synthesis of oligophenylene-substituted calix[4]crown-4s and their silver(I) ion-induced nanocones formation / M. S. Wong, P. F. Xia, P. K. Lo, X.H. Sun, W. Y. Wong, S. Shuang // J. Org. Chem. — 2006. — 71. — P. 940-946.
6. Arduini, A. Anion allosteric effect in recognition of tetramethylammonium salts by calix[4]arene cone conformation / A. Arduini, G. Giorgi, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli // J. Org. Chem. — 2001. — 66. — P. 8302 – 8308.
7. Gu, T. Synthesis and electronic properties of covalent assemblies of oligophenylenevinylene units arising from a calix[4]arene core / T. Gu, P. Ceroni, G. Marconi, N. Armaroli, J.- F. Nierengarten // J. Org. Chem. — 2001. — 66. — P. 6432-6439.
8. Gu, T. Calix[4]oligophenylenevinylene: a new rigid core for the design of π -conjugated liquid crystalline derivatives / T. Gu, G. Accorsi, N. Armaroli, D. Guillon J.-F. Nierengarten // Tetrahedron Let. — 2001. — 42, 12. — P. 2309-2312.
9. Kuhnert, N. On the scope and limitations of the Heck reaction of upper rim tetraiodocalix[4]arenes / N. Kuhnert, A. Le-Gresley // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. — 2001. — 24. — P. 3393-3398.

10. van Loon, J.-D. Selective functionalization of calix[4]arenes at the upper rim / J.-D. van Loon, A. Arduini, L. Coppi, W. Verboom, A. Pochini, R. Ungaro, S. Harkema, D.N. Reinhoudt // *J. Org. Chem.* — 1990. — 55. — P. 5639-5646.
11. Klenke, B. A convenient access to iodinated calix[4]arenes / B. Klenke, W. Friedrichsen // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* — 1998. — P. 3377-3379.
12. Brenner, E. Calix[4]arenes with one and two N-linked imidazolium units as precursors of N-heterocyclic carbene complexes. Coordination chemistry and use in Suzuki–Miyaura cross-coupling. / E. Brenner, D. Matt, M. Henrion, M. Tecia, L. Toupet // *Dalton Trans.* — 2011. — 40. — P. 9889-9898.
13. Herbert, S. A. An asymmetric ortholithiation approach to inherently chiral calixarenes / S. A. Herbert, G. E. Arnott // *Org. Lett.* — 2009. — 11, 21. — P. 4986-4989.
14. Krasnokutskaya, E. A. A new, one-step, effective protocol for the iodination of aromatic and heterocyclic compounds via aprotic diazotization of amines / E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel // *Synthesis*. — 2007. — 1. — P. 81-84.
15. Barton, O. G. Iodination of activated aromatic compounds using sodium peroxodisulfate and iodine: an efficient way to iodinate alkylated calix[4]arenes / O.G. Barton, J. Mattay // *Synthesis*. — 2008. — 1. — P. 110-114.
16. Haino, T. Allosteric receptor based on monodeoxycalix[4]arene crown ether / T. Haino, Y. Katsutani, H. Akii, Y. Fukazawa // *Tetrahedron Lett.* — 98. — 39, 44. — P. 8133-8136.
17. Gunji, A. Selective and efficient iodination of the p-positions of calix[4]arene derivatives / A. Gunji, K. Takahashi // *Synthetic Com.* — 1998. — 28, 21. — P. 3933-3942.
18. Liu, J. Synthesis of terpyridine-substituted calix[n]arenes / J. Liu, M. Tonigold, B. Bredenkötter, T. Schröder, J. Mattay, D. Volkmer // *Tetrahedron Lett.* — 2009. — 50. — P. 1303–1306.
19. Daze, K. D. Synthesis of new trisulfonated calix[4]arenes functionalized at the upper rim, and their complexation with the trimethyllysine epigenetic mark / K. D. Daze, M. C. F. Ma, F. Pineux, F. Hof // *Org. Lett.* — 2012. — 14(6). — P. 1512–1515.

20. Chan, K. L. High-efficiency pyrene-based blue light emitting diodes: aggregation suppression using a calixarene 3D-scaffold / K. L. Chan, J. P. F. Lim, X. Yang, A. Dodabalapur, G. E. Jabbour, A. Sellinger // *Chem. Commun.* — 2012. — 48. — P. 5106–5108.
21. Al-Saraierh, H. Narrow-rim functionalization of calix[4]arenes via Sonogashira coupling reactions / H. Al-Saraierh, D. O. Miller, P. E. Georghiou // *J. Org. Chem.* — 2005. — 70. — P. 8273–8280.
22. Zyryanov, G. V. Sensing and fixation of NO₂/N₂O₄ by calix[4]arenes / G. V. Zyryanov, Y. Kang, D. M. Rudkevich // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — 125. — P. 2997–3007.
23. Clark, T. E. Engineering nanorrafts of calixarenes polyphosphonates / T. E. Clark, M. Makha, A. N. Sobolev, H. Rohrs, J. L. Atwood, C. L. Raston // *Chem. Eu. J.* — 2008. — 14. — P. 3931–3938.
24. Awada, M. Binucle-ating behavior of a proximally-diphosphinated calix[4]arenes / M. Awada, C. Jeunesse, D. Matt, L. Toupet, R. Welter // *Dalton Trans.* — 2011. — 40. — P. 10063–10070.
25. Yang, Y. Lower-rim versus upper-rim functionalization in di-ionizable calix[4]arene-crown-5 isomers. Synthesis and divalent metal ion extraction / Y. Yang, G. Arora, F. A. Fernandez, J. D. Crawford, K. Surowiec, E. K. Lee, R. A. Bartsch // *Tetrahedron.* — 2011. — 67. — P. 1389–1397.
26. Kumar, S. One step facile synthesis of bromocalix[n]arenes / S. Kumar, H. M. Chawla, R. Varadarajan // *Tetrahedron Let.* — 2002. — 43. — P. 7073–7075.
27. Pinter, T. Recognition properties of carboxylic acid bioisosteres: anion binding by tetrazoles, aryl sulfonamides and acyl sulfonamides on a calix[4]arene scaffold / T. Pinter, S. Jana, R. J. M. Courtemanche, F. Hof // *J. Org. Chem.* — 2011. — 76. — P. 3733–3741.
28. Hudecek, O. Regioselective upper rim substitution of calix[4]arenes / O. Hudecek, P. Curinova, J. Budka, P. Lhotak // *Tetrahedron.* — 2011. — 67. — P. 5213–5218.

29. Gutsche, C. D. Calixarenes. 16. Functionalized calixarenes: The direct substitution route / C. D. Gutsche, P. F. Pagoria // *J. Org. Chem.* — 1985. — 50. — P. 5795-5802.
30. Moshfegh, A. A. The synthesis of 4,11,18,25 – tetrachloro[14]metacyclophane – 7,14,21,28–tetrol. Structural analogues of phloglucides / A. A. Moshfegh, R. Badri, M. Hojjatie, M. Kaviani, B. Naderi, A. H. Nazmi, M. Ramezani, B. Roozpeikar, G. H. Hakimelahi // *Helv. Chim. Acta.* — 1982. — 65 (4). — P. 1221-1228.
31. Bohmer, V. Assimetrically-substituted calix[4]arenes / V. Bohmer, L. Merkel, U. Kunz // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1987. — P. 896-897.
32. Bohmer, V. Direct synthesis of calix[4]arenes with two different phenolic units in alternating order / V. Bohmer, K. Jung, M. Schoen, A. Wolff // *J. Org. Chem.* — 1992. — 57 (2). — P. 790-792.
33. V. Bohmer, F. Marschollek, L. Zetta, Calix[4]arenes with four differently substituted phenolic units. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3200-3205.
34. Backes, M. The first acid constant of calix[4]arenes / M. Backes, V. Bohmer, G. Ferguson, C. Grüttner, C. Schmidt, W. Vogt, K. Ziat // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* — 1997. — P. 1193-1200.
35. Mendoza, J. de A stepwise synthesis of functionalized calix[4]arenes and a calix[6]arenes with alternate electron-withdrawing substituents / J. de Mendoza, P. M. Nieto, P. Prados, C. Sánchez // *Tetrahedron.* — 1990. — 46 (2). — P. 671-682.
36. Litwak, A. M. Preparation, stereochemistry and reactions of the dis(spirodienone) derivatives of p-tert-butylcalix[4]arenes / A. M. Litwak, F. Grynszpan, O. Aleksyuk, S. Cohen, S. E. Biali // *J. Org. Chem.* — 1993. — 58. — P. 393-402.
37. Nijenhuis, W. F. Calixcrowns as selective potassium cation carriers in supported liquid membranes / W. F. Nijenhuis, E. G. Buitenhuis, F. de Jong, E. J. R. Sudholter, D. N. Reinhoudt // *J. Am. Chem. Soc.* — 1991. — 113. — P. 7963-7968.
38. Casnati, A. Selective complexation and membrane transport of guanidinium salts by calix[6]arene amides / A. Casnati, P. Minari, A. Pochini, R. Ungaro, W. F. Nijenhuis, F. de Jong, D. N. Reinhoudt // *Isr. J. Chem.* — 1992. — 32. — P. 79-87.

39. Casnati, A. Synthesis, complexation, and membrane transport studies of 1,3-alternate calix[4]arene-crown-6 conformers: a new class of cesium selective ionophore / A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, J. F. Ugozzoli, F. Arnaud, S. Fanni, M.-J. Schwing,, R. J. M. Egberink, F. de Jong, D. N. Reinhoudt // *J. Am. Chem. Soc.* — 1995. — 117. — P. 2767-2777.
40. Kim, J. K. Selective extraction of cesium ion with calix[4]arene crown ether through thin sheet supported liquid membranes / J. K. Kim, J. S. Kim, Y. G. Shul, K. W. Lee, W. Z. Oh // *J. Membr. Sci.* — 2001. — 187. — P. 3–11.
41. Pedersen, C. J. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts / C. J. Pedersen // *J. Am. Chem. Soc.* — 1967. — 89, 26. — P. 7017-7036.
42. Visser, H. Kinetics of carrier-mediated alkali cation transport through supported liquid membranes: Effect of membrane solvent, co-transported anion, and support / H. C. Visser, F. de Jong, D. N. Reinhoudt // *J. Membr. Sci.* — 1995. — 107. — P. 267-276.
43. Chrisstoffels, L. A. J. Facilitated transport of hydrophilic salts by mixtures of anion and cation carriers and by ditopic carriers / L. A. J. Chrisstoffels, F. de Jong,, D. N. Reinhoudt, S. Sivelli, L. Gazzola, A. Casnati, R. Ungaro // *J. Am. Chem. Soc.* — 1999. — 121. — P. 10142-10151.
44. Asfari, Z. Doubly crowned calix[4]arenes in the 1,3-alternate conformation as cesium-selective carriers in supported liquid membranes / Z. Asfari, C. Bressot, J. Vicens, C. Hlll, J.-F. Dozol, H. Rouquette, S. Eymard, V. Lamare, B. Toumois // *Anal. Chem.* — 1995. — 67. — P. 3133-3139.
45. Raut, D. R. Selective transport of radio-cesium by supported liquid membranes containing calix[4]crown-6 ligands as the mobile carrier / D. R. Raut, P. K. Mohapatra, S. A. Ansari, A. Sarkar, V. K. Manchanda // *Desalin.* — 2008. — 232. — P. 262-271.
46. Raut, D. R. Evaluation of a calix[4]-bis-crown-6 ionophore-based supported liquid membrane system for selective ^{137}Cs transport from acidic solutions / D. R. Raut, P. K. Mohapatra, S. A. Ansari, V. K. Manchanda // *J. Membr. Sci.* — 2008. — 310. — P. 229–236.

47. Raut, D. R. Evaluation of two calix-crown-6 ligands for the recovery of radio cesium from nuclear waste solutions: Solvent extraction and liquid membrane studies / D. R. Raut, P. K. Mohapatra, M. K. Choudhary, S. K. Nayak // *J. Membr. Sci.* — 2013. — 429. — P. 197–205.
48. Jagasia, P. Hollow fiber supported liquid membrane studies using a process compatible solvent containing calix[4]arene-mono-crown-6 for the recovery of radio-cesium from nuclear waste / P. Jagasia, S. A. Ansari, D. R. Raut, P. S. Dhami, P. M. Gandhi, A. Kumar, P. K. Mohapatra // *Sep. Purif. Technol.* — 2016. — 170. — P. 208–216.
49. Jagasia, P. Pertraction of radio-cesium from acidic feeds across supported liquid membranes containing calix-crown-6 ligands in a fluorinated diluent / P. Jagasia, P. K. Mohapatra, D. R. Raut, P. S. Dhami, V. C. Adya, A. Sengupta, P. M. Gandhi, P. K. Wattal // *J. Membr. Sci.* — 2015. — 487. — P. 127–134.
50. Arnaud-Neu, F. Calixarenes with diphenylphosphoryl acetamide functions at the upper rim. A new class of highly efficient extractants for lanthanides and actinides / F. Arnaud-Neu, V. Bohmer, J.-F. Dozol, C. Griittner, R. A. Jakobi, D. Kraft, O. Mauprivez, H. Rouquette, M.-J. Schwing-Weill, N. Simon, W. Vogt, // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* — 1996. — 6. — P. 1175-1182.
51. Yaftian, M. R. Rare-earth metal-ion separation using a supported liquid membrane mediated by a narrow rim phosphorylated calix[4]arene / M. R. Yaftian, M. Burgard, C. B. Dieleman, D. Matt // *J. Membr. Sci.* — 1998. — 144. — P. 57-64.
52. Ansari, S. A. N,N,N',N'-Tetraoctyl diglycolamide (TODGA): a promising extractant for actinide-partitioning from high-level waste (HLW) / S. A. Ansari, P. N. Pathak, V. K. Manchanda, M. Husain, A. K. Prasad, V. S. Parmar // *Solvent Extr. Ion Exch.* — 2005. — 23. — P. 463–479.
53. Mohapatra, P. K. Unusual transport behaviour of actinide ions with a novel calix[4]arene-tetra-diglycolamide (C4DGA) extractant / P. K. Mohapatra, M. Iqbal, D. R. Raut, J. Huskens, W. Verboom // *J. Membr. Sci.* — 2012. — 411, 412. — P. 64– 72.

54. Ansari, S. A. Chemistry of Diglycolamides: Promising Extractants for Actinide Partitioning / S. A. Ansari, P. Pathak, P. K. Mohapatra, V. K. Manchanda // *Chem. Rev.* — 2012. — 112. — P. 1751–1772.
55. Ansari, S. A. Novel diglycolamide-functionalized calix[4]arenes for actinide extraction and supported liquid membrane studies: Role of substituents in the pendent arms and mass transfer modelling / S. A. Ansari, P. K. Mohapatra, M. Iqbal, P. Kandwal, J. Huskens, W. Verboom // *J. Membr. Sci.* — 2013. — 430. — P. 304–311.
56. Mohapatra, P. K. A comparative evaluation of the liquid–liquid extraction and pertraction efficiency of a both-side diglycolamide-functionalized calix[4]arene with analogous upper and lower-rim calixarenes for actinide separations / P. K. Mohapatra, D. R. Raut, M. Iqbal, J. Huskens, W. Verboom // *J. Membr. Sci.* — 2013. — 444. — P. 268–275.
57. Alpoguz, H. K. Transport of Hg^{2+} ions across a supported liquid membrane containing calix[4]arene nitrile derivatives as a specific ion carrier / H. K. Alpoguz, S. Memon, M. Ersoz, M. Yilmaz // *Sep. Sci. Technol.* — 2005. — 40. — P. 2365–2372.
58. Alpoguz, H. K. Transport of metals through a liquid membrane containing calix[4]arene derivatives as carrier / H. K. Alpoguz, S. Memon, M. Ersoz, M. Yilmaz // *Sep. Sci. Technol.* — 2002. — 37, 9. — P. 2201–2213.
59. Alpoguz, H. K. Kinetics of mercury (II) transport through a bulk liquid membrane containing calix[4]arene derivatives as carrier / H. K. Alpoguz, S. Memon, M. Ersoz, M. Yilmaz // *Sep. Sci. Technol.* — 2003. — 38, 7. — P. 1649–1664.
60. Alpoguz, H. K. Transport kinetics of Hg^{2+} through bulk liquid membrane using calix[4]arene ketone derivative as carrier / H. K. Alpoguz, S. Memon, M. Ersoz, M. Yilmaz // *Sep. Sci. Technol.* — 2004. — 39, 4. — P. 799–810.
61. Alpaydin, S. Kinetic study of Hg(II) transport through a bulk liquid membrane containing ester derivative of bis-calix[4]arene / S. Alpaydin, M. Yilmaz, M. Ersoz // *Sep. Sci. Technol.* — 2004. — 39, 9. — P. 2189–2206.
62. Alpoguz, H. K. Facilitated supported liquid membrane transport of Hg^{2+} using calix[4]arene derivatives / H. K. Alpoguz, A. Kaya, S. Memon, M. Yilmaz // *J. Macromol. Sci. Part A Pure Appl. Chem.* — 2007. — 44. — P. 17–20.

63. Minhas, F. T. Hg(II) transport through modified supported liquid membrane / F. T. Minhas, S. Memon, M. I. Bhanger // *J. Macromol. Sci. Part A Pure Appl. Chem.* — 2013. — 50. — P. 215–220.
64. Solangi, I. B. Transportation of Cr(VI) through calix[4]arene based supported liquid membrane / I. B. Solangi, F. Özcan, G. Arslan, M. Ersoz // *Sep. Purif. Technol.* — 2013. — 118. — P. 470–478.
65. Kaya, A. Transport of Pb(II) by supported liquid membrane containing p-tert-butyl calix[4]amine derivative as carrier / A. Kaya, T. Kutlu, A. Hol, A. Surucu, H. K. Alpoguz // *Desalin. Water Treat.* — 2014. — 52. — P. 3219–3225.
66. Minhas, F. T. Facilitated kinetic transport of Cu(II) through a supported liquid membrane with calix[4]arene as a carrier / F. T. Minhas, S. Memon, I. Qureshi, M. Mujahid, M. I. Bhanger // *C. R. Chimie.* — 2013. — 16. — P. 742–751.
67. Minhas, F. T. Calix[4]arene derivative as copper(II) carrier in a bulk liquid membrane: a kinetic study / F. T. Minhas, I. Qureshi, S. Memon, M. I. Bhanger // *Sep. Sci. Technol.* — 2011. — 46. — P. 2400–2408.
68. Zaghbani, A. Affinity membranes for the extraction of Cd^{2+} metal ions by facilitated transport ensured by a new thiacalix[4]arene complexing agent incorporated in supported liquid membranes (SLM) / A. Zaghbani, R. Tayeb, I. Bonnamour, C. Felix, F. Vocanson, R. Lamartine, M. Dhahbi, P. Seta // *J. Membr. Sci.* — 2005. — 258. — P. 5–7.
69. Zaghbani, A. Thiacalix[4]arene derivatives as extractants for metal ions in aqueous solutions: Application to the selective facilitated transport of Ag(I) / A. Zaghbani, C. Fontas, M. Hidalgo, R. Tayeb, M. Dhahbi, F. Vocanson, R. Lamartine, P. Seta // *Mater. Sci. Eng. C.* — 2008. — 28. — P. 985 – 989.
70. Kandwal, P. Transport of cesium using hollow fiber supported liquid membrane containing calix[4]arene-bis(2,3-naphtho)crown-6 as the carrier extractant: Part II. Recovery from simulated high level waste and mass transfer modeling / P. Kandwal, S. A. Ansari, P. K. Mohapatra // *J. Membr. Sci.* — 2011. — 384. — P. 37–43.
71. Kandwal, P. Selective cesium transport using hollow fibre-supported liquid membrane containing calix[4]arene-bis-naphthocrown-6 as the carrier extractant / P.

Kandwal, P. K. Mohapatra, S. A. Ansari, V. K. Manchanda // *Radiochim. Acta.* — 2010. — 98. — P. 493–498.

72. Jagasia, P. Hollow fiber supported liquid membrane studies using a process compatible solvent containing calix[4]arene-mono-crown-6 for the recovery of radio-cesium from nuclear waste / P. Jagasia, S. A. Ansari, D. R. Raut, P. S. Dhami, P. M. Gandhi, A. Kumar, P. K. Mohapatra // *Sep. Purif. Technol.* — 2016. — 170. — P. 208–216.

73. Ansari, S. A. Diglycolamide-functionalized calix[4]arene for Am(III) recovery from radioactive wastes: Liquid membrane studies using a hollow fiber contactor / S. A. Ansari, P. K. Mohapatra, P. Kandwal, W. Verboom // *Ind. Eng. Chem. Res.* — 2016. — 55, 6. — P. 1740-1747.

74. Kubota, F. Permeation behavior of rare earth metals with a calix[4]arene carboxyl derivative in a hollow-fiber membrane / F. Kubota, T. Kakoi, M. Goto, S. Furusaki, F. Nakashio, T. Hano, // *J. Membr. Sci.* — 2000. — 165. — P. 149–158.

75. Pearson, R. G. Application of the principle of hard and soft acids and bases to organic chemistry / R. G. Pearson, J. Songstad // *J. Am. Chem. Soc.* — 1967. — 89, 8. — P. 1827-1836.

76. Araki, K. Chiral recognition of α -amino acid derivatives with a homooxacalix[3]arene: construction of a pseudo-C₂-symmetrical compound from a C₃-symmetrical macrocycle / K. Araki, K. Inada, S. Shinkai // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1996. — 35(1). — P. 72-74.

77. Kubo, Y. Colorimetric chiral recognition by molecular sensor / Y. Kubo, S. Maeda, S. Tokita, M. Kubo // *Nature.* — 1996. — 382. — P. 522.

78. Bohmer, V. The t-butyl group as a possible protective group in the synthesis of oligo [hydroxy-1,3- phenylene]methylenes / V. Bohmer, D. Rathay, H. Kammerer // *Org. Prep. Proced. Int.* — 1978. — 10. — P. 113-121.

79. Saper, N. I. 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-catalyzed, ortho-selective chlorination of phenols by sulfuryl chloride / N. I. Saper, B. B. Snider // *J. Org. Chem.* — 2014. — 79. — P. 809–813.

80. Moussa, V. N. Sulfuryl Chloride: A Versatile Alternative to Chlorine / V. N. Moussa // *Aust. J. Chem.* — 2012. — 65. — P. 95–96.
81. Abdullayev, D. K. Oxidative chlorination of xylenes with the participation of sodium hypochlorite / D. K. Abdullayev, M. S. Salakhov, Ch. A. Chalabiyev // *Pet. Chem.* — 33, 2. — 1993. — P. 154-159.
82. Kharasch, M. S. Chlorinations with Sulfuryl Chloride. I. The Peroxide-Catalyzed Chlorination of Hydrocarbons / M. S. Kharasch, H. C. Brown // *J. Am. Chem. Soc.* — 1939. — 61, 8. — P. 2142-2150.
83. Silverstein, R. M. Spectrometric identification of organic compounds / R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle. — John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005. — P. 35.
84. Bitter, I. An easy access to tetra-O-alkylated calix[4]arenes of cone conformation / I. Bitter, A. Grun, B. Agai, L. Toke // *Tetrahedron.* — 1995. — 51 (28). — P. 7835-7840.
85. Talanov, V.S. Highly selective preparation of conformationally rigid stereoisomeric calix[4]arenes with two carboxymethoxy groups / V. S. Talanov, R. A. Bartsch // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1999. — P. 1957–1961.
86. Iwamoto, K. Synthesis of all possible conformational isomers of O-alkyl-p-t-butylcalix[4]arenes / K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai // *Tetrahedron.* — 1991. — 47 (25). — P. 4325-4342.
87. Iwamoto, K. Conformations and structures of tetra-O-alkyl-p-tert-butylcalix[4]arenes. How is the conformation of calix[4]arenes immobilized? / K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai // *J. Org. Chem.* — 1991. — 56. — P. 4955-4962.
88. Krakowiak, K. E. Synthesis of Aza-Crown Ethers / K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, D. J. Zamecka-Krakowiak // *Chem. Rev.* — 1989. — P. 929-972.
89. Alekseeva, E. A. p-tert-Butylcalix[4]arenes containing azacrown ether substituents at the lower rim as potential polytopic receptors / E. A. Alekseeva, S. S. Basok, A. V. Mazepa, A. P. Luk'yanenko, O. V. Snurnikova, A. I. Gren' // *Russ. J. Gen. Chem.* — 2013. — 83. — P. 1738-1743.

90. Magrans, J. O. Are 1,3-di-O-benzoylcalix[4]arenes an exception to the ^{13}C -NMR rule for conformational determination? / J. O. Magrans, J. de Mendoza, M. Pons, P. Prados // *J. Org. Chem.* — 1997. — 62. — P. 4518-4520.
91. Roeske, R.W. The binding of barium and calcium ions by the antibiotic beauvericin / R.W. Roeske, S. Isaac, T. E. King, L. K. Steinrauf // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1974. — 57 (3). — P. 554-561.
92. Arnaud-Neu, F. Extraction and solution thermodynamics of complexation of alkali and alkaline-earth cations by calix[4]arene amides / F. Arnaud-Neu, G. Barrett, S. Fanni, D. Marrs, W. McGregor, M. A. McKerverey, M.-J. Schwing-Weill, V. Vetrogon, S. Wechsler // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* — 1995. — 2. — P. 453-461.
93. Arnaud-Neu, F. Modulation of cation binding in calix[4]arene amides: synthesis, complexation and molecular modelling studies / F. Arnaud-Neu, S. Barbosa, F. Berny, A. Casnati, N. Muzet, A. Pinalli, R. Ungaro, M.-J. Schwing-Weill, G. Wipff // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* — 1999. — P. 1727-1738.
94. Sviben, I. Extraction and complexation of alkali and alkaline earth metal cations by lower-rim calix[4]arene diethylene glycol amide derivatives / I. Sviben, N. Galic, V. Tomisic, L. Frkanec // *New J. Chem.* — 2015. — 39. — P. 6099-6107.
95. Nakatsuji, Y. Selective transport of alkali metal cations using aza crown ethers in a liquid membrane / Y. Nakatsuji, M. Sakamoto, M. Okahara, K. Matsushima // *Nippon Kagaku Kaishi.* — 1987. — 3. — P. 430-434.
96. Marchand, A. P. synthesis and alkali metal picrate extraction capabilities of novel, cage-functionalized diazacrown ethers. Effects of host preorganization on avidity and selectivity toward alkali metal picrates in solution / A. P. Marchand, A. S. McKim, K. A. Kumar // *Tetrahedron.* — 1998. — 54. — P. 13421-13426.
97. Yaftian, M. R. Rare-earth metal-ion separation using a supported liquid membrane mediated by a narrow rim phosphorylated calix[4]arene / M.R. Yaftian, M. Burgard, C. B. Dieleman, D. Matt // *J. Membr. Sci.* — 1998. — 144. — P. 57-64.
98. Singh, S.K. Recent advances in the extraction of target metal ions with liquid membrane processes incorporating macrocycle carriers / Singh, S.K., Asfari, Z. and Trebouet D. // *Sep. Purif. Rev.* — 2013. — 42. — P. 28-86.

99. Danesi, P. R. Separation of metal species by supported liquid membranes / P. R. Danesi // *Sep. Sci. Technol.* — 1984-1985. — 19 (11, 12), P. 857-894.
100. Deligöz, H. Liquid-liquid extraction of transition metal cations by calixarene-based cyclic ligands / H. Deligöz, M. Yilmaz // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. - 1995. — 13, 15. — P. 19-26.
101. Chang, S.-K. New metal cation-selective ionophores derived from calixarenes: their syntheses and ion-binding properties. / S.-K. Chang, I. Cho // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1986. — P. 211-214.
102. Wang, W. Synthesis and biological evaluation of isoflavone amide derivatives with antihyperlipidemic and preadipocyte antiproliferative activities / W. Wang, Y. He, P. Xu, Q. You, H. Xiao, H. Xiang // *Bioorg. Med. Chem.* — 2015. — 23, 15. — P. 4428-4433.
103. Gutsche, C.D. p-tert-Butylcalix[4]arene / C.D. Gutsche, M. Iqbal // *Org. Synth.* — 1990. — 68. — P. 234.
104. Dai, X. A nanodrug to combat cisplatin-resistance by protecting cisplatin with p-sulfonatocalix[4]arene and regulating glutathione S-transferases with loaded 5-fluorouracil / X. Dai, X. Zhou, C. Liao, Y. Yao, Y. Yua, S. Zhang // *Chem. Commun.* — 2019. — 55. — P. 7199-7202.
105. Chawla, H. M. Synthesis of 25,26,27-Tris(ethoxycarbonylmethoxy)-28-(4-methyl-7-coumarinyloxycarbonylmethoxy)calix-4-arene / H. M. Chawla, K. Srinivas // *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* — 1993. — 32, 11. — P. 1162 – 1164.
106. Iwamoto, K. Syntheses of all possible conformational isomers of O-alkyl-p-t-butylcalix[4]arenes / K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai // *Tetrahedron*. — 1991. — 47. — P. 4325-4342.