

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



ТРУШИНА Екатерина Антоновна

пара-Хлорзамещенные каликсарены: синтез и рецепторные свойства

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2020

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель

кандидат химических наук, доцент,
Прохорова Полина Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Газизов Альмир Сабирович,
доктор химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика;

Зырянов Григорий Васильевич,
доктор химических наук, профессор РАН, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, ведущий научный сотрудник лаборатории координационных соединений;

Ковалев Владимир Васильевич,
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», главный научный сотрудник кафедры химии нефти и органического катализа Химического факультета

Защита состоится «26» октября 2020 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 02.02.20 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=1391>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.
(дата)

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, amino-, 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 сульфурита, 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 алкили-

рования, 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-хлорфеноксиксусной кислоты (модельного соединения для отработки методики хлорирования каликсаренов), путем электролиза раствора хлорида натрия в присутствии 2-метилфеноксиксусной 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 методике¹.

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;

¹ R.W. Roeske, S. Isaac, T. E. King, L. K. Steinrauf The binding of barium and calcium ions by the antibiotic beauvericin / Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1974. — 57 (3). — P. 554-561.

- 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении сформулированы актуальность исследования, его цели и задачи, научная новизна, практическая и теоретическая значимость. **Литературный обзор (глава 1)** посвящен методам синтеза *пара*-галогензамещенных каликс[4]аренов и вопросам применения различных производных данных макроциклов в качестве мембранных переносчиков в жидких импрегнированных мембранах. **Во второй главе (Обсуждение результатов)** приведены разработанные методы получения *пара*-хлорокаликс[4]аренов и изучение их рецепторных свойств. **В экспериментальной части (глава 3)** описываются методики проведения синтезов, экстракционных и транспортных экспериментов, физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

Глава 2. Обсуждение результатов

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

В рамках разработки эффективного прямого метода синтеза *пара*-хлорокаликсаренов по результатам анализа литературных данных 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

Поскольку использование в реакции гипохлорита натрия подразумевает проведение ее в водной среде, это устанавливало определенные требования к свойствам исходных каликсаренов. Несмотря на способность фенола, как структурной единицы каликс[4]аренов, к образованию фенолятов щелочных металлов, экспериментально было установлено, что использование незамещенного по нижнему ободу производного каликс[4]арена приводило к неселективному протеканию процесса. Реакцию проводили с каликсареном **1**, замещенным по нижнему ободу с помощью фрагментов этилхлорацетата. Сначала происходило омыление сложноэфирных групп под действием гидроксида натрия в системе растворителей вода-тетрагидрофуран (в соотношении 1:1), 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 *пара*-хлорзамещенной тетракислоты **2** (схема 1). Реакцию останавливали добавлением раствора

соляной кислоты с последующей экстракцией каликсарена органическим растворителем. 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.

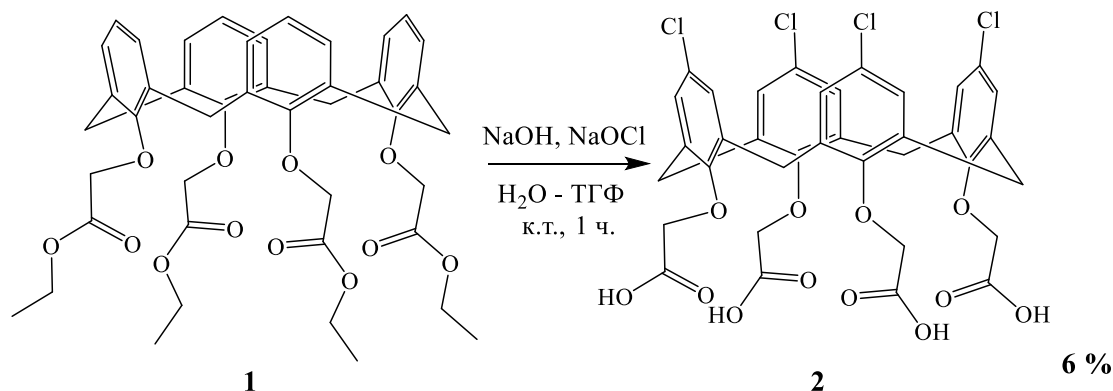


Схема 1

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 электролиза

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.

Для отработки условий эксперимента данный подход исследовали в первую очередь на модельном соединении — структурном аналоге соответствующего макроцикла, ввиду относительной дороговизны и трудоемкости получения исходного *трет*-бутил-каликсарена. Исходными реагентами стали сложноэфирное производное каликс[4]арена **1** и его структурный аналог 2-метилфеноксиуксусная кислота **3** (схема 2), которая также интересна как прекурсор для промышленного гербицида - 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты (метаксон).

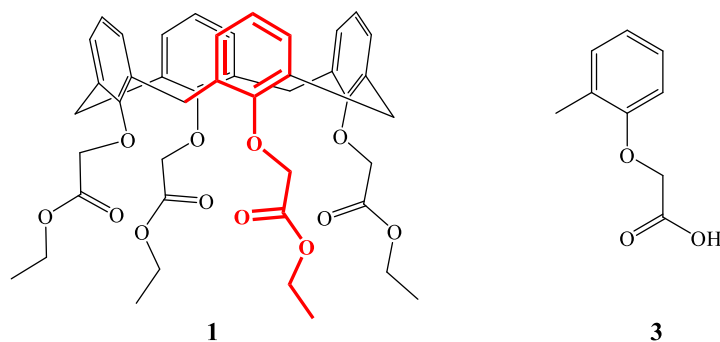
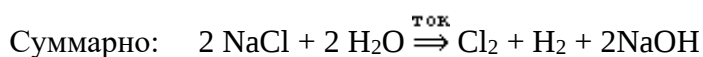
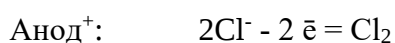


Схема 2

Расчетное количество модельного соединения **3** и эквивалентное количество NaOH, растворенное в минимальном объеме воды, помещали в электрохимическую ячейку, перемешивали в течение 15 минут для образования натриевой соли 2-метил-феноксиуксусной кислоты. К раствору соли добавляли раствор хлорида натрия ($C=100$ г/л) до объема, необходимого для достижения эффективной площади поверхности погруженных электродов. 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.



По истечении 6 часов с начала пропускания постоянного тока через электрохимическую систему выделили целевой продукт 2-метил-4-хлорфеноксиуксусную кислоту. 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.

При переходе от модели к каликсареновой платформе с исходным соединением **1** при проведении электролиза наблюдали интенсивное пенообразование, хотя для 2-метилфеноксиуксусной кислоты такое поведение не зафиксировали, по-видимому, за счет большей гидрофобности молекулы каликсарена 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.

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.

2.1.3 Взаимодействие каликс[4]аренов с хлористым сульфуром SO_2Cl_2

В ходе экспериментов установили, что взаимодействие замещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов с хлористым сульфуром в метиленхлориде приводило к образованию трудноразделимой многокомпонентной смеси, поэтому в качестве исходного вещества предложили молекулу, не содержащую заместителей по нижнему ободу. Соединение **4a** перемешивали с 5 эквивалентами хлористого сульфурида в сухом хлористом метиле при 40 °С в течение суток (схема 3), однако в отличие от предыдущих случаев, удалось с высоким выходом (до 95 %) выделить индивидуальный продукт замещения в *para*-положение по отношению к гидроксильной группе **5a**.

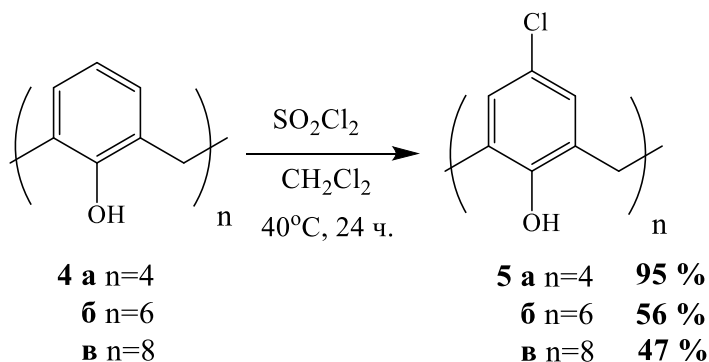


Схема 3

Наличие хлора в молекуле и его количество подтверждали методом масс-спектрометрии. В масс-спектре оценивали соотношение интенсивностей изотопных пиков и пика молекулярного иона [M], [M+2], [M+4], [M+6]. Согласно литературным данным² 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 **5a** очень близки к представленным литературным показателям, это дало основание утверждать присутствие в молекуле именно четырех атомов хлора.

Таблица 1. Данные масс-спектра соединения **5a**

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

² Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Spectrometric Identification of Organic Compounds; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2005; p. 35

Методика хлорирования не замещенного по нижнему ободу каликсарена была расширена на каликс[*n*]арены ($n = 6,8$). Установлено, что реакция, так же, как и с тетрамером, протекала селективно только в *пара*-положение, однако выходы в данном случае были ниже – 56 % и 47 % для гекса- и октамеров, соответственно, что может быть связано с наличием большого числа конформаций у данных производных и, как следствие, повышенной вероятностью возникновения структурных (стерических) затруднений для протекания реакций.

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.

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 °C не достаточен для инициации радикального замещения, что подтверждается имеющимися в литературе данными, где в случае с хлористым сульфурилем инициация радикальной реакции не происходила при нагревании вплоть до 110 °C³.

Таким образом, был разработан и оптимизирован метод прямого хлорирования каликс[*n*]аренов ($n = 4,6,8$) с использованием хлористого сульфурила, предложен механизм реакции. Установлено, что с не замещенными по нижнему ободу производными **4** реакция протекает с количественным выходом, однако она не подходит для прямого замещения на хлор *n*-положения в каликсаренах, алкилированных по нижнему ободу.

2.1.4 Реакции *ипсо*-хлорирования

С целью повышения эффективности процесса и сокращения числа синтетических стадий мы разработали реакции *ипсо*-хлорирования каликс[4]аренов хлористым сульфурилом в присутствии кислот Льюиса. Для изучения влияния наличия заместителей по нижнему ободу каликсарена на *ипсо*-замещение *трет*-бутильной группы в качестве исходных реагентов использовались дистально дизамещенные соединения **6a,б**. Стоит отметить, что для оценки конформационного поведения продуктов варьировалась также и длина алкильного фрагмента (метил и бутил). Взаимодействие каликсаренов **6a,б** с 4 экв. хлористого сульфурила в присутствии 1 экв. $AlCl_3$ (общеизвестный катализатор, используемый для отщепления от молекулы каликсарена *трет*-бутильного фрагмента) при кипячении в течение 20 ч в четыреххлористом

³ M. S. Kharasch, H. C. Brown Chlorinations with Sulfuryl Chloride. I. The Peroxide-Catalyzed Chlorination of Hydrocarbons / J. Am. Chem. Soc. - 1939. - 61, 8. - P. 2142-2150

углероде приводило к образованию индивидуальных продуктов **7a** (30 %) и **7b** (33 %) (схема 4).

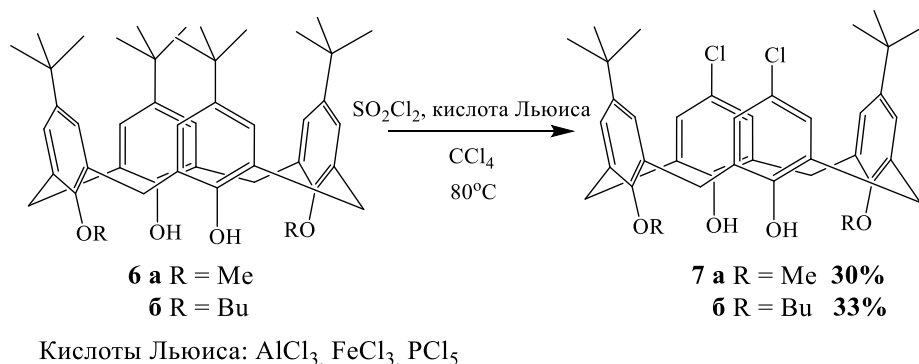


Схема 4

Строение полученных соединений подтверждали данными спектроскопии ЯМР ^1H и масс-спектрометрии, однако это не прояснило идет ли *ipso*-хлорирование в ароматическое кольцо с незамещенной гидроксильной группой или нет. Исходя из того, что фенол является более активным субстратом в реакциях замещения, чем О-алкилированный фенол, мы предположили, что реакция протекала в *para*-положение по отношению к гидроксильной группе, что подтвердилось результатами экспериментов гетероядерной корреляционной спектроскопии (НМВС).

С целью оптимизации методики *ipso*-хлорирования дизамещенных производных **6a,b** в направлении увеличения выхода целевого продукта изучали также влияние других кислот Льюиса, таких как FeCl_3 и PCl_5 , на эффективность процесса. В тех же условиях, что и в случае хлорида алюминия, в ходе реакций *ipso*-замещения *tert*-бутильных групп на атом хлора при использовании PCl_5 наблюдалось образование продукта **7b** с 57 %-ным выходом, что почти вдвое выше, чем в присутствии хлорида алюминия; а в случае с FeCl_3 целевой продукт получить не удалось. Для установления роли пентахлорида фосфора в реакции хлорирования, который самостоятельно может выступать хлорирующим агентом, провели дополнительный эксперимент без участия SO_2Cl_2 . Даже через 48 часов кипячения смеси реагентов в четыреххлористом углероде методом тонкослойной хроматографии зафиксировали присутствие в реакционной массе только исходного каликсарена **6**, исходя из чего можно заключить, что PCl_5 в данной реакции лишь катализирует реакцию, но не является источником атомов хлора.

Таким образом, суммарный выход при получении хлорокаликсаренов может быть повышен при использовании реакций *ipso*-хлорирования. По результатам оптимизации использование хлорида фосфора (V) в тандеме с хлористым сульфурилом наиболее благоприятно для реакции селективного *ipso*-хлорирования диалкилированных по нижнему ободу каликсаренов, в связи с этим в последующих исследованиях использовали именно такое сочетание реагентов.

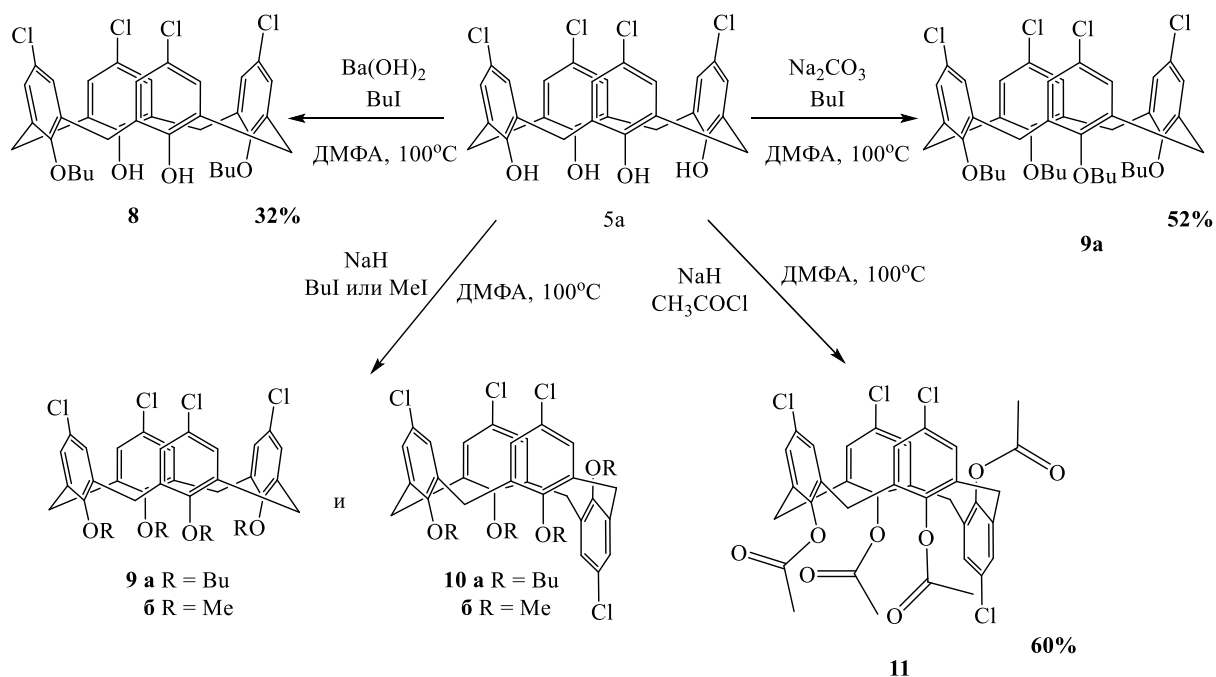
2.1.5 Реакции алкилирования хлорокаликсаренов

Согласно данным литературы⁴ степень замещения каликсарена и его конформация напрямую определяются темплатным эффектом выбранного основания. В нашем случае при взаимодействии исходного хлорокаликсарена **5a** с йодистым бутилом в присутствии сильного основания – гидрида натрия - в диметилформамиде при 100 °С в течение 1 дня наблюдали образование двух стереоизомерных форм тетразамещенного продукта, *конус* и *частичный конус* в соотношении 1:2 (схема 5), что не типично для классических реакций алкилирования каликс[4]аренов, т.к. гидрид натрия наиболее специфичен для получения полностью функционализированного по нижнему ободу продукта в конформации *конус*. Стоит отметить, что введение метильных заместителей обычно не вызывает стерических затруднений и позволяет свободное вращение фенольных юнитов вдоль мостиков каликсарена, однако и в этом случае также обнаружилась смесь конформеров, зафиксированных в стереоизомерных формах *конус* и *частичный конус*, что можно, по-видимому, объяснить стабилизацией молекулы за счет галогенных связей.

В ходе оптимизации методики на основе вышеприведенных литературных данных более подробно было рассмотрено влияние природы основания на продукты замещения. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Следует отметить, что во всех экспериментах полученные продукты не соответствовали ожидаемым (на основании 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 тетраалкилированный продукт, обладающий типом молекулярной симметрии C_{4v} .

⁴ I. Bitter, A. Grun, B. Agai, L. Toke An easy access to tetra-O-alkylated calix[4]arenes of cone conformation / Tetrahedron. — 1995. — 51 (28). — P. 7835-7840; V. S. Talanov, R. A. Bartsch Highly selective preparation of conformationally rigid stereoisomeric calix[4]arenes with two carboxymethoxy groups / J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. — 1999. — P. 1957–1961; K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai Synthesis of all possible conformational isomers of O-alkyl-p-tert-butylcalix[4]arenes / Tetrahedron. — 1991. — 47 (25). — P. 4325-4342; K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai Conformations and structures of tetra-O-alkyl-p-tert-butylcalix[4]arenes. How is the conformation of calix[4]arenes immobilized? / J. Org. Chem. — 1991. — 56. — P. 4955-4962

Таблица 2. Условия и продукты реакций алкилирования хлорокаликсарена **5a**

№ оп.	Основание	Алкилирующий агент	Ожидаемая степень замещения продукта и его стереоизомерная форма	Результат реакции
1	K ₂ CO ₃	ClCH ₂ COOEt	Ди-замещение, <i>конус</i>	Смесь продуктов замещения в конформациях <i>частичный конус: конус</i> (4:1)
2	NaH	BuI	Тетразамещение, <i>конус</i>	Смесь 9a и 10a (1:2)
3	NaH	MeI	Тетразамещение, <i>обращение конформации</i>	Смесь 9b и 10b (1:2)
4	NaH	CH ₃ COCl	Тетразамещение, <i>конус</i>	Соединение 11
5	Ba(OH) ₂	BuI	Тризамещение, <i>конус</i>	Соединение 8
6	Na ₂ CO ₃	BuI	Тетразамещение, <i>конус</i>	Соединение 9a

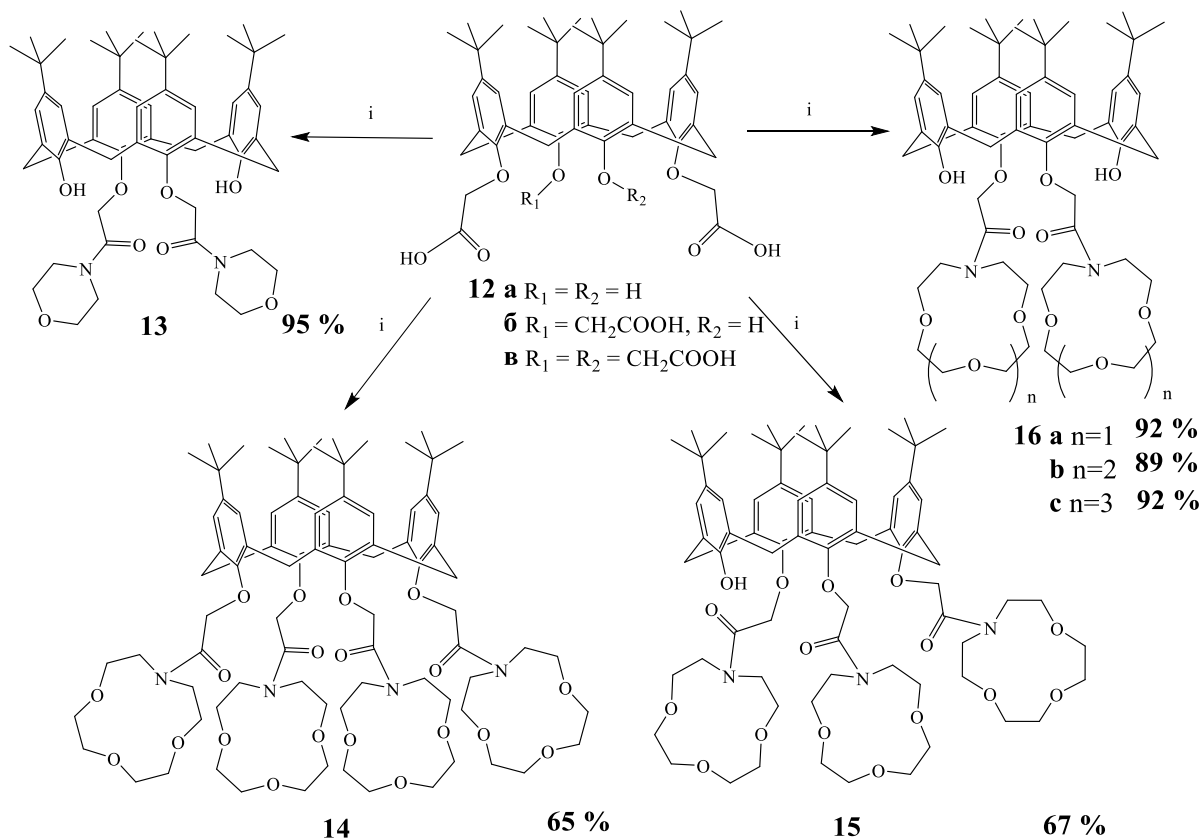
Вероятно, такое поведение может быть связано с тем, что атомы хлора в *пара*-положении по верхнему ободу участвовали в координации с катионами металлов, вызывая образование различных стереоизомерных форм.

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

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

Был наработан ряд каликсарен-краун-эфиров в реакциях щелочного гидролиза соответствующих сложноэфирных производных с последующим амидированием полученных карбоновых кислот **12** карбодиимидным способом. Для получения активных интермедиатов к исходной кислоте добавляли N,N'-дициклогексилкарбодиимид и 1-гидроксибензотриазол (схема

6). Процесс протекал в хлороформе в течение 10-15 часов при комнатной температуре. Выход целевых продуктов варьировал от 65 до 95 %.



i: дициклогексилкарбодиимид, гидроксибензотриазол, азкараун-эфир, CH_2Cl_2 -ТГФ, к.т., 24 ч.

Схема 6

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

2.3 Изучение рецепторных свойств синтезированных каликс[4]аренов по отношению к катионам металлов

Первичную оценку связывающей способности производили методом пикратной экстракции по отношению к широкому ряду металлов.

Общим для всех проведенных экспериментов для хлорокаликсаренов стала довольно низкая степень экстракции (не выше 15 %) (рис.1). 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.

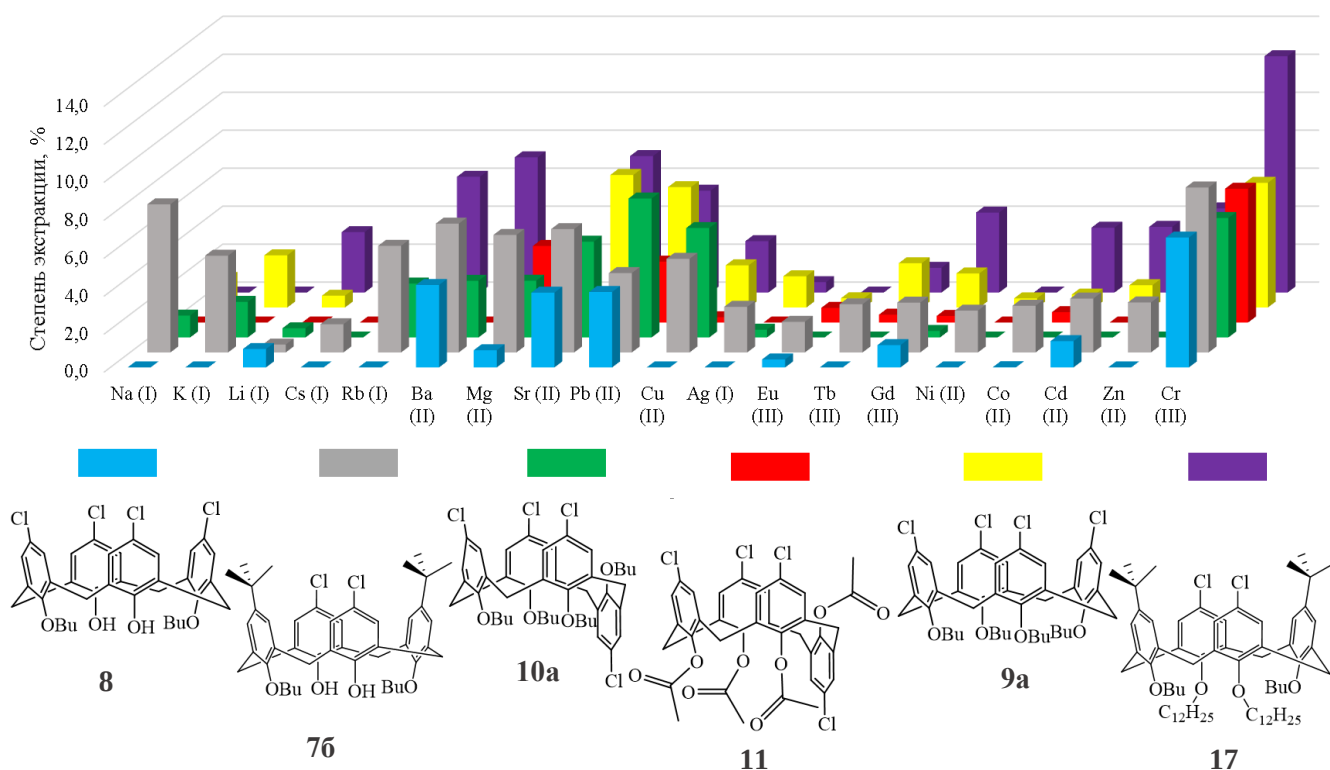


Рисунок 1 - Степень экстракции металлов хлорпроизводными каликсаренов

В результате многочисленных экспериментов установлено, что все изученные хлорсодержащие производные **76**, **8**, **9a**, **10a**, **11**, **17** обладали сродством к катионам хрома (III), дихлорфункционализированные каликсарены **76** и **17** склонны к экстракции щелочных и щелочноземельных металлов, в то время как тетразамещенные по верхнему ободу производные **9a**, **10a** селективны по отношению к катионам Sr^{2+} и Pb^{2+} .

Молекулы, модифицированные фрагментами азакраун-эфиров **13-16**, проявили себя гораздо более эффективными экстрагентами. Наивысшую степень экстракции от 48 до 100 % по отношению практически ко всем исследованным катионам продемонстрировало тетразамещенное производное **14** (рис. 2). Вероятнее всего это связано с формированием полости по нижнему ободу с обилием в структуре атомов азота и кислорода, склонных к связыванию катионов, за счет предорганизации и ион-дипольных взаимодействий

В случае ди- и тризамещенных производных **15**, **16** высокую эффективность (степень экстракции 16-34 % и около 50 %) наблюдали только для ионов серебра и свинца, соответственно. Интересно, что в случае с катионом серебра степень экстракции росла с увеличением размера азакраун-эфирного кольца и количеством заместителей по нижнему ободу молекулы, начиная от 16 % для дизамещенного соединения **16a**, достигнув максимума в 100 % в случае тетрафункционализированного лиганда **14**. В то же время для Pb^{2+} наблюдали стабильную степень экстракции около 50 % всеми исследованными молекулами (кроме продукта тетразамещения **14**), что предполагает участие в связывании амидного фрагмента.

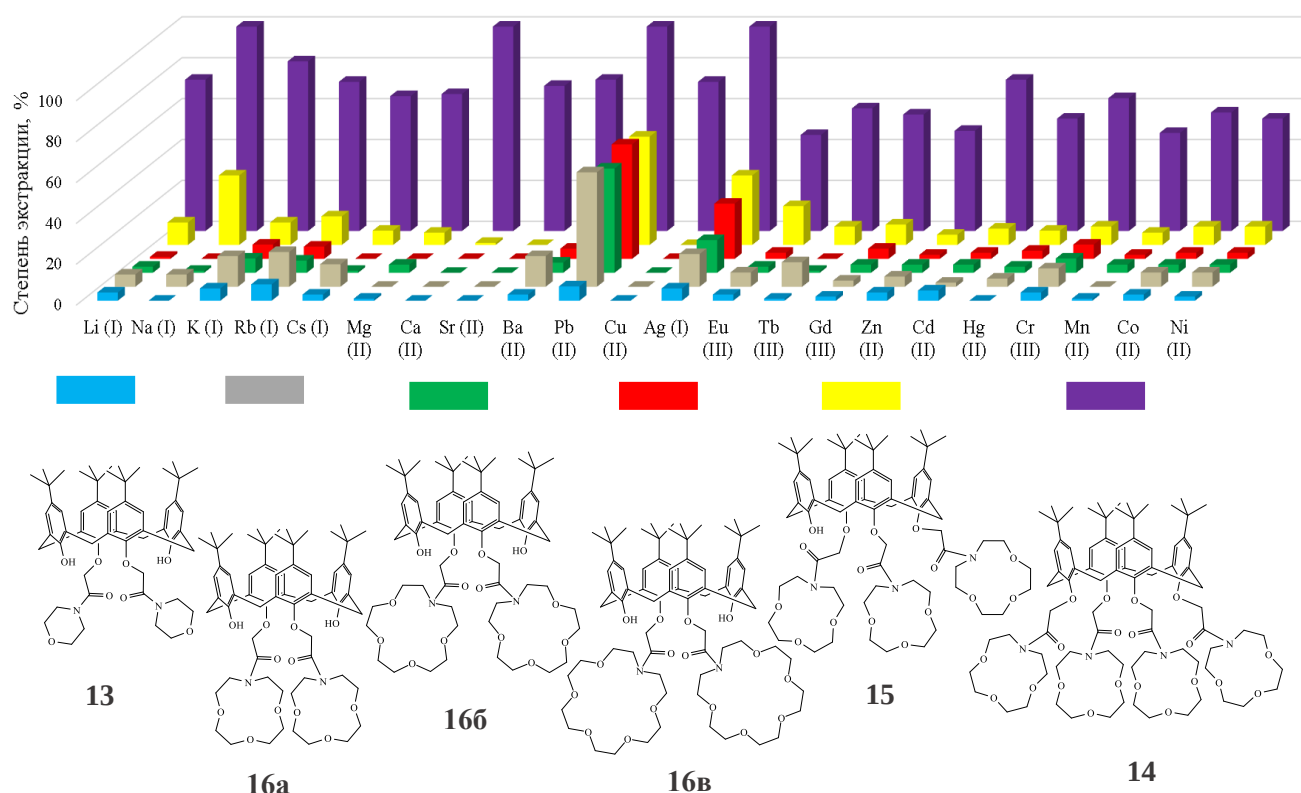


Рисунок 2 - Степень экстракции металлов азакраун-эфирными производными каликсаренов

В качестве основного метода оценки рецепторных свойств был выбран метод мембранного переноса с использованием жидких импрегнированных мембран. 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.

Жидкая импрегнированная мембрана в нашем исследовании представляла собой полимерную подложку из политетрафторэтилена ($d = 25$ мм, размер пор $0,2$ мкм), содержащую в порах раствор мембранного переносчика (производные каликсарена) в *o*-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 основании данных, полученных в результате пикратной экстракции, для дальнейшего изучения транспорта 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 (табл. 3).

Таблица 3. Процент переноса катионов металлов через жидкие поддерживаемые мембраны, содержащие синтезированные каликс[4]арены

Каликсарен	Процент переноса через жидкие импрегнированные мембраны через 20 часов от начала процесса, %					
	Na ⁺	Ba ²⁺	Sr ²⁺	Cr ³⁺	Pb ²⁺	Ag ⁺
Соединение 14	40	10	3	2	92	90
Соединение 15	3	-	-	-	10	2
Соединение 16a	-	-	-	-	3	5
Соединение 16б	-	-	-	-	2	5
Соединение 16в	-	-	-	-	1	1
Соединение 7б	60	1	-	9	-	-
Соединение 17	-	7	12	2	-	-
Соединение 10a	-	-	-	1	1	-
Соединение 11	-	-	-	3	-	-
Соединение 9a	-	-	4	2	-	-

При выполнении транспортных экспериментов с нитратом натрия наилучшую эффективность продемонстрировала молекула **7б** с двумя атомами хлора по верхнему ободу. Перенос составил около 60 % по истечении 20 часов. Производное с четырьмя азакраун-эфирными фрагментами **14** за тот же период транспортировало только 40 % катионов натрия. Что касается щелочноземельных металлов, с которыми были проведены опыты по транспорту, а именно Ba²⁺ и Sr²⁺, степень извлечения во всех случаях не превышала 15 %. Для бария наибольший процент переноса был зафиксирован при использовании мембраны с переносчиком **14**, тетрафункционализированным азакраун-эфирными остатками. Однако в отношении стронция наиболее эффективным оказался макроцикл **17**, содержащий 2 атома хлора по верхнему ободу и 2 длинноцепных алкильных фрагмента по нижнему (эффективность переноса составила 13 % через 22 часа), который никак себя не проявил по отношению к барии. В случае хрома (III) через 24 часа значительный процент переноса (около 12 %) наблюдался только при использовании в качестве переносчика молекулы каликсарена **7б**, содержащего по верхнему ободу 2 атома хлора, а по нижнему замещенного только двумя бутильными остатками, несмотря на то, что и другие *para*-хлорокаликсарены показали родство к катионам хрома (III) в экстракционных экспериментах. При переносе катионов свинца (II) тетра-азакраун каликсарен **14**, продемонстрировал очень высокие показатели, так совокупный процент переноса составил около 100 % после 23 часов протекания процесса. Результаты для серебра были очень схожи с транспортом Pb²⁺. Полный переход катиона в принимающую фазу был достигнут за промежуток времени около 26 часов при использовании мембраны, содержащей в качестве переносчика тетра-азакраун производное **14**.

Таким образом, в результате изучения процессов переноса металлов через жидкие импрегнированные мембраны было установлено, что среди хлорзамещенных наибольшие перспективы имеют каликс[4]арены с двумя атомами галогена по верхнему ободу, а из азакраунэфирных лигандов хорошо себя проявило только тетрафункционализированное 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 свойств⁵ с аналогичными параметрами для синтезированных хлорпроизводных наблюдали довольно близкие значения, в то же время классические каликсарены имеют сродство к катионам лития, а хлоркаликсарены – к хрому (III). Однако в экспериментах по мембранному переносу катионов металлов использование *n-трет*-бутилкаликс[4]аренов незначительно влияло на трансфер катионов щелочных металлов⁶, в то время как дихлорзамещенное производное **76** продемонстрировало хорошую эффективность в отношении катионов натрия, что подтверждает перспективность введения атомов хлора в каликсареновый каркас.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые разработаны два высокоэффективных и селективных подхода к получению *пара*-хлорзамещенных каликсаренов: прямое и реакция *ипсо*-хлорирования с помощью хлористого сульфурила. Установлены закономерности влияния структуры исходного каликсарена на продукт реакции.
2. Разработан и оптимизирован процесс *ипсо*-замещения *трет*-бутильных групп в молекулах каликсаренов на атомы хлора, а также 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-метилфеноксиксусной кислоты в результате электролиза раствора хлорида натрия.

⁵ H. Deligöz, M. Yilmaz Liquid-liquid extraction of transition metal cations by calixarene-based cyclic ligands / Solvent Extraction and Ion Exchange. - 1995. – 13(1). – P. 19-26

⁶ S.-K. Chang, I. Cho New metal cation-selective ionophores derived from calixarenes: their syntheses and ion-binding properties. / J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1986. – P. 211-214.

4. Изучено поведение хлорпроизводных каликс[4]аренов в реакциях алкилирования и наработан ряд новых не описанных в литературе 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 **14**, модифицированного четырьмя остатками моноаза-12-краун-4, по отношению к ионам Pb^{2+} и Ag^+ , а дихлорзамещенного производного **76** - 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.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ

1. **Иванова (Трушина) Е. А.** Мембранные переносчики - 4-*трет*-бутилкаликс[4]арены, содержащие по нижнему ободу азакраун-эфирные заместители / Е. А. Иванова, П. Е. Прохорова, Ю. Ю. Моржерин, А. П. Лукьяненко, Е. А. Алексеева, С. С. Басок // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 4. – С. 905-908. DOI:10.1007/s11172-015-0953-z (0.25 п.л./ 0.15 п.л.). *Scopus, Web of Science*.
2. **Ivanova (Trushina) E. A.** Chlorination of calix[4]arene derivatives / E. A. Ivanova, V.V. Mitin, P. E. Prohorova, T. V. Glukhareva, Yu. Yu. Morzherin // Synth. Commun. – 2015. – 45 (13). – P. 1592-1597. DOI: 10.1080/00397911.2015.1036452 (0.37 п.л./ 0.25 п.л.). *Scopus, Web of Science*.

3. **Ivanova (Trushina) E. A.** Synthesis methods for halogenated calix[4]arenes / E.A. Ivanova, P.E. Prokhorova, Yu.Yu. Morzherin // Mini-Rev. Org. Chem. – 2016. – 13 (4). – P. 245-254. DOI: 10.2174/1570193X13666160428120003 (0.62 п.л./ 0.40 п.л.). *Scopus, Web of Science*.
4. **Ivanova (Trushina) E. A.** New selective approach to p-chlorocalix[4]arenes synthesis / V. V. Mitin, E. A. Ivanova, P. E. Prohorova, Yu. Yu. Morzherin // Lett. Org. Chem. – 2016. – 13 (9). – P. 625-628. DOI: 10.2174/1570178613666161013144841 (0.25 п.л./ 0.15 п.л.). *Scopus, Web of Science*.

Тезисы докладов и материалы конференций:

5. **Ivanova (Trushina) E. A.** Synthesis and properties of p-chlorocalix[4]arenes / E. A. Ivanova, T. V. Glukhareva, Yu.Yu.Morzherin // 12th International conference on calixarenes «Calix 2013»: Abstracts - St. John's (Canada), 2013. – P. 89 (0.12 п.л./ 0.05 п.л.).
6. **Иванова (Трушина) Е. А.** Реакции *инсо*-хлорирования каликсаренов в присутствии кислот Льюиса / В. В. Митин, Е. А. Иванова, В. В. Курышева, П. Е. Прохорова, Ю. Ю. Моржерин // II научно-техническая конференция магистрантов, аспирантов и молодых ученых «Химия в федеральных университетах»: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2014. – С. 150-151 (0.23 п.л./ 0.08 п.л.).
7. **Ivanova (Trushina) E. A.** Investigation of p-chlorocalix[4]arenes alkylation / E. A. Ivanova, P. E. Prohorova, Yu. Yu. Morzherin // 8th International Symposium Design and Synthesis of Supramolecular Architectures / IInd Youth School on Supramolecular and Coordination Chemistry: Тезисы докладов – Казань, 2016. – С. 73 (0.12 п.л./ 0.05 п.л.).
8. **Ivanova (Trushina) E. A.** Chlorocalix[4]arenes as receptors for nitrous gases and metal cations / E. A. Ivanova, P. E. Prohorova, Yu. Yu. Morzherin // International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry: Abstracts - Seoul (Korea), 2016. – PB-103 (0.12 п.л./ 0.05 п.л.).
9. **Иванова (Трушина) Е. А.** Синтез новых эффективных экстрагентов на основе каликс[4]аренов / Е. А. Иванова, П. Е. Прохорова, В. В. Курышева, В. В. Митин, Ю. Ю. Моржерин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2016. – Том 2а. – С. 316 (0.06 п.л./0.03 п.л.).
10. **Ivanova (Trushina) E. A.** p-Chlorocalix[4]arenes: synthesis and extraction properties / E. A. Ivanova, P. E. Prohorova, Yu. Yu. Morzherin // ICREA Conference on Functional Nanocapsules: Abstracts - Tarragona (Spain), 2016. – P. 134 (0.06 п.л./0.04 п.л.).
11. **Иванова (Трушина) Е. А.** Синтез импрегнированных мембран, содержащих производные каликс[4]аренов / О. Г. Мусаева, Е. А. Иванова, П. Е. Прохорова, А. С. Гусак, Ю. Ю. Моржерин // XXVII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Тезисы докладов - Екатеринбург, 2017. – С. 421-422 (0.12 п.л./ 0.05 п.л.).
12. **Ivanova (Trushina) E. A.** Transport of metal ions across supported liquid membranes containing p-chlorocalix[4]arenes as carriers / E. A. Ivanova, O. G. Musaeva, P. E. Prohorova, Yu. Yu. Morzherin // 14th International conference on calixarenes: Abstracts - Tianjin (China), 2017. – P. 13 (0.06 п.л./0.04 п.л.).
13. **Ivanova (Trushina) E. A.** Calix[4]arene mediated membranes for metal cations transport / E. A. Ivanova, O.G. Musaeva, P. E. Prohorova, Yu. Yu. Morzherin // International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry: Abstracts - Quebec City (Canada), 2018. – P. 58 (0.12 п.л./ 0.05 п.л.).
14. **Трушина Е. А.** Оптимизация условий протекания реакций *инсо*-хлорирования в каликсареновом ряду / Д. М. Крюков, Е. А. Трушина, П. Е. Прохорова // XXIX Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Тезисы докладов - Екатеринбург, 2019. – С. 372 (0.06 п.л./0.04 п.л.).
15. **Trushina E. A.** Ionophoric properties of p-chlorocalix[4]arenes / E.A. Trushina, D.M. Kryukov, P. E. Prohorova // 15th International conference on calixarenes: Abstracts – Cassis (France), 2019. – P. 62 (0.06 п.л./0.04 п.л.).

16. **Трушина Е. А.** Оптимизация методик синтеза азакраун-эфирных производных каликс[4]аренов и их рецепторные свойства / Д. М. Крюков, Е. А. Трушина, П. Е. Прохорова // Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы»: Тезисы докладов - Казань, 2019. - С. 77 (0.06 п.л./0.04 п.л.).

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность своим научным руководителям д.х.н. профессору Моржерину Ю. Ю. и к.х.н. доценту Прохоровой П. Е. и всему коллективу кафедры Технологии органического синтеза за ХТИ УрФУ; сотрудникам Лаборатории Перспективных исследований в области нефтехимии, химической технологии и биотехнологии УрФУ; сотрудникам Лаборатории Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ; сотрудникам Лаборатории химии каликсаренов ИОФХ им. А.Е. Арбузова за всестороннюю помощь и поддержку в выполнении исследований.

Некоторые разделы данной работы были выполнены в рамках Государственного задания Минобрнауки России (4.9514.2017/8.9) и проекты РФФИ 17-33-50082 и 18-33-01131.