

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Трушиной Екатерины Антоновны "*para*-Хлорзамещенные каликсарены: синтез и рецепторные свойства", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Одной из актуальных проблем современной органической химии является создание молекулярных рецепторов, на основе которых можно моделировать функции природных объектов и создавать уникальные по своим свойствам комплексообразователи, вещества - переносчики и катализаторы различных процессов. Практически не ограниченными возможностями при решении этой проблемы обладают каликс[*n*]арены, химия которых интенсивно развивается в последние три десятилетия. Перспективность каликсаренов как молекул-хозяев определяется наличием в них гидрофобной ароматической полости, относительной легкостью (по сравнению с краун-эфирами, циклодекстринами и кукрбитурилами) модификации этих соединений различными функциональными группами и возможностью иммобилизации макроцикла в определенной конформации. Каликсарены представляют собой аллостерические системы, в которых изменения на верхнем ободе макроциклической платформы могут привести к изменениям в пространственном окружении на нижнем ободе, и, соответственно, к изменению свойств и реакционной способности фенольных гидроксильных групп и всей молекулы в целом. В связи с этим диссертационное исследование Трушиной Е.А., посвященное разработке методов *n*-хлоркаликс[4]аренов и изучению их химических и ионофорных свойств, безусловно является актуальным и нужным.

Переходя к оценке новизны полученных результатов необходимо сразу подчеркнуть, что систематических исследований с *para*-хлорзамещенными каликсаренами ранее не проводилось.

*Синтез n-хлоркалик[n]аренов.* Эта часть диссертации носит определяющий характер, и несмотря на целый ряд сложностей удалось осуществить прямое исчерпывающее и селективное хлорирование каликсаренов. До этой работы было описано только два способа прямого хлорирования *n*-H-каликс[4]арена хлорсукцинимидом и соляной кислотой с низким выходом целевого продукта. В настоящей работе было изучено несколько подходов с использованием различных хлорирующих агентов, наиболее часто используемых для хлорирования ароматических соединений: гипохлорита натрия, раствора хлорида натрия в условиях электролиза и хлористый сульфурил. Оказалось, что реакция хлорирования *n*-H-каликс[4]арена гипохлоритом натрия приводит к трудноразделимой, сложной смеси продуктов реакции. При хлорировании гипохлоритом натрия *n*-H-каликс[4]арена с

тетрэтоксикарбонилметильными группами на нижнем ободе удалось получить 25,26,27,28-тетра-карбоксиметил-*n*-хлоркаликс[4]арен, но выход составил всего 6% (в экспериментальной части диссертации ошибочно указано 63%) и этот подход не может считаться перспективным. Неудачным оказалось хлорирование каликсаренов и раствором хлорида натрия в условиях электролиза. В этом случае хлорирование *n*-H-каликс[4]арена с тетрэтоксикарбонилметильными группами на нижнем ободе вообще не удалось осуществить. Следует отметить, что при отработке условий электрохимического хлорирования удалось с высоким выходом прохлорировать модельное соединения 2-метилфеноксиуксусную кислоту и получить с высоким выходом известный промышленный гербицид - 2-метил-4-хлорфеноксиуксусную кислоту.

Удачным оказалось использование сульфурил хлорида. Было показано, что хлорирование *n*-H-каликс[4]арена сульфурил хлоридом в хлористом метиле приводит к количественным выходом к *n*-хлоркаликс[4]арену. Более того в этих условиях исчерпывающему хлорирования подвергаются *n*-H-каликс[6 и 8]арены. Эта реакция открыла путь к изучению свойств *n*-хлоркаликс[*n*]аренов. Хлорирование *n*-H-каликс[4]аренов алкилированных по нижнему ободу в этих условиях осуществить не удастся и это, можно было ожидать, так как алкилированные фенолы гораздо труднее, чем сам фенол, вступают в реакцию электрофильного замещения.

Следующим этапом работы стало изучение возможности *ипсо*-хлорирования. В качестве объектов исследования были взяты 1,3-диметилированный и 1,3-дибутилированный по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]арены, причем реакции проводились в присутствии кислот Льюиса: AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub> и PCl<sub>5</sub>. Было показано, что в этих условиях селективно протекает *ипсо*-хлорирование фенольных фрагментов макроцикла. Лучшие результаты были получены с пентахлоридом фосфора. В этой части работы была обнаружена часто встречающаяся в органической химии проблема - влияние чистоты используемых реагентов на результат реакции. Оказалось, что реакция со "свежим" пентахлоридом фосфора дает хороший результат только в присутствии кислотной добавки (AcOH или POCl<sub>3</sub>). Здесь также следует отметить, что автору удалось разобраться в этой проблеме.

*Алкилирование n-хлоркалик[n]аренов.* Алкилирование каликсаренов является очень хорошо изученным разделом химии этих макроциклов. Одной из особенностей этих реакций является то, что на направление процесса, помимо растворителя, природы основания и температуры, в весьма существенной степени может влиять заместитель верхнего обода. *n*-Хлоркаликс[*n*]арены до настоящей работы в реакциях алкилирования практически не были изучены. Неожиданно оказалось, что в большинстве реакций

алкилирования структура синтезированных *n*-хлоркаликсаренов не соответствовала ожидаемой. Это несомненно говорит о влиянии хлора в *para*-положении к фенольному гидроксилу на направление процесса. Так, было показано, что алкилирование *n*-хлоркаликс[4]арена иодистым бутилом в присутствии гидрида натрия приводит не к тетразамещенному продукту в конформации *конус*, а смеси конформеров в конформациях *конус* и *частичный конус* с преобладанием последнего. Другой пример, алкилирование каликс[4]аренов в присутствии гидроксида бария обычно используют для получения триалкилированных продуктов, в случае же *n*-хлоркаликс[4]арена образуется дистально алкилированный каликсарен. Алкилирование каликс[4]аренов этил хлор- или бромацетатами является хорошо отработанным способом получения 25,26,27,28-тетраэтоксикарбонилметокси-*n*-R-каликс[4]аренов (R = H, *t*Bu) в конформации *конус*. В данной работе эту реакцию осуществить не удалось из-за образования трудноразделимой смеси конформеров *конус* и *частичный конус*.

Только в случае использования карбоната натрия при алкилировании *n*-хлоркаликс[4]арена иодистым бутилом и 5,17-ди-*трет*-бутил-11,23-дихлор-25,27-дибутотоксикаликс[4]арена (**146**) 1-бромдодеканом были получены ожидаемые макроциклы в конформации *конус*. Так как одной из задач исследования было изучения ионофорных свойств полученных соединений в работе для сравнения ионофорной активности также был синтезирован ряд каликсаренов с ионофорным азакраун-эфирными группами на нижнем ободе *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арена.

В химии каликсаренов чрезвычайно важным и часто не простым является определение конформации этих макроциклов. Следует отметить, что в этой работе для ряда ключевых соединений правильная интерпретация их сложных  $^1\text{H}$  ЯМР спектров позволила надежно установить их конформацию.

*Катионофорные свойства синтезированных каликсаренов.* Продолжая свой системный подход по решению поставленной задачи, Трушина Е.А. изучила катионофорные свойства синтезированных производных с ионами щелочных, щелочноземельных и переходных металлов. Хотя выбор в качестве катионофоров-сравнения каликсаренов с азакраун-эфирными заместителями не очевиден, с таким же успехом можно было взять и массу других ионофоров на основе каликсаренов, эта часть работы производит хорошее впечатление, так как дает весьма ясное представление о ионофорных свойствах хлорсодержащих каликс[4]аренов. По моему мнению, работа только бы выиграла, если бы в ней были сравнены свойства полученных соединений с ионофорными свойствами соответствующих *n*-H- и *n*-*трет*-бутилкаликсаренов. Оказалось, что все изученные хлорсодержащие производные обладают сродством к катионам хрома

(III), ди-хлорфункционализованные каликсарены (соединения **14б** и **21** в диссертации) склонны к экстракции щелочных и щелочноземельных металлов, а полностью алкилированные по нижнему ободу *n*-хлоркаликс[4]арены в конформации *конус* и *частичный конус* (соединения **16а**, **17а** в диссертации) селективны по отношению к катионам  $\text{Sr}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$ . Для наиболее эффективных в жидкофазной экстракции каликсаренов был изучен мембранный перенос и показано, что дихлорзамещенный лиганд **14б** является селективным и эффективным переносчиком катионов натрия и является перспективным для дальнейшего изучения в импрегнированных мембранах.

Краткий перечень основных полученных результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач поставленных в диссертационной работе Трушиной Е.А.. Вместе с тем по работе имеется несколько замечаний и пожеланий, часть из которых носит дискуссионный характер: (i) в работе посвященной синтезу *n*-хлорзамещенных каликсаренов нужно было более четко охарактеризовать ключевое соединение - *n*-хлоркаликс[4]арен, например, определить температуру коалесценции, которая дает информацию о конформационной подвижности макроцикла, и сравнить с соответствующими значениями для *n*-H- и *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов; (ii) есть определенная небрежность при написании экспериментальной части: нет литературной ссылки на получение известного ранее *n*-хлоркаликс[4]арена, неправильно указано число протонов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре *n*-хлоркаликс[8]арена; для одного из ключевых соединений работы каликсарена **14а** нужно было привести конкретную методику, так как в табл. 3, главы 2.1.4 нет условий при которых это соединение получается с выходом 57% как указано в эксперименте; при алкилировании *n*-хлоркаликс[4]арена йодистым бутилом в присутствии NaH не приведен выход и отсутствует в экспериментальной части данные об изомере в конформации *конус*; в аналогичной реакции с йодистым метилом вообще нельзя говорить о том что были получены два конформера, так как метилированные каликс[4]арены конформационно подвижны и их нельзя выделить в индивидуальном виде; при анализе влияния заместителей на схожие экстракционные свойства тетрабутилированных каликсаренов в стереоизомерных формах *конус* **16а** и *частичный конус* **17а** автор утверждает, что это связано с тем, что они находятся в конформационном равновесии. Но это неправильно, так как бутильные группы не могут проворачиваться в каликс[4]аренах и эти конформеры стабильны.

Говоря о диссертации в целом, она построена по традиционной, классической схеме. Главы «Литературный обзор», «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть» весьма пропорциональны по объему, сделанные выводы диссертации четко сформулированы, их новизна и достоверность не вызывают сомнений, а разработанные

способы синтеза *n*-хлоркаликс[*n*]аренов предложенные в работе, найдут применение в тонком органическом синтезе. С содержанием диссертации следует ознакомить Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г.Москва), ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), ИОФХ им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, Новосибирский институт органической СО РАН.

Основные результаты исследования опубликованы в 4 статьях в журналах, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ, а также доложены в виде тезисов докладов на 12 международных и российских конференциях. Содержание автореферата диссертации соответствует ее основным положениям.

Таким образом, диссертационная работа Трушиной Е.А. на тему "*para*-Хлорзамещенные каликсарены: синтез и рецепторные свойства" представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи органической химии, связанной с разработкой эффективных методов синтеза *n*-хлоркаликс[*n*]аренов и изучением их химических и рецепторных свойств. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Трушиной Е. А. отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор Трушина Е.А. несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

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



Ковалев Владимир Васильевич

7 октября 2020 г  
119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1,  
e-mail: kovalev@petrol.chem.msu.ru

