

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи

*Хань Хуэйчжэ.*

Хань Хуэйчжэ

**Синтез фторсодержащих оксакаликсаренов на базе пентафторнитробензола и  
этилпентафторбензоата. Конформационная динамика**

*1.4.3 – Органическая химия*

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Новосибирск - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Научный руководитель: **Ковтонюк Владимир Николаевич**,  
кандидат химических наук, с.н.с. лаборатории  
галоидных соединений НИОХ СО РАН,  
г. Новосибирск

Официальные оппоненты: **Москалик Михаил Юрьевич**,  
доктор химических наук, заведующий  
лабораторией элементоорганических соединений  
ИрИХ СО РАН, г. Иркутск

**Степанов Александр Александрович**,  
кандидат химических наук, н.с. лаборатории  
магнитных явлений ИХКГ СО РАН,  
г. Новосибирск

Ведущая организация: **ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань**

Защита состоится «06» июня 2025 г. в 11:30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.02, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9, Конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsu.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.02; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан " \_\_ " \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат химических наук



Патрушев С.С.

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы исследования.** Супрамолекулярная химия, также известна как химия «хозяин-гость», изучающая нековалентные взаимодействия между молекулами. Основная задача заключается в объединении молекул «объекта» и молекул «гостя» посредством слабых межмолекулярных взаимодействий, в том числе водородных связей,  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий, сил притяжения Ван-дер-Ваальса и др., для получения сложных молекулярных комплексов с определенной структурой и функциями. Развитие супрамолекулярной химии привело к революционным изменениям во многих областях, таких как химия, материаловедение и биология.

Оксакаликс[ $n$ ]арены ( $n \geq 4$ ) - макроциклические молекулы, содержащие несколько ароматических ядер, соединенных мостиковыми атомами кислорода. В последние годы тетраоксакаликс[4]арены привлекают значительное внимание учёных благодаря простоте синтеза и уникальному внутреннему пространству в форме «V», обусловленному  $sp^2$  гибридизацией атома кислорода, обеспечивающей сопряжение между атомами кислорода и ароматическими ядрами. Возможность легкой перестройки их молекулярных свойств при изменении функциональных групп как на наружном, так и на внутреннем ободе макромолекулы делает их полезными для создания большого количества различных супрамолекулярных комплексов. Функциональные тетраоксакаликс[4]арены используются в качестве хозяина для различных анионов, катионов, нейтральных молекул и широко применяются в качестве молекулярных сенсоров, новых катализаторов, для разработки новых лекарств и молекулярной самосборки. На базе тетраоксакаликсарена был получен флуоресцентный хемосенсор для определения  $Ce^{3+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ . Комплекс тетраоксакаликсарена с наночастицами палладия был использован в качестве катализатора для реакций Соногашира, Сузуки-Мияуры и Хека. Ряд функционализированных тетраоксакаликсаренов проявляет противораковую, противогрибковую и антибактериальную активность.

Дальнейшее расширение набора тетраоксакаликс[4]аренов, а также разработка и синтез тетраоксакаликс[4]аренов, обладающих уникальными свойствами, и исследование природы сил обеспечивающих образование супрамолекулярных комплексов являются важными направлениями современных исследований.

**Степень разработанности темы.** Синтез тетраоксакаликс[4]аренов в основном основан на реакции ароматического нуклеофильного замещения, преимуществами которой являются гибкие реакционные пути и простой доступ к субстратам. Реакция Ульмана также использовалась в качестве альтернативного подхода для синтеза тетраоксакаликс[4]аренов, но этот метод не получил широкого распространения из-за жестких условий реакции, низких выходов и ограниченности субстратов. В настоящее время наиболее часто используемыми электрофильными субстратами являются 1,5-динитро-2,4-дифторбензол и цианурхлорид, также сообщалось о синтезе новых оксакаликсаренов с использованием других азотсодержащих гетероциклических соединений. Следует отметить, что 1,5-динитро-2,4-дифторбензол является наиболее доступным и часто используемым субстратом для синтеза оксакаликсаренов с полностью углеродными ароматическими ядрами, предлагались в качестве субстратов также и некоторые другие 1,3-

дигалогенароматические соединения. Нуклеофильными компонентами в основном являются различные 1,3-дигидроксиароматические соединения и их аналоги.

В литературе крайне редко попадаются описания синтеза и применения полифторированных тетраоксакаликс[4]аренов. Поскольку атом фтора обладает сильной электроотрицательностью, введение фтора в оксакаликсарены приводит к образованию исключительно электронодефицитных макроциклических молекул, и можно ожидать повышения их способности к распознаванию анионов. Кроме того, связь С- $F$  более активна в реакциях ароматического нуклеофильного замещения по сравнению с другими связями С-галоген и полифторированные ароматические соединения могут быть использованы для синтеза фторсодержащих оксакаликсаренов.

Ранее в лаборатории галоидных соединений НИОХ были разработаны методы синтеза полифторированных тетраоксакаликс[4]аренов с использованием перфтор- $m$ -ксилола и пентафторбензонитрила, и данная работа продолжает поиск полифторированных электрофильных субстратов, пригодных для синтеза фторсодержащих тетраоксакаликс[4]аренов, имеющих различные функциональные группы.

**Цель диссертационного исследования** – Разработка направленного метода синтеза новых изомерных полифторированных оксакаликсаренов на основе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата, изучение возможностей дальнейшей модификации полученных полифторированных оксакаликсаренов, а также исследование конформационного поведения фторсодержащих тетраоксакаликсаренов.

Основными задачами данного исследования являлись:

1. Исследование зависимости направления реакции нуклеофильного замещения атомов фтора при взаимодействии пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата с замещенными резорцинолами от полярности растворителя и природы основания. Синтез полифторированных трифениловых эфиров с различным расположением заместителей во фторированных ароматических ядрах;

2. Изучение реакции макроциклизации полифторированных трифениловых эфиров при взаимодействии с замещенными резорцинолами в зависимости от полярности растворителя и природы основания. Синтез фторсодержащих тетраоксакаликсаренов с расположением заместителей во внешнем или внутреннем ободе макромолекулы;

3. Синтез фторсодержащих аминооксакаликсаренов:

– при восстановлении нитрооксакаликсаренов

– при взаимодействии фторсодержащих нитрооксакаликсаренов с первичными аминами;

4. Исследование конформационного поведения фторсодержащих тетраоксакаликсаренов

– с заместителями во внешнем ободе макромолекулы в растворителях различной полярности

– изучение динамического равновесия между конформерами типа *1,3-альтернат* и «кресло» для фторсодержащих тетраоксакаликсаренов с заместителями во внутреннем ободе макромолекулы в растворителях различной полярности;

5. Исследование возможности комплексообразования фторсодержащих аминоксакаликсаренов с катионами металлов методом ESI(+) масс-спектрокопии.

**Научная новизна.** Установлено влияние полярности растворителя и природы основания в синтезе фторсодержащих тетраоксакаликсаренов на основе реакции пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата с замещенными резорцинолами. Показано, что в полярной системе ацетонитрил/триэтиламин ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) реакция нуклеофильного замещения атома фтора в пентафторнитробензоле и этилпентафторбензоате протекает исключительно в *para*-положение к нитро или сложноэфирной группе. Использование менее полярной системы диоксан/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) позволяет направить реакцию в большей степени в *ortho*-положение к нитро или сложноэфирной группе.

Найдено, что на стадии макроциклизации при взаимодействии трифениловых эфиров с замещенными резорцинолами использование систем различной полярности позволяет получать тетраоксакаликсарены с расположением нитрогрупп во внешнем или во внутреннем ободе макромолекулы. В случае этилпентафторбензоата, на стадии макроциклизации при взаимодействии трифениловых эфиров с орцинолом с использованием системы диоксан/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  селективность практически отсутствует, что приводит к образованию смеси возможных изомерных тетраоксакаликсаренов.

Предложено использование дитионита натрия в качестве удобного восстановителя для синтеза фторсодержащих аминоксакаликсаренов из соответствующих нитропроизводных. Аминосодержащая группировка может быть введена также при взаимодействии фторсодержащих нитротетраоксакаликсаренов с различными первичными аминами.

Показана высокая конформационная подвижность резорцинолового и тетрафторрезорцинолового фрагментов полифторированных оксакаликсаренов, обусловленная взаимодействием с растворителями различной природы.

Обнаружено, что фторсодержащие тетраоксакаликсарены с нитро или аминокгруппами во внутреннем ободе макромолекулы существуют в растворах в виде равновесной смеси двух стабильных конформеров *1,3-альтернат* и «кресло». Положение равновесия зависит в значительной степени от полярности растворителя, что дает возможность управления пространственным строением макроцикла. Динамика между конформерами *1,3-альтернат* и «кресло», наблюдаемая в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , и квантовохимические расчеты показывают, что на положение конформационного равновесия определяющую роль оказывает диполь-дипольное взаимодействие между нитротетраоксакаликсареном и растворителем.

**Теоретическая и практическая значимость.** Расширен набор субстратов пригодных для синтеза тетраоксакаликсаренов. Для пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата показана возможность направленного синтеза фторсодержащих тетраоксакаликсаренов, имеющих заместители во внешнем или

внутреннем ободе макромолекулы. Для тетраоксакаликсаренов с нитро и аминогруппами на внутреннем ободе проанализирована динамика между конформерами *1,3-альтернат* и «кресло» и показана ее зависимость от полярности растворителя, что открывает возможность управления пространственным строением макроцикла.

**Методология и методы исследования.** Для выполнения работы использовались методы органического синтеза, включающие реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ряду, реакции восстановления, гидролиза и другие. Выделение и очистка полученных соединений осуществлялись методами хроматографии и кристаллизации.

Для установления состава, строения и чистоты полученных соединений использовались физико-химические методы исследования: спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ , включая гетероядерные корреляции, ИК, хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), масс-спектрометрия высокого разрешения, ESI-МС, PCA, а также микроанализ.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Прямой синтез полифторированных тетраоксакаликсаренов, содержащих  $\text{NO}_2$  и  $\text{CO}_2\text{Et}$ -группы на внешнем или внутреннем ободе макромолекулы на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата в зависимости от полярности растворителя и природы основания.

2. Влияние полярности растворителя на динамику конформационного равновесия фторсодержащих тетраоксакаликсаренов, содержащих  $\text{NO}_2$  и  $\text{NH}_2$ -группы на внутреннем ободе макроцикла.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов, их воспроизводимостью, а также использованием современных физико-химических методов анализа состава реакционных смесей и установления структур синтезированных продуктов. Строение впервые полученных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК, масс-спектрометрии высокого разрешения, данными PCA и микроанализа.

**Личный вклад соискателя** состоит в поиске, анализе и обобщении литературных данных по теме диссертации, выполнении экспериментальной части исследования, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовки научных статей к публикации, представлении докладов на конференциях.

**Публикации и апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены в 6 докладах на 5 конференциях. По материалам диссертационной работы опубликованы 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

**Структура диссертации.** Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 51 схему, 30 рисунков и 4 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка цитируемой литературы (112 литературных источников).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель и основные задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. В **Главе 1** проанализированы литературные данные по синтезу различных тетраоксакаликсаренов, их конформационному поведению, а также применению в медицине, разработке молекулярных сенсоров и катализаторов. В **главе 2** обсуждаются результаты проведенных исследований. Показаны особенности синтеза фторсодержащих тетраоксакаликсаренов и их зависимость от полярности растворителя и природы основания. Представлен анализ строения полученных продуктов и их конформационное поведение. **Глава 3** содержит данные по используемым материалам, оборудованию, экспериментальным методикам синтеза новых соединений и их физико-химическим характеристикам.

### 1. Синтез полифторированных тетраоксакаликсаренов

В качестве основного был выбран фрагментный (3+1) метод синтеза фторсодержащих тетраоксакаликсаренов. На первом этапе в реакции пентафторнитробензола и этил пентафторбензоата с резорцинолами были получены трифениловые эфиры. На втором этапе проводилась макроциклизация трифениловых эфиров при взаимодействии с различными резорцинолами с образованием соответствующих тетраоксакаликсаренов. Известно, что направление реакции нуклеофильного замещения атома фтора в  $C_6F_5X$  производных, имеющих акцепторный кислородсодержащий заместитель, зависит от полярности растворителя, в полярном растворителе в большей степени идет замещение *para*-атома фтора, а в неполярном растворителе атака нуклеофила проходит по *орто*-положению полифторарена (Кобрина Л.С. et al. О взаимодействии пентафторнитробензола с пентафторфенолом и 2,3,5,6-тетрафтор-4-меркаптопиридином // Журнал Общей Химии. – 1968. – Т. 38. – № 3. – С. 514-519.). В целом, изменение полярности растворителя и природы основания позволяет проводить синтез изомерных фторсодержащих тетраоксакаликсаренов, имеющих заместители во внешнем или внутреннем ободе макроцикла.

#### 1.1. Синтез трифениловых эфиров

Показано, что при взаимодействии пентафторнитробензола с резорцинолами наблюдается значительная зависимость соотношения продуктов замещения атома фтора в *орто*- и *para*-положениях к  $NO_2$ -группе как от полярности растворителя, так и от используемого основания (Схема 1, таблица 1). В полярной системе  $CH_3CN-NEt_3$  атака нуклеофила в пентафторнитробензоле идет преимущественно в *para*-положение к  $NO_2$ -группе с образованием *para,para*-замещенных эфиров **213a**, **214a** и **215a** с примесью изомерных *орто,para*-замещенных эфиров **213b**, **214b** и **215b** (табл. 1, оп № 1-3). Использование слабого основания  $Na_2CO_3$  в реакции орцинола и пентафторнитробензола позволило увеличить содержание *para,para*-замещенного изомера **215a** (от 75% до 84%), но выход значительно снизился (табл. 1, оп. № 4).

Смесь диоксана с ацетонитрилом (15:1) с  $\text{NEt}_3$  в качестве основания, приводит к образованию смеси эфиров **213a:213b:213c**, содержащей в основном продукт *орто,пара*-замещения атомов фтора в нитробензоле **213b** (табл. 1, оп. № 5).

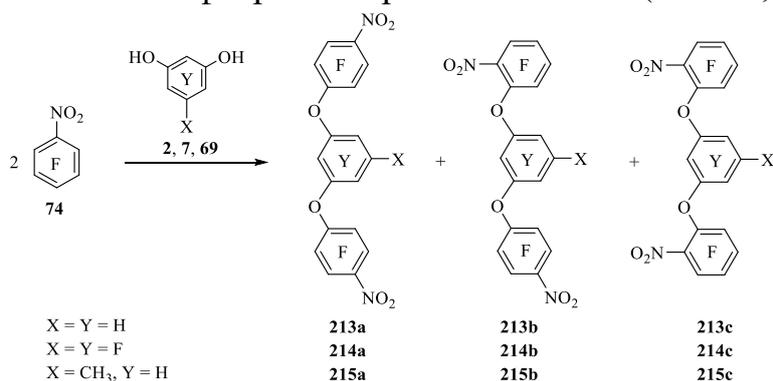


Схема 1

№	Реагенты (соотношение)	Основание	Растворитель	Температура, выдержка	Выход (соотношение)
1	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{NEt}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	0-20 °C, 3 ч	82% ( <b>213a:213b</b> ~ 86:14)
2	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{C}_6\text{F}_4(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{NEt}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	0-20 °C, 3 ч	64% ( <b>214a:214b</b> ~ 96:4)
3	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{NEt}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	0-20 °C, 3 ч	91% ( <b>215a:215b</b> ~ 75:25)
4	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	0-20 °C, 3 ч	75% ( <b>215a:215b</b> ~ 84:16)
5	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{NEt}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$ + диоксан (1:15)	20 °C, 5 ч	73% ( <b>213a:213b:213c</b> ~ 36:47:17)
6	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{NEt}_3$	диоксан	20 °C, 4 ч	55% ( <b>213a:213b:213c</b> ~ 14:44:42)
7	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	диоксан	80 °C, 6 ч	44% ( <b>213b:213c</b> ~ 14:86)
8	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{K}_2\text{CO}_3$	диоксан	50 °C, 13 ч	59% ( <b>213b:213c</b> ~ 3:97)
9	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	диоксан	70 °C, 7 ч	54% ( <b>213b:213c</b> ~ 1:99)
10	$\text{C}_6\text{F}_5\text{NO}_2/\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$ (2:1)	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	диоксан	60 °C, 12 ч	65% ( <b>215b:215c</b> ~ 3:97)

Таблица 1

Замена  $\text{NEt}_3$  на карбонаты щелочных металлов в сочетании с малополярным диоксаном в реакциях пентафторнитробензола с резорцинолами в значительной степени смещает процесс в сторону образования продуктов *орто,орто*-замещения, давая в случае  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  практически только *орто,орто*-замещенные эфиры **213c**, **215c** с небольшой примесью эфиров **213b**, **215b** (табл. 1, оп. № 7-10).

При взаимодействии этилпентафторбензоата **219** с орцинолом **7** также наблюдается значительная зависимость соотношения продуктов замещения атома фтора в *орто*- и *пара*-положениях к сложноэфирной группе как от полярности растворителя, так и от используемого основания (Схема 2, таблица 2). Показано, что использование полярной системы  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{Na}_2\text{CO}_3$  позволяет получить *пара,пара*-замещенный эфир **220a** (**220a:220b** ~ 98:2) с высокой селективностью (табл. 2, оп. № 1). В то же время в малополярной системе диоксан- $\text{Na}_2\text{CO}_3$  взаимодействие этилпентафторбензоата **219** с орцинолом **7** приводит к образованию смеси эфиров с преобладающим содержанием *орто,орто*-замещенного изомера **220c** (**220b:220c** ~ 11:89), но в этом случае реакция протекает медленно (табл. 2, оп. № 2). Попытка ускорить прохождение реакции заменой  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  на более основные  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  приводит к значительному увеличению содержания продуктов замещения атомов фтора в *пара*-положении этилпентафторбензоата **220a** и **220b**.

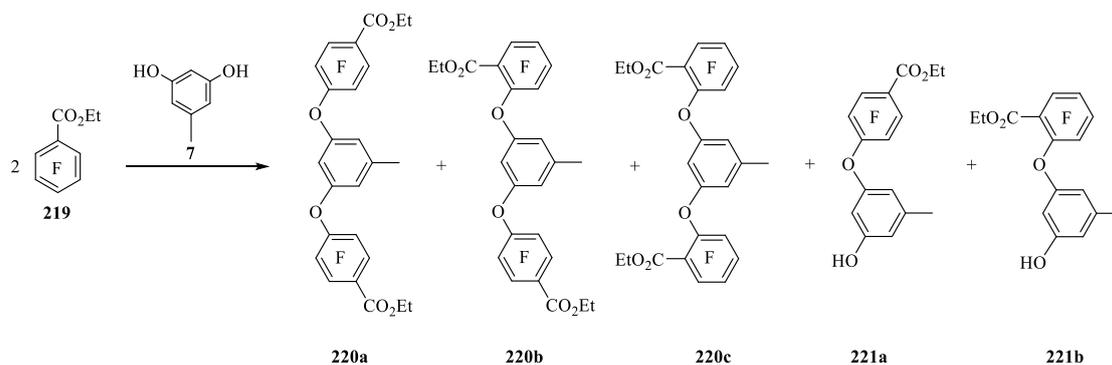


Схема 2

№	Реагенты (соотношение)	Основание	Растворитель	Температура, выдержка	Выход (соотношение)
1	<b>219:7</b> (2:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	80 °С, 8 ч	90% ( <b>220a:220b</b> ~ 98:2)
2	<b>219:7</b> (2:1)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	диоксан	70-90 °С, 50 ч	62% ( <b>220b:220c</b> ~ 11:89)
3	<b>219:7</b> (2:1)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	диоксан	20-100 °С, 10 ч	81% ( <b>220a:220b:220c</b> ~ 14:44:42)
4	<b>219:7</b> (2:1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	диоксан	60 °С, 3 ч	57% ( <b>220a:220b:220c</b> ~ 72:28:<1)
5	<b>219:7</b> (2:3)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	60 °С, 10 ч	30% ( <b>220a:220b</b> ~ 98:2) 41% ( <b>221a:221b</b> ~ 99:1)

Таблица 2

При использовании системы диоксан–Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> эфир **220c** практически не образуется (табл. 2, оп. № 3, 4). Использование избытка орцинола в системе CH<sub>3</sub>CN–Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> позволяет получить наряду с трифениловыми эфирами **220a,b** арилоксифенолы **221a,b** (табл. 2, оп. № 5).

### 1.2. Синтез полифторированных тетраоксакаликсаренов

Смеси эфиров **213a, b** (86:14) или **214a, b** (96:4) при нагревании с эквивалентом резорцинола **2** или тетрафторрезорцинола **69** в полярной системе CH<sub>3</sub>CN–NEt<sub>3</sub> образуют с хорошим выходом полифторированные тетраоксакаликсарены **222, 224, 226** с примесью изомерных тетраоксакаликсаренов **223, 225** (Схема 3). Соотношение образующихся изомеров близко к соотношению в смеси исходных эфиров.

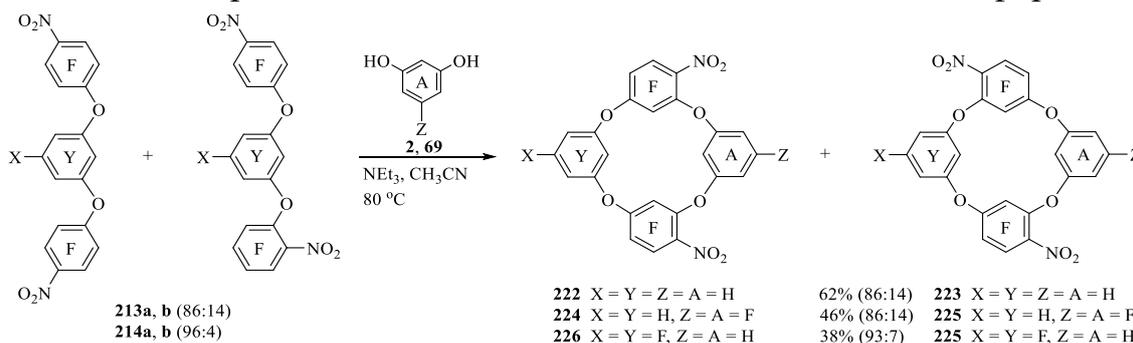


Схема 3

Синтез тетраоксакаликсаренов может быть проведен без промежуточного выделения эфиров (Схема 4). Так, при взаимодействии 2 эквивалентов пентафторнитробензола **74** с эквивалентом орцинола **7** в мягких условиях, и последующим нагреванием полученной смеси еще с одним эквивалентом орцинола **7** или тетрафторрезорцинола **69**, синтезированы тетраоксакаликсарены **227, 228** и **229, 230** с хорошим выходом.

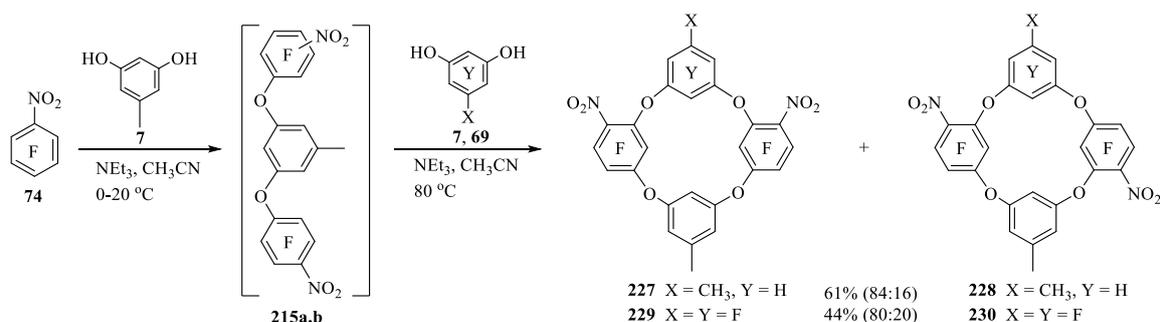


Схема 4

Влияние полярности растворителя на стадии образования тетраоксакаликсаренов было исследовано на примере взаимодействия полученных ранее смесей эфиров (табл. 1) с тетрафторрезорцинолом и орцинолом. В этом случае при наличии «орто-эффекта» в малополярном диоксане из эфиров **213b,c** и **215b,c** можно ожидать образования тетраоксакаликсаренов с NO<sub>2</sub>-группой во внутреннем ободе макроцикла. Однако тетрафторрезорцинол и NEt<sub>3</sub> оказались малоприспособными для данного исследования. Триэтиламин не давал хорошей селективности при проведении реакции в диоксане, а использование K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводило к значительному осмолению тетрафторрезорцинола.

При взаимодействии смеси трифениловых эфиров **215b,c** (3:97) с орцинолом **7** в малополярной системе диоксан-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> были получены только тетраоксакаликсарены **235**, **236**, имеющие NO<sub>2</sub>-группу во внутреннем кольце макроцикла (Схема 5).

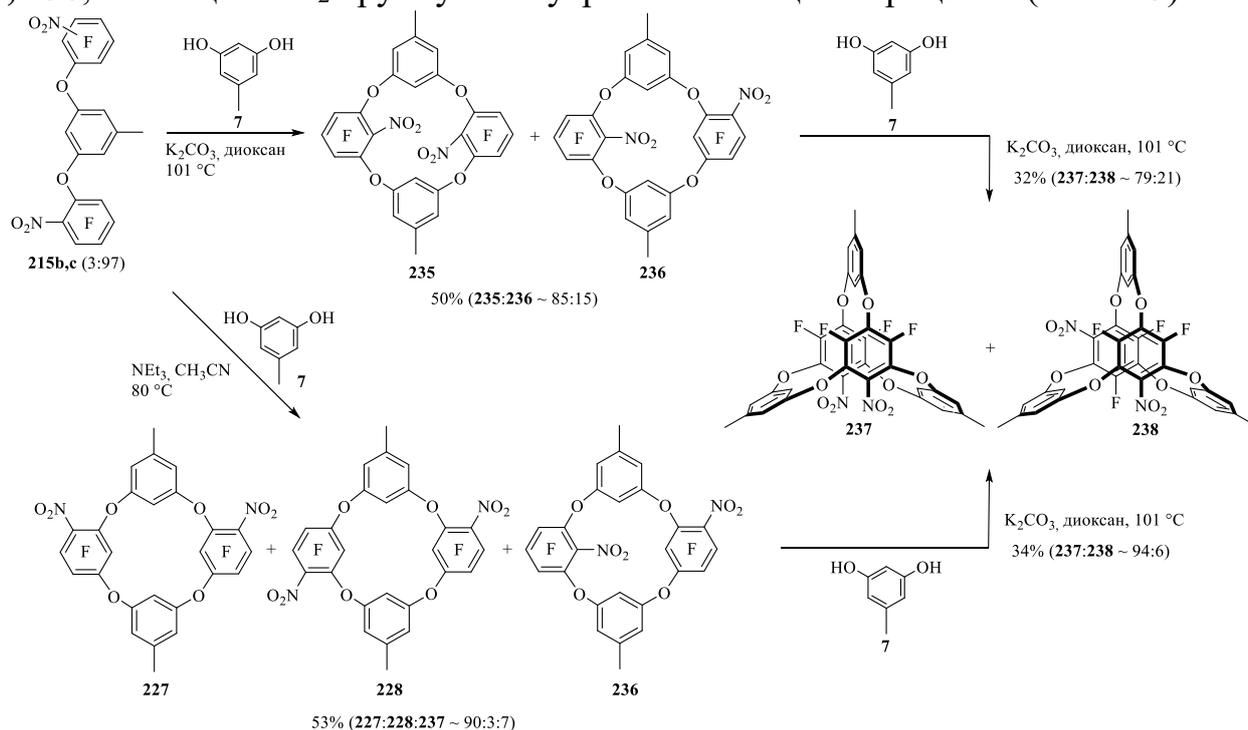


Схема 5

Использование на второй стадии полярной системы CH<sub>3</sub>CN-NEt<sub>3</sub> приводит к образованию с хорошим выходом тетраоксакаликсаренов **227**, **228** и **236**, имеющих NO<sub>2</sub>-группы во внешнем цикле. Взаимодействие последних с еще одним эквивалентом орцинола в системе диоксан-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> позволило получить бициклооксакаликсарены **237**, **238** с удовлетворительным выходом. Смесь

бициклооксакаликсаренов **237**, **238** была получена также из смеси тетраоксакаликсаренов **235**, **236**.

Тетраоксакаликсарены с NO<sub>2</sub>-группами во внутреннем ободе макроцикла могут быть получены также при введении в пентафторнитробензол блокирующего заместителя в *para*-положение к заместителю. Для этой цели был использован метиловый эфир *m*-оксибензойной кислоты. Использование на первой стадии полярной системы CH<sub>3</sub>CN-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и малополярной системы диоксан-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на последующих стадиях позволило получить соответствующий тетраоксакаликсарен **239** с хорошим выходом (Схема 6).

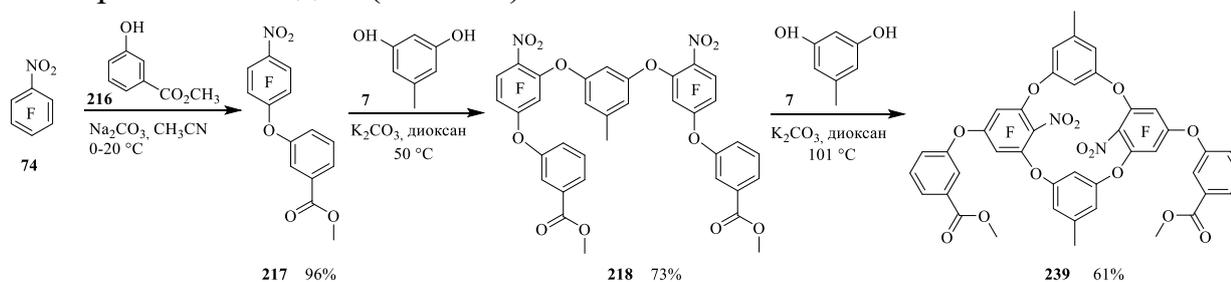


Схема 6

Макроциклизация трифениловых эфиров **220a,b,c**, синтезированных на базе этилпентафторбензоата, при взаимодействии с орцинолом **7** исследована с использованием малополярной системы диоксан-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; в системе диоксан-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> реакция протекает крайне медленно. Взаимодействие смеси изомерных эфиров с преимущественным содержанием **220a** (**220a:220b** ~ 98:2) с орцинолом приводит к образованию практически одного тетраоксакаликсарена **240**. В то же время взаимодействие смеси изомерных эфиров с преобладающим содержанием **220c** (**220b:220c** ~ 11:89) с орцинолом привело к образованию смеси из четырех тетраоксакаликсаренов, содержащих в качестве основного продукта оксакаликсарен **242** (Схема 7).

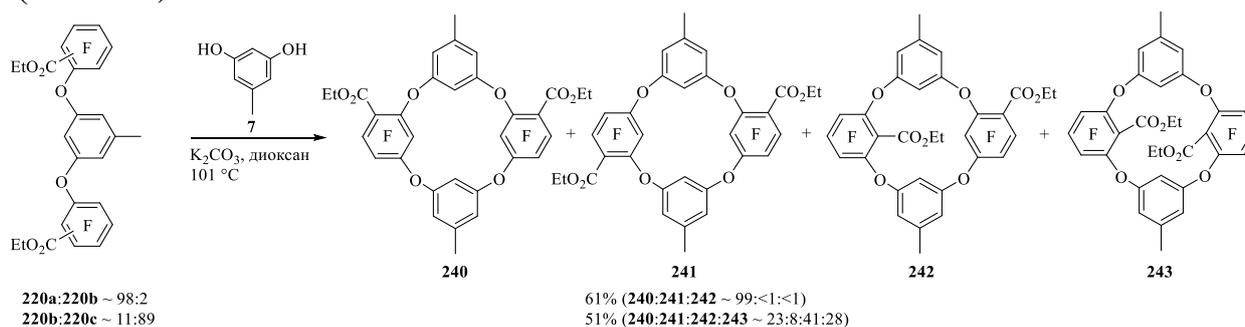


Схема 7

Образование тетраоксакаликсарена **242** в качестве основного продукта и близкое соотношение оксакаликсаренов **240** и **243** указывает на то, что эфир **220c** в этой реакции проявляет практически одинаковую реакционную способность в *ortho*- и *para*-положениях к сложноэфирной группе. Тетраоксакаликсарен **241** получен также встречно при нагревании арилоксифенола **221a** в системе диоксан-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в присутствии катализатора межфазного переноса 18-краун-6 эфира (Схема 8).



Аналогично, динитробциклооксакаликсарен **237** при восстановлении дитионитом натрия дает диаминобициклооксакаликсарен **257** с хорошим выходом (Схема 11).

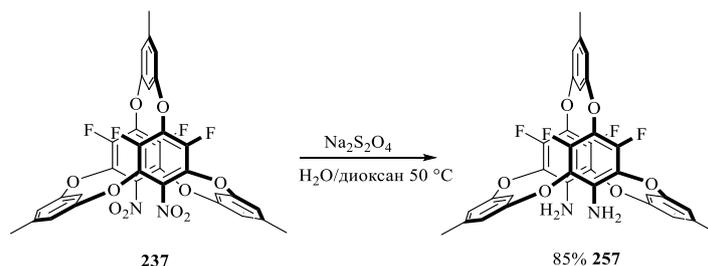


Схема 11

Для синтезированных диаминотетраоксакаликсарена **256** и диаминобициклооксакаликсарена **257** была исследована методом ESI-MS возможность комплексообразования с ионами металлов ( $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ). Масс-спектр ESI(+), полученный для оксакаликсаренов **256**, **257** и  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}$ , представлен на Рис. 1а,б. В масс-спектрах отсутствуют ионы с зарядом  $2+$ , которые можно было бы отнести к комплексам с ионом  $\text{Cu}^{2+}$ . Как тетраоксакаликсарен **256**, так и бициклооксакаликсарен **257** дают монолигандные ( $[\text{M}_{256} + \text{Cu}^{\text{I}}]^+$  ( $m/z$  861),  $[\text{M}_{257} + \text{Cu}^{\text{I}}]^+$  ( $m/z$  681)) и билигандные ( $[2\text{M}_{256} + \text{Cu}^{\text{I}}]^+$  ( $m/z$  1659),  $[2\text{M}_{257} + \text{Cu}^{\text{I}}]^+$  ( $m/z$  1299)) комплексы с ионами  $\text{Cu}^{\text{I}}$ . Аналогично, для оксакаликсаренов **256** и **257** с  $\text{AgNO}_3$  также обнаружено образование монолигандных ( $[\text{M}_{256} + \text{Ag}^{\text{I}}]^+$  ( $m/z$  905),  $[\text{M}_{256} + \text{Ag}^{\text{I}} + \text{AgNO}_3]^+$  ( $m/z$  1074),  $[\text{M}_{257} + \text{Ag}^{\text{I}}]^+$  ( $m/z$  725)) и билигандных ( $[2\text{M}_{256} + \text{Ag}^{\text{I}}]^+$  ( $m/z$  1703),  $[2\text{M}_{257} + \text{Ag}^{\text{I}}]^+$  ( $m/z$  1343)) комплексов с катионами  $\text{Ag}^+$  (Рис. 1с,д).

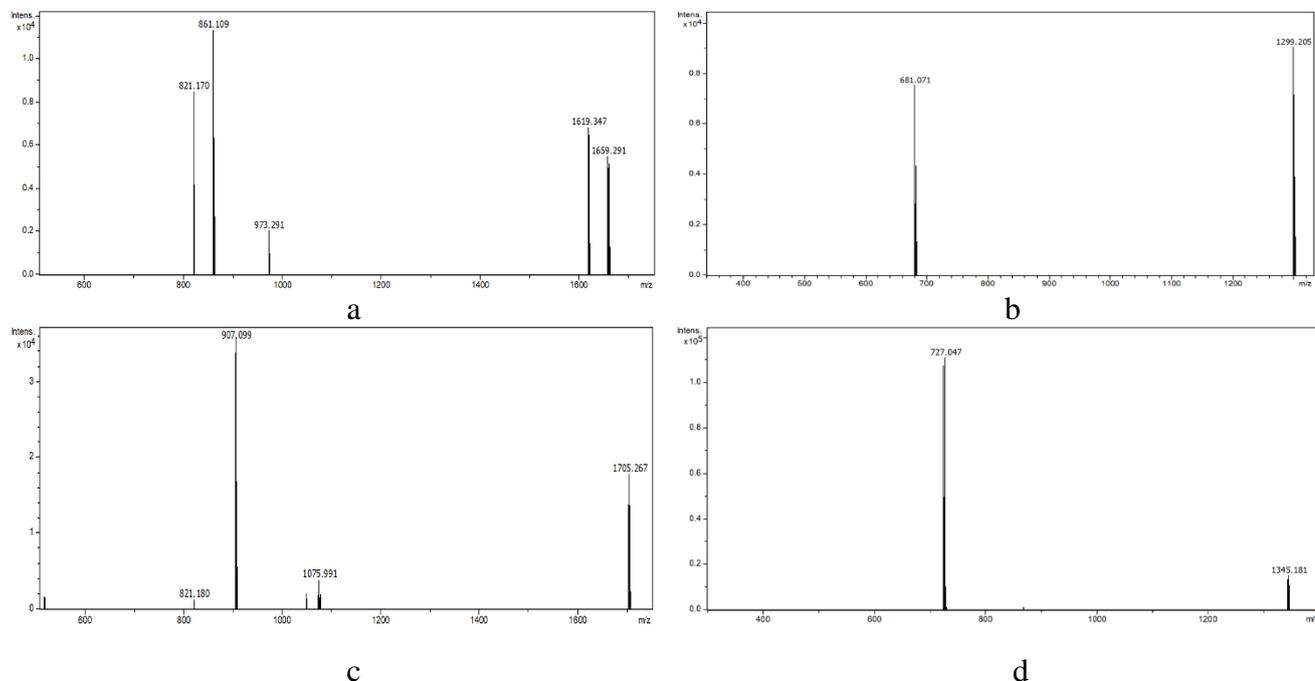


Рисунок 1

Сложноэфирная группировка во фторсодержащих тетраоксакаликсаренах может быть легко гидролизована с образованием соответствующих карбоксилатов. Так, гидролиз тетраоксакаликсарена **240** в мягких условиях в системе  $\text{NaOH}$ –диоксан– $\text{H}_2\text{O}$  приводит с высоким выходом к соответствующему дикарбоксилату **261** (Схема 12).

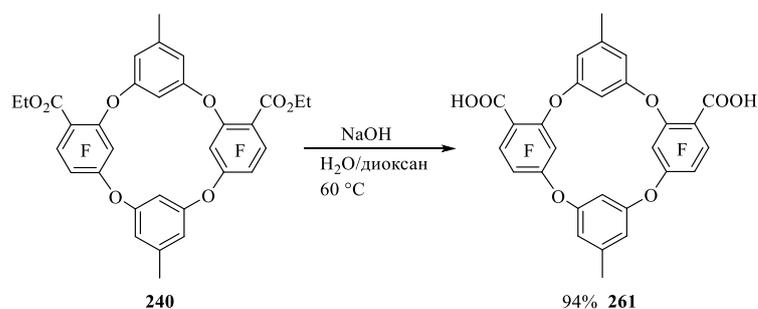


Схема 12

При попытке гидролиза тетраоксакаликсарена **243**, имеющего нуклеофильноподвижные атомы фтора в *para*-положении к сложноэфирной группе, образуется смесь продуктов. Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , смесь содержит продукты нуклеофильного замещения атомов фтора на гидроксильную группу **259**, **260**, наряду с целевым тетраоксакаликсарен дикарбоксилатом **258** (Схема 13).

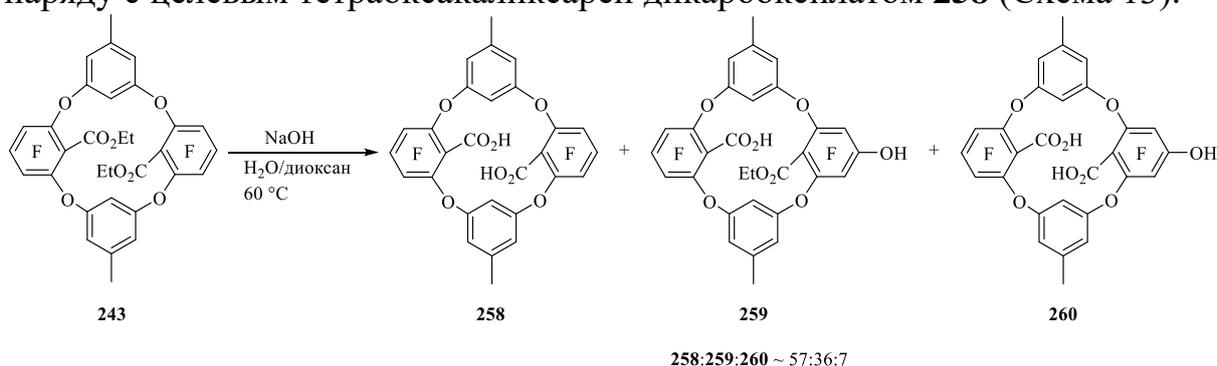


Схема 13

#### 1.4. Структура и конформационное поведение фторсодержащих тетраоксакаликсаренов с заместителями во внешнем ободе макроцикла

Известно, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тетраоксакаликсаренов сигналы атомов водорода, расположенных внутри макроцикла, имеют характерный сильнополюсный сдвиг по сравнению с сигналами открытого трифенилового эфира. Это связано с нахождением этих продуктов в конформации *1,3-альтернат*, в которой атомы водорода попадают в область экранирования соседними ароматическими ядрами. Ранее было показано, что это характерно также для полифторированных тетраоксакаликсаренов.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  тетраоксакаликсаренов (**222**, **224**, **226**, **227**, **229**) также наблюдается сдвиг в сильное поле для сигналов атомов  $\text{H}^{25}$  и  $\text{F}^{27}$ . Для сравнения в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  был использован химический сдвиг сигнала атома водорода  $\text{H}^2$ , расположенного между двумя  $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{F}_4\text{O}$  группами трифенилового эфира **213a** и химический сдвиг атома водорода  $\text{H}^{25}$  в соответствующем положении тетраоксакаликсарена **224**. Нами обнаружено, что величина этого сдвига в значительной степени зависит от используемого растворителя (Рис. 2). Так в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\Delta\delta(\text{H}^2 \text{213a} - \text{H}^{25} \text{224})$  составляет 0.96 м.д., а для растворов в ацетоне- $d_6$   $\Delta\delta(\text{H}^2 \text{213a} - \text{H}^{25} \text{224})$  равно 0.42 м.д. В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  тетраоксакаликсарена **224** химический сдвиг сигнала атома фтора  $\text{F}^{27}$  также зависит от растворителя; в  $\text{CDCl}_3$  - 7.1 м.д., а в дейтероацетоне - 11.5 м.д. (Рис. 3).

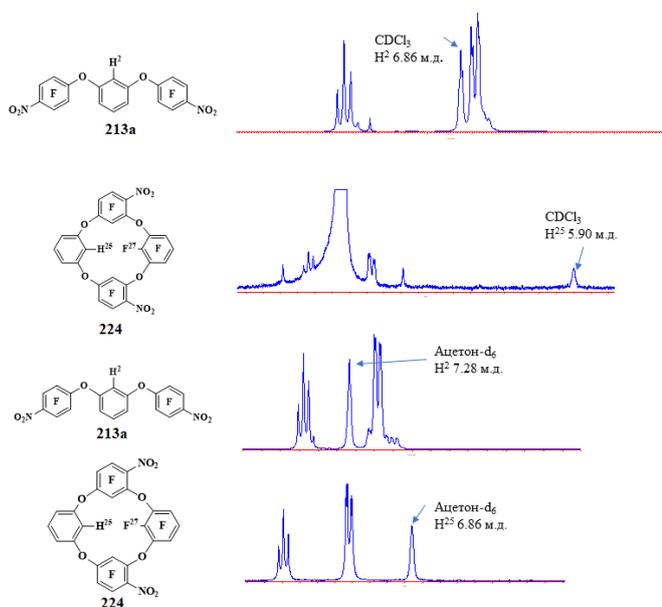


Рисунок 2

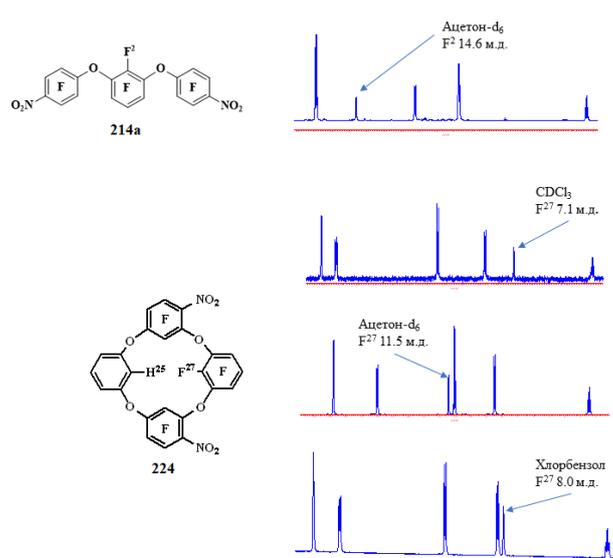


Рисунок 3

В трифениловых эфирах **214a,b**, которые можно использовать для сравнения, химический сдвиг сигнала атома фтора  $F^2$  находится в области  $\sim 11-13$  м.д. и мало зависит от используемого растворителя. Можно предположить, что тетраоксакаликсарен **224** в растворах  $CDCl_3$  или  $(CD_3)_2CO$  находится в различных равновесных конформациях с отличающейся степенью экранирования атомов водорода и фтора «резорциноловых» фрагментов соседними ароматическими ядрами.

Конформеры типа **A**, **B** и **C** (Рис. 4) отражают крайние степени такого экранирования. Следует отметить, что в спектре ЯМР  $^{19}F$  химические сдвиги атомов фтора внутреннего обода ( $F^{26,28}$ ) «нитробензольных» фрагментов практически не зависят от растворителя.

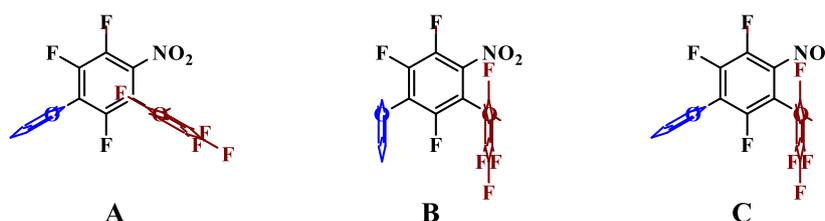


Рисунок 4

Мы проанализировали также спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{19}F$  трифенилового эфира **213a** и тетраоксакаликсарена **224** в других растворителях (Таблица 3). Согласно данным таблицы, используемые растворители можно разделить условно на три типа. В хлорметанах ( $CCl_4$ ,  $CHCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ) как атом водорода  $H^{25}$ , так и атом фтора  $F^{27}$  тетраоксакаликсарена **224** имеют сильнополюсный сдвиг, что может говорить о конформации типа **A** (Рис. 4). В ацетоне, ацетонитриле и диэтиловом эфире этот сильнополюсный сдвиг сигналов атомов  $H^{25}$  и  $F^{27}$  существенно снижается, что может быть связано со смещением равновесия в сторону конформации типа **B** (Рис. 4). В третьей группе растворителей ( $C_6H_5Cl$ ,  $C_6H_5CH_3$ ,  $C_6H_5CH_2Cl$ ) из спектров ЯМР  $^1H$

следует, что химический сдвиг атома водорода в значительной степени смещен в сильное поле, тогда как в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  сильнополюсный сдвиг атома фтора  $\text{F}^{27}$  практически отсутствует, что может быть связано со сдвигом равновесия в сторону конформации типа С (Рис. 4).

Растворитель	ЯМР $^1\text{H}$ и $^{19}\text{F}$ <b>213a</b> , <b>224</b>			
	$\delta\text{H}^2$ <b>213a</b>	$\delta\text{H}^{25}$ <b>224</b>	$\Delta\delta$ ( $\text{H}^2$ <b>213a</b> - $\text{H}^{25}$ <b>224</b> )	$\delta\text{F}^{27}$ <b>224</b>
$\text{CCl}_4$	6.83	5.96	0.87	6.6
$\text{CHCl}_3$	6.84	5.93	0.91	7.1
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	6.84	5.93	0.91	8.2
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$	6.71	5.76	0.95	8.1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$		5.88		8.0
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$		5.74		8.5
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	7.06	6.38	0.68	9.2
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	7.06	6.23	0.83	9.3
ацетон	7.21	6.85	0.36	11.4
$\text{CH}_3\text{CN}$	6.97	6.29	0.68	11.6

Таблица 3

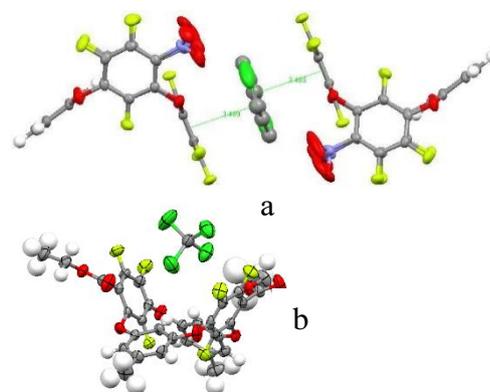


Рисунок 5

Вероятно конформационное равновесие в тетраоксакаликсарене **224** зависит от типа взаимодействия макромолекулы и растворителя. Для ароматических растворителей существенный вклад может вносить  $\pi$ - $\pi$  взаимодействие с тетрафторбензольным ядром, тогда как в хлорметанах превалирует взаимодействие, приводящее, вероятно, к внедрению молекул растворителя в V-образную полость между противоположными ароматическими ядрами. Для тетраоксакаликсарена **224** был получен кристаллический комплекс с хлорбензолом  $\mathbf{224} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ ; анализ структуры по данным РСА показывает наличие  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия хлорбензола с тетрафторбензольным ядром (Рис. 5а). Образование кристаллических комплексов с внедрением молекулы  $\text{CCl}_4$  или  $\text{CHCl}_3$  в V-образную полость макромолекулы зафиксировано нами по данным РСА для соединений **241** (Рис. 5b), **245**, **246**.

Строение тетраоксакаликсаренов **240**, **241**, **243** установлено на основании анализа спектральных данных и подтверждено данными РСА.

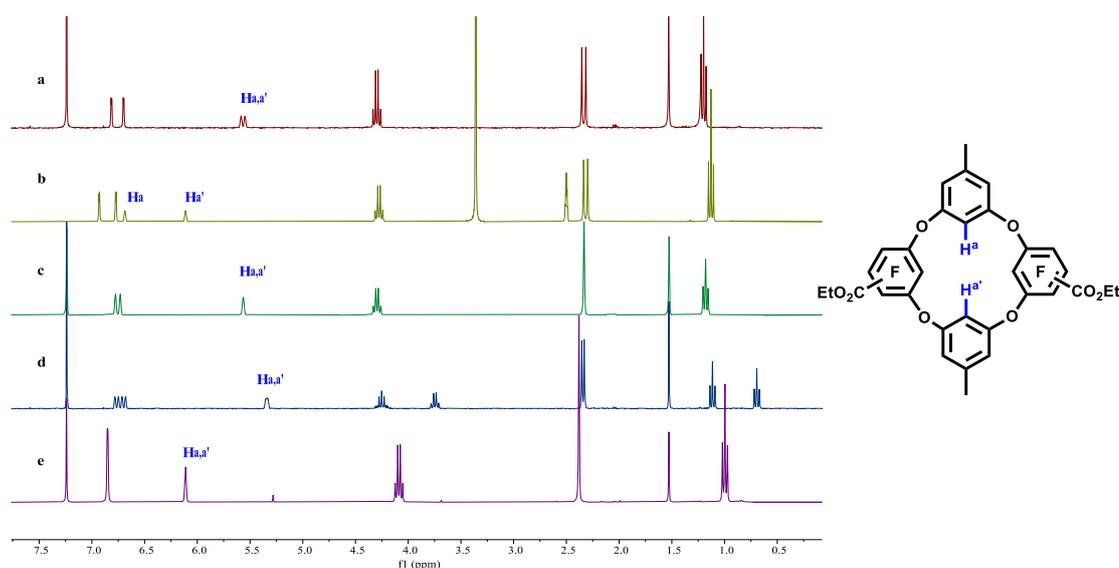


Рисунок 6

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ацетон- $d_6$ ) тетраоксакаликсаренов **240-242** также наблюдается значительный сдвиг в сильное поле для сигналов протонов  $\text{H}^{\text{a,a}'}$  во внутреннем ободе макроцикла (Рис. 6), зависящий от полярности растворителя. В полярном растворителе (ацетон- $d_6$ , ДМСО- $d_6$ ) величина этого сдвига уменьшается. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  тетраоксакаликсарена **240** присутствуют два набора сигналов орцинольных фрагментов. В  $\text{CDCl}_3$  сигналы  $\text{H}^{\text{a}}$  и  $\text{H}^{\text{a}'}$  находятся в сильном поле и имеют близкие значения химического сдвига (5.55 и 5.58 м. д.) (Рис. 6а), в ДМСО- $d_6$  эти сигналы сдвигаются в слабое поле, но на разную величину (6.69 и 6.11 м. д.) (Рис. 6б). Это может быть связано с разной степенью попадания атомов  $\text{H}^{\text{a}}$  и  $\text{H}^{\text{a}'}$  в зону экранирования соседними ароматическими ядрами. Гетероядерные  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  NOE корреляционные эксперименты ( $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  NOESY) для тетраоксакаликсарена **240** в ДМСО- $d_6$  показали наличие ядерных дипольных контактов атома  $\text{H}^{\text{a}}$  (6.69 м. д.) не только с атомами фтора  $\text{F}^{26,28}$  внутреннего обода, но и с атомами фтора  $\text{F}^{6,16}$  внешнего

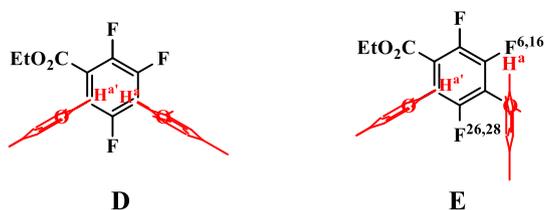


Рисунок 7

обода макроцикла. Наличие этих взаимодействий и отсутствие сдвига в сильное поле для  $\text{H}^{\text{a}}$ , вероятно, может свидетельствовать о реализации для тетраоксакаликсарена **240** равновесной конформации типа **Е** в растворе ДМСО- $d_6$  и типа **Д** в  $\text{CDCl}_3$  (Рис. 7).

Тетраоксакаликсарен **242** также имеет один набор сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (Рис. 6d) и  $^{19}\text{F}$ , причем сигналы атомов водорода  $\text{H}^{\text{a,a}'}$  имеют значительный сдвиг в сильное поле зависящий от полярности растворителя (5.34 м.д. в  $\text{CDCl}_3$  и 6.00, 6.18 м.д. в ацетон- $d_6$ ). Сигналы атомов водорода группы  $\text{CO}_2\text{Et}$  во внутреннем ободе макроцикла также смещены в сильное поле по сравнению с сигналами такой же группы во внешнем ободе. Спектр  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  NOESY показал корреляцию сигнала атома фтора внутреннего обода  $\text{F}^{28}$  как с  $\text{H}^{\text{a,a}'}$ , так и с сигналами атомов водорода группы  $\text{C}^{26}\text{CO}_2\text{Et}$ , расположенной внутри цикла. Наличие такого взаимодействия может свидетельствовать об их близком расположении, которое возможно только в конформации *1,3-альтернат*.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  тетраоксакаликсарена **243** имеют один набор сигналов, что указывает на образование одного из двух возможных конформеров *1,3-альтернат* или *кресло* (Рис. 6е). Взаимопревращение конформеров по типу инверсии через внутренний цикл в данном случае невозможно из-за большого объема сложноэфирной группы. Сдвиг в сильное поле сигнала атомов водорода  $\text{H}^{\text{a,a}'}$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  тетраоксакаликсарена **243** не столь значителен и его положение также мало зависит от полярности растворителя (6.11 м.д. в  $\text{CDCl}_3$ , рис. 6е и 6.21 м.д. в ацетон- $d_6$ ), в отличие от изомеров **240-242**. Это свидетельствует о конформации типа *кресло* для данного соединения, что подтверждается также данными РСА. Можно предположить, что образованию тетраоксакаликсарена **243** в конформации *1,3-альтернат* препятствуют возникающие стерические взаимодействия между сложноэфирными группами, расположенными во внутреннем ободе макроцикла.

### 1.5. Структура и конформационная динамика фторсодержащих тетраоксакаликсаренов с заместителями во внутреннем ободе макромолекулы

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  тетраоксакаликсарена **235** имеется по два набора сигналов, что говорит о существовании его в виде двух стабильных конформеров: *1,3-альтернат* – **235a** и *кресло* – **235b** (Схема 14). Конформеры **235a** и **235b** находятся в динамическом равновесии между собой, протекающем через инверсию внутреннего цикла. При этом положение равновесия между конформерами в значительной степени зависит от полярности растворителя. Это видно из динамики, наблюдаемой в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси **235a** и **235b**, записанных в различных растворителях. Так, смесь конформеров, полученная после длительной выдержки в ацетоновом растворе, с преобладающим содержанием **235a**, при растворении в  $\text{CCl}_4$  и выдержке при  $20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч дает смесь конформеров с соотношением (**235a**:**235b** 69:31), но через 24 ч конформер **235b** (**235a**:**235b** 14:86) становится основным (Рис. 8a). Аналогично при обратной смене растворителей. Смесь конформеров с преобладающим содержанием **235b** при растворении в ацетоне и выдерживании при  $20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 6 ч дает смесь (**235a**:**235b** 42:58), а через 52 ч (**235a**:**235b** 92:8) (Рис. 8b).

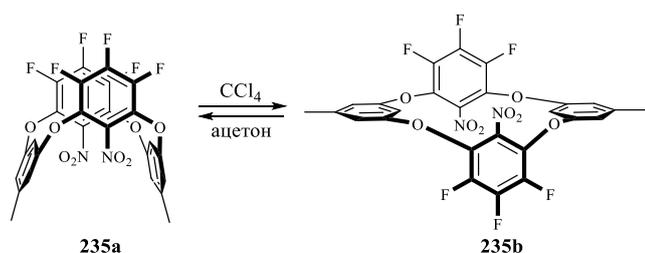


Схема 14

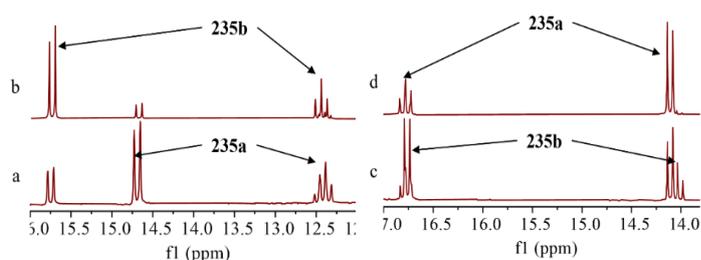


Рисунок 8

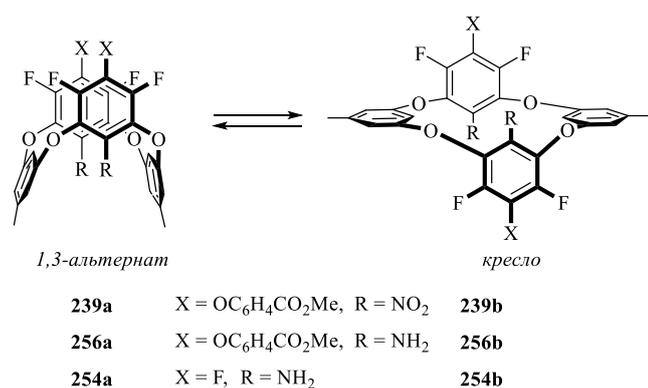
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  конформера *1,3-альтернат* **235a** сигнал внутренних атомов водорода орцинольных фрагментов имеет значительный сильнополюсный сдвиг, зависящий от полярности растворителя (5.24 м.д. в  $\text{CDCl}_3$  и 5.80 м.д. в ацетоне). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  конформера *кресло* **235b** у этого же сигнала атомов водорода сдвиг заметно меньше и практически не зависит от полярности растворителя (6.18 м.д. в  $\text{CDCl}_3$  и 6.17 м.д. в ацетоне). Это может говорить о том, что у конформера *кресло* **235b** внутренние атомы водорода орцинольных фрагментов в значительно меньшей степени попадают в зону экранирования соседними ароматическими ядрами. Структура конформера **235b** подтверждена данными РСА монокристалла, полученного при кристаллизации смеси конформеров из  $\text{CCl}_4$ .

Следует отметить, что конформеры **235a** и **235b** должны существенно отличаться друг от друга по дипольному моменту. Основными диполеобразующими связями в тетраоксакаликсарене **235** являются связи  $\text{C}-\text{NO}_2$ . В конформере **235a** диполи этих связей направлены в одну сторону, а в конформере **235b** - в противоположную, поэтому в **235a** дипольный момент должен быть довольно большим, а в **235b**, наоборот, близким к нулю. Соответственно, в полярном растворителе (ацетон) диполь-дипольное взаимодействие между макроциклом **235** и растворителем будет

стабилизировать конформацию *1,3-альтернат* **235a**, а в неполярном  $CCl_4$  равновесие должно сместиться в сторону конформации *кресло* **235b**.

Проведенные Андреевым Р. В. квантово-химические расчеты полной энергии и дипольных моментов методом B3LYP/6-31G(d) для газовой фазы и B3LYP/6-31G(d) PCM-SMD для растворов в ацетоне и  $CCl_4$  находятся в согласии с динамикой для обоих конформеров **235a** и **235b**. По данным расчетов в газовой фазе более стабильной на 1.09 ккал/моль является конформация *кресло* **235b**. Для неполярного  $CCl_4$  расчеты дали близкую энергию для обоих конформеров, а в ацетоне более стабильной на 1.37 ккал/моль является конформация *1,3-альтернат* **235a**. По данным расчетов в ацетоне дипольный момент конформера **235a** действительно является достаточно большим (3.913 D), в то время как дипольный момент конформера **235b** в  $CCl_4$  близок к нулю (0.015 D). Расчеты (PRIRODA PBE//A01) для газовой фазы, дают оценку барьера для превращения **235a** в **235b**, составляющую ~ 24 ккал/моль.

Оксакаликсарены **239**, **254** и **256** имеют по два набора сигналов в спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{19}F$ , что указывает на наличие в растворе смеси двух относительно стабильных конформеров, имеющих *1,3-альтернатную* структуру (**239a**, **254a**, **256a**) и структуру типа *кресло* (**239b**, **254b**, **256b**) (Схема 15).



В спектрах ЯМР  $^1H$  конформеров **239a**, **254a**, **256a** сигналы внутренних атомов водорода орцинольных фрагментов имеют значительный сильнополюсный сдвиг (5.37, 5.41 и 5.56 м.д. соответственно,  $CDCl_3$ ). В спектре ЯМР  $^1H$  конформеров **239b**, **254b**, **256b** у этих же сигналов атомов водорода сильнополюсный сдвиг заметно меньше (6.32, 6.02 и 6.22 м.д. соответственно,  $CDCl_3$ ).

Схема 15

Конформеры **239a** и **239b** находятся в динамическом равновесии друг с другом, а положение равновесия между конформерами зависит от полярности растворителя (Рис. 9). Для диаминотетраоксакаликсаренов **254** и **256** конформационное равновесие смещено в сторону *1,3-альтернат* конформеров **254a** и **256a**. Это видно из динамики конформеров, наблюдаемой в спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{19}F$  соответствующих смесей, записанных в растворителях разной полярности.

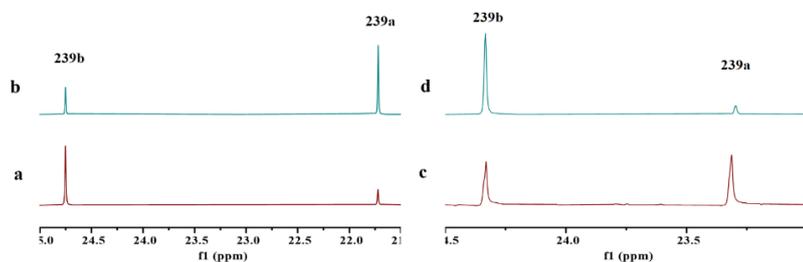


Рисунок 9

Для динитротetraоксакаликсарена **239** наблюдается зависимость положения конформационного равновесия от полярности растворителя. Так, в ацетоне после

длительной выдержки (185 ч) при 20 °С равновесие смещается в сторону *1,3-альтернат* конформера **239a** (**239a:239b** ~ 73:27) (Рис. 9a,b), а в неполярном бензоле – в сторону конформера *кресло* **239b** (**239a:239b** ~ 11:89, выдержка 70 ч) (Рис. 9c,d).

Для диаминотетраоксакаликсарена **256** взаимопревращение конформеров **256a,b** при 20 °С протекает крайне медленно, и они были выделены в чистом виде. Нагревание отдельных конформеров **256a** и **256b** при 120 °С в ДМСО в течение 2 ч приводит к образованию смеси **256a:256b** ~ 75:25, которая после длительной (70 дней) выдержки при 20 °С дает практически один конформер **256a** (Рис. 10a-d). Аналогично, нагревание конформеров **256a** или **256b** при 120 °С в м-ксилоле в течение 2 ч дает смесь с соотношением **256a:256b** ~ 50:50, а после длительной (65 дней) выдержки при 20 °С приводит к смеси с соотношением **256a:256b** ~ 76:24, которое далее не изменяется (Рис. 10e-h).

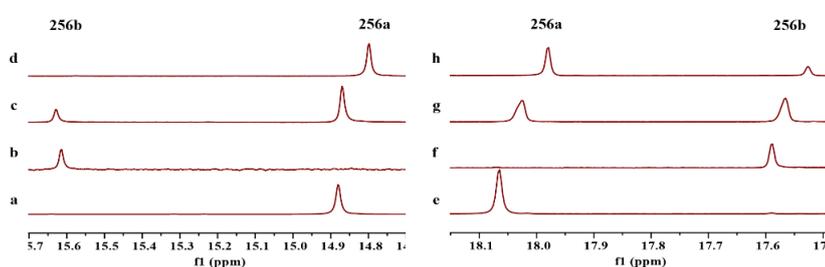


Рисунок 10

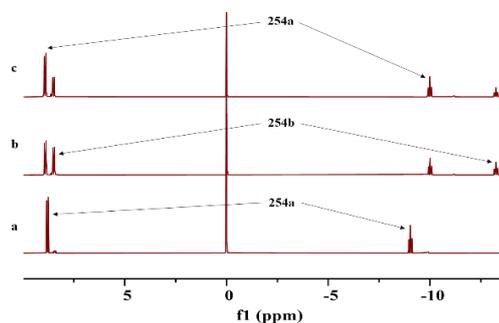


Рисунок 11

Взаимопревращение конформеров **254a** и **254b** было изучено на смеси, содержащей тетраоксакаликсарен **254** в качестве основного продукта. Нагревание смеси продуктов, содержащих, по данным ЯМР <sup>19</sup>F, тетраоксакаликсарены **254a,b** (86 %, **254a:254b** = 98:2), тетраоксакаликсарен **257** (8 %) и бициклооксакаликсарен **257** (~2 %) в диоксане при 90 °С в течение 4 ч приводит к изменению соотношения конформеров **254a,b** (a:b = 52:48). Последующая выдержка этой смеси при 20 °С в течение 20 ч приводит к соотношению **254a:254b** ~ 68:32, которое в дальнейшем не изменяется (Рис. 11).

Для динитрооксакаликсарена **239** также как для **235** наблюдается зависимость положения конформационного равновесия от полярности растворителя, что может быть связано с определяющей ролью диполь-дипольного взаимодействия между макромолекулами и растворителем. В то же время для диаминооксакаликсаренов **254** и **256** конформационное равновесие смещено в сторону *1,3-альтернатных* конформеров **254a** и **256a**, независимо от полярности используемых растворителей. Однако в случае малополярных растворителей смещение конформационного равновесия для диаминотетраоксакаликсаренов **254** и **256** не очень значительно. Вероятно, помимо диполь-дипольного взаимодействия макромолекул с растворителем, на положение конформационного равновесия в данном случае влияют и другие факторы. Так, следует отметить, что для тетраоксакаликсарена **256** возможно образование внутримолекулярной водородной связи, стабилизирующей конформацию *кресло* **256b**.

Андреевым Р. В. для конформеров **239a,b**, **254a,b** и **256a,b** были проведены квантово-химические расчеты с использованием B3LYP/6-31G (d) для газовой фазы и B3LYP/6-31G(d) PCM-SMD для растворов в полярных и неполярных растворителях с последующим уточнением результатов, полученных в односточечных расчетах, используя более широкий базис B3LYP/6-311+G (d,p)//B3LYP/6-31G(d) (Рис. 12).

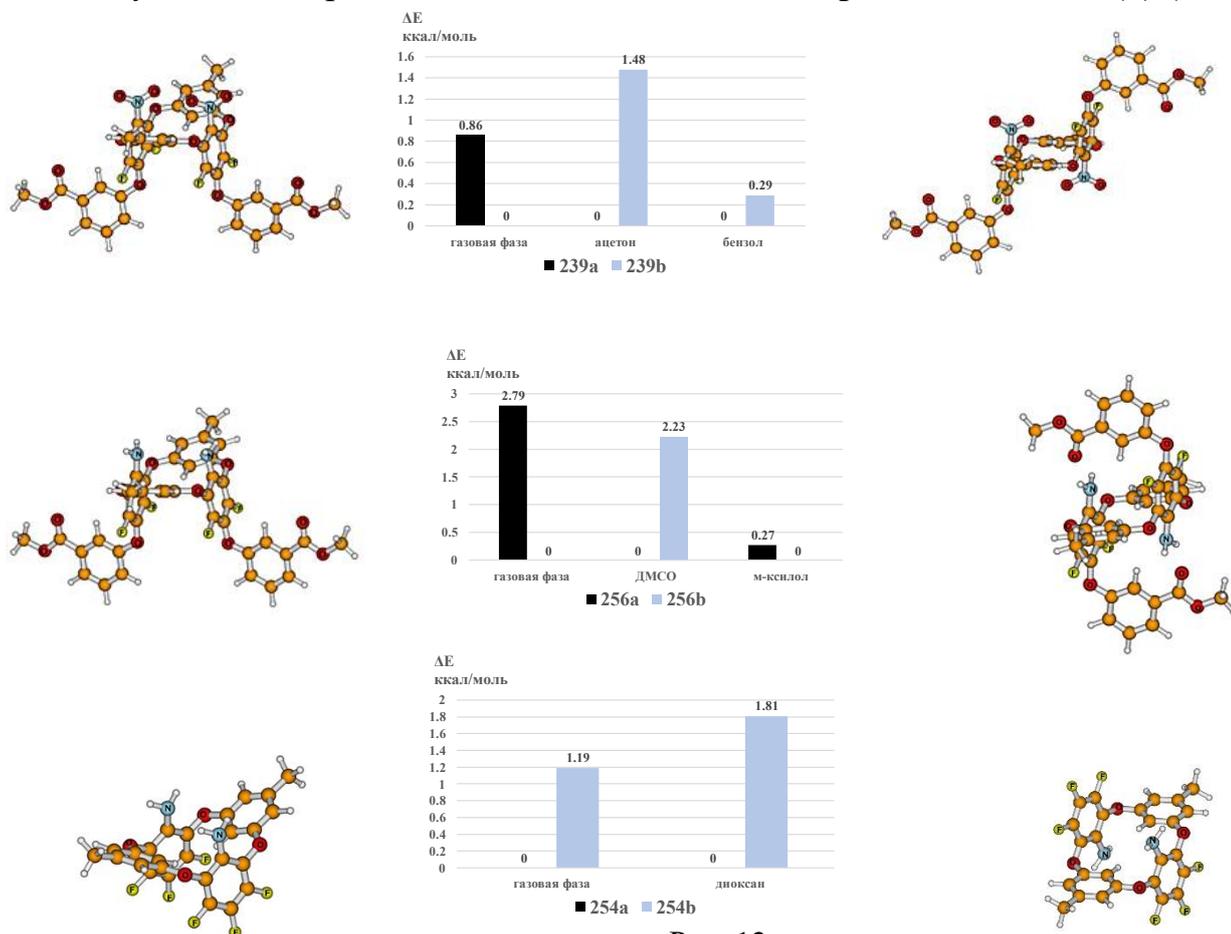


Рис. 12.

Для динитрооксакаликсарена **239** расчеты показывают большую стабильность конформера **239a** с *1,3-альтернатной* структурой независимо от полярности растворителя (Рис. 12). Однако в малополярном бензоле разница в энергии конформеров **239a** и **239b** довольно низка (0.29 ккал/моль), что должно приводить к увеличению доли конформации *кресло* в равновесной смеси. В конформерах **239a** и **239b** заместители  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$  развернуты наружу относительно оксакаликсареновой полости.

Для диаминотетраоксакаликсарена **256** квантово-химические расчеты показывают большую стабильность *1,3-альтернат* конформера **256a** в полярном ДМСО и конформера *кресло* **256b** в слабополярном м-ксилоле (Рис. 15). Следует отметить, что, согласно расчетам, заместители  $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$  в конформере **256b** развернуты внутри полости макроцикла, что позволяет образовать внутримолекулярную водородную связь, стабилизирующую этот конформер. Экспериментально наблюдаемая динамика конформеров **256a** и **256b** указывает на большую стабильность *1,3-альтернат* конформера **256a** независимо от полярности

растворителя, хотя в м-ксилоле относительная энергия конформеров **256a** и **256b** должна быть низкой.

Для диаминотетраоксакаликсарена **254** расчеты показали большую стабильность *1,3-альтернат* конформера **254a** по сравнению с конформером *кресло* **254b** как для газовой фазы, так и для раствора в диоксане, что согласуется с наблюдаемой динамикой этих конформеров в эксперименте (Рис. 11).

### Заключение

1. Разработаны методы направленного синтеза изомерных полифторированных тетраоксакаликсаренов на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата. Изучена возможность дальнейших модификаций полученных полифторированных оксакаликсаренов, исследовано их строение и конформационная динамика.

2. Найдено влияние полярности растворителя и природы основания на направление реакций пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата с резорцинолами в синтезе полифторированных трифениловых эфиров. Показано, что в полярных системах ацетонитрил/триэтиламин ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) в основном образуются продукты замещения атома фтора в *para*-положении к нитро или сложноэфирной группе полифторарена, а в менее полярной системе диоксан/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) – в большей степени в *ortho*-положении.

3. Показано, что на стадии макроциклизации полифторированных трифениловых эфиров при их взаимодействии с резорцинолами использование систем различной полярности позволяет осуществлять направленный синтез фторсодержащих тетраоксакаликсаренов с расположением нитрогрупп во внешнем или внутреннем ободе макромолекулы. При взаимодействии полифторированных трифениловых эфиров, полученных на основе этилпентафторбензоата, с орцинолом в малополярной системе диоксан/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  селективность практически отсутствует, что приводит к образованию смеси изомерных тетраоксакаликсаренов.

4. Для синтеза фторсодержащих аминоксакаликсаренов из соответствующих нитропроизводных в качестве восстановителя предложено использование дитионита натрия. Аминосодержащая группировка может быть введена также при взаимодействии фторсодержащих нитротетраоксакаликсаренов с различными первичными аминами.

5. Показана высокая конформационная подвижность резорциноловых фрагментов полифторированных оксакаликсаренов, обусловленная их взаимодействием с растворителем.

6. Установлено, что фторсодержащие тетраоксакаликсарены с нитро или аминогруппами на внутреннем ободе макромолекулы существуют в растворах в виде равновесной смеси двух стабильных конформеров *1,3-альтернат* и *кресло*.

7. Показано, что положение конформационного равновесия для фторсодержащих динитро- и диаминотетраоксакаликсаренов зависит в значительной степени от полярности растворителя, что дает возможность управления пространственным строением макроцикла. Динамика между конформерами *1,3-альтернат* и *кресло*,

наблюдаемая в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , и квантовохимические расчеты показывают, что на положение конформационного равновесия определяющую роль оказывает диполь-дипольное взаимодействие между динитротетраоксакаликсареном и растворителем.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации:**

1. Ковтонюк В.Н., **Хань Х.**, Гатилов Ю.В. Синтез полифторированных тетраоксакаликс[4]аренов при взаимодействии пентафторнитробензола с резорцином, орцинолом и тетрафторрезорцином // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 7. – С. 1030-1038.

2. **Han H.-Z.**, Kovtonyuk V. N., Gatilov Y. V., Andreev R. V. Directed synthesis of isomeric polyfluorinated dinitrotetraoxacalixarenes and bicyclooxacalixarenes // Journal of Fluorine Chemistry. – 2022. – V. 261. – P. 110022.

3. **Хань Х.**, Ковтонюк В. Н., Гатилов Ю. В., Краснов В. И. Синтез тетраоксакаликсаренов на основе этилпентафторбензоата. Влияние полярности растворителя и природы основания // Журнал общей химии. – 2024. – Т. 94. – № 7. – С. 843-855.

4. **Han H.-Z.**, Kovtonyuk V. N., Gatilov Y. V., Andreev R. V., Nefedov A. A. Fluorinated diaminobicyclooxacalixarene and diaminotetraoxacalixarenes: Synthesis and conformational behaviour // Journal of Fluorine Chemistry. – 2024. – V. 273. – P. 110235.

5. **Хань Х.** Синтез полифторированных тетраоксакаликсаренов на базе реакций пентафторнитробензола с резорцином и его производными // Международная научная студенческая конференция (г. Новосибирск) – 2020. – С. 103.

6. Ковтонюк В.Н., **Хань Х.**, Гатилов Ю.В., Никульшин П.В., Бредихин Р.А., Сальников Г.Е., Амосов Е.В. Полифторированные окса- и тиакаликсарены // Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (г. Новосибирск) – 2021. – С. 36.

7. **Хань Х.** Направленный синтез изомерных полифторированных тетраоксакаликсаренов на базе реакций пентафторнитробензола с резорцином и его производными // Международная научная студенческая конференция (г. Новосибирск) – 2022. – С. 118.

8. Ковтонюк В.Н., **Хань Х.**, Гатилов Ю.В., Никульшин П.В., Андреев Р.В. Полифторированные окса- и тиакаликсарены и их аналоги // Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (г. Новосибирск) – 2022. – С. 52.

9. **Хань Х.**, Ковтонюк В.Н., Гатилов Ю.В., Андреев Р.В. Направленный синтез полифторированных динитротетраоксакаликсаренов и бициклооксакаликсаренов // Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (г. Новосибирск) – 2022. – С. 175.

10. **Хань Х.**, Ковтонюк В.Н., Гатилов Ю.В., Андреев Р.В., Нефёдов А.А. Синтез полифторированных диаминотетраоксакаликсаренов и диаминобициклооксакаликсаренов // Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (г. Новосибирск) – 2023. – С. 125.