ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2023, том 93, № 2, с. 253–265

УДК 547-304.9-305;547.241’298;615.213

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА КОНФОРМЕРОВ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА, СОДЕРЖАЩЕГО 4-ДИМЕТИЛАММОНИОФЕНИЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ МОЛЕКУЛЫ, НА ОСНОВЕ МЕТОДОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТИ ОТКЛИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕХУРОВНЕВЫХ ПЛАНОВ БОКСА–БЕНКЕНА

© 2023 г. Р. Ф. Бакеева[1,*], А. Г. Парфенова[1], Н. И. Шаталова[1], В. Ф. Сопин[1], Е. Л. Гаврилова[1]

[1] Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса 68, Казань, 420015 Россия
**e-mail:gurf71@mail.ru*

Поступило в редакцию 9 ноября 2022 г.
После доработки 30 декабря 2022 г.
Принято к печати 9 января 2023 г.

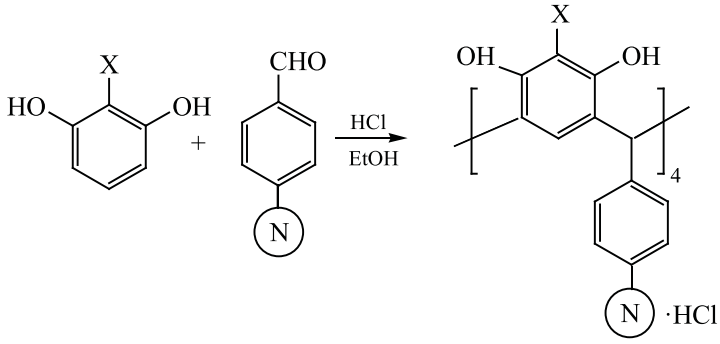
С целью оптимизации выхода конформеров *конус* и *кресло* в синтезе каликс[4]резорцина, функционализированного 4-диметиламмониофенильным фрагментом по нижнему ободу, была применена методология поверхности отклика с использованием трехуровневых планов Бокса–Бенкена. Для построения поверхностей отклика использовали данные однофакторных экспериментов, в которых варьировались температура, время реакции и мольное соотношение HCl к реагентам реакционной смеси. Соотношение конформеров рассчитывали исходя из анализа спектров ЯМР ^{1}H продуктов, выделенных из реакционной смеси. Адекватность предложенных математических моделей для определения выходов конформаций *кресло* и *конус* подтверждается высоким коэффициентом корреляции (R 0.99979). Подобраны оптимальные условия для получения конформации *кресло* (50°C, 2 ч, мольное соотношение HCl:реагенты = 1–1.5, выход 100%) и конформации *конус* (68.6°C, 2.24–6.44 ч, мольное соотношение HCl:реагенты = 2, выход 57.70–58.07%).

Ключевые слова: каликс[4]резорцин, конформеры *конус* и *кресло*, методология поверхностей отклика, трехуровневые планы Бокса–Бенкена

DOI: 10.31857/S0044460X23020117, **EDN:** QBZRZO

Одной из бурно развивающихся областей химии является химия каликс[4]резорцинов – макроциклических тетрамеров, которые отличаются простотой получения и возможностью дальнейшей функционализации. Особый интерес представляют собой азотсодержащие каликс[4]резорцины. В зависимости от аминосодержащих фрагментов в каликсареновой матрице, подобные макроциклы могут проявлять интересные свойства: высокую комплексообразующую способность по отношению к переходным металлам, физиологическую активность, возможность получения внутримолекулярных катализаторов. Ранее нами был получен новый тип каликс[4]резорцинов в результате кислотно – катализируемой конденсации резорцина и его производных с *n*-аминобензальдегидами [1, 2].

Схема 1.



1а–в, **2а–в**
смесь изомеров
конус и *кресло*

N = NH_2: X = H (**1а**), CH_3 (**1б**), OH (**1в**); N = $N(CH_3)_2$: X = H (**2а**), CH_3 (**2б**), OH (**2в**).

Реакция приводит к образованию смеси стереоизомеров – *ссс* (все заместители в *цис*-положении*)* и *ctt* (один заместитель в *цис*-положении, два – в *транс*-положении), реализующихся в конформациях *конус* и *кресло* соответственно (схема 1).

Различить конформеры можно по соответствующим сигналам в спектрах ЯМР ^{1}H, так как резонансные сигналы конформационно зависимых протонов (*о*- и *м*- протоны резорцинольного кольца, метиновый протон) проявляются в разных областях. Кроме того, в спектрах соединений в конформации *кресло* наблюдается удвоение сигналов *о*- и *м*-протонов резорцинольного кольца [3, 4]. Обычно отделить изомер в конформации *кресло* возможно многократной экстракцией изомерной смеси горячим спиртом. Нерастворившийся продукт представляет собой изомер в конформации *конус*.

Практическая полезность определенного типа конформера приводит к потребности в оптимизации его синтеза. Так, например, в случае каликс[4]резорцина **2а**, конформации *конус* и *кресло* показывают различную комплексообразующую способность [5, 6]. Показано, что соединение **2а** только в конформации *конус* проявляет нейротропную активность [7].

В последнее время существенно возрос интерес химиков к важным приложениями хемометрики: планированию и оптимизации процессов. Одним из них является методология поверхности отклика. По сути методология поверхности отклика представляет собой набор статистических и математических методов, используемых для дизайна серии экспериментов с целью адекватного прогноза отклика *y*, фиттирование модели к данным, полученным при выбранном дизайне, определение оптимальных условий [8–11].

В основном, публикации касаются оптимизации процессов адсорбции, получения наночастиц, лекарственных форм, аналитических определений [11–14], но имеются некоторые примеры использования методологии поверхности отклика в синтезе, например, силиконового сополимера [15], термочувствительного гидрогеля гидроксибутилхитозана [16], пост-металлоценового комплекса [17], энантиоселективного синтеза бензоина в сверхкритическом диоксиде углерода [18]. Кроме того, рассматривались процессы гидроксилирования бензола в фенол [19], окисления аммиака [20], каталитического восстановления 4-нитрофенола [21] асимметричного сульфоксидирования тиоэфира омепразола [22], переэтерификации фосфотидилхолина [23], синтеза сложных эфиров [24]

В работе [15] исследовали условия синтеза силоксанового полимера реакцией сополимеризации при использовании трехуровневых планов Бокса–Бенкена, причем в качестве параметра оптимизации рассматривали выход продукта, обладающего лучшими загущающими свойствами. В качестве

независимых факторов рассматривали температуру синтеза, молярное соотношение аминопропилтриэтоксисилана к метилтриэтоксисилану, массу катализатора (гидроксид тетраметиламмония). Оптимальные условия предсказаны с помощью полинома второго порядка. Применение этого подхода позволило авторам получить экономичные и экологичные эффективные загустители [15].

Методология поверхности отклика и трехуровневый дизайн Бокса–Бенкена с тремя независимыми переменными (концентрация NaOH, соотношение изопропилового спирта к воде, температура реакции) использовали для оптимизации параметров синтеза термочувствительного гидрогеля гидроксибутилхитозана с использованием 1,2-бутеноксида в качестве модификатора этерификации [16]. Результаты продемонстрировали эффективность модели методология поверхности отклика и управляемость выхода гидроксибутилхитозана в гетерогенной реакционной системе.

Синтезу пост-металлоценового комплекса, исследованию его активности при полимеризации олефинов при комнатной температуре в водном растворе, применению методологии поверхности отклика для получения максимального выхода полимера при варьировании количества молей/количества катализатора, сокатализатора и мономера посвящена работа [17].

В работе [18] изучался энантиоселективный синтез бензоина в сверхкритическом диоксиде углерода. Методология поверхности отклика использовалась для исследования влияния температуры, давления и pH на энантиомерный избыток хирального бензоина с использованием липазы *Candida cylindracea*. Для оптимизации синтеза хирального бензоина был выполнен 23-факторный план, что позволило получить энантиомерный избыток 62%.

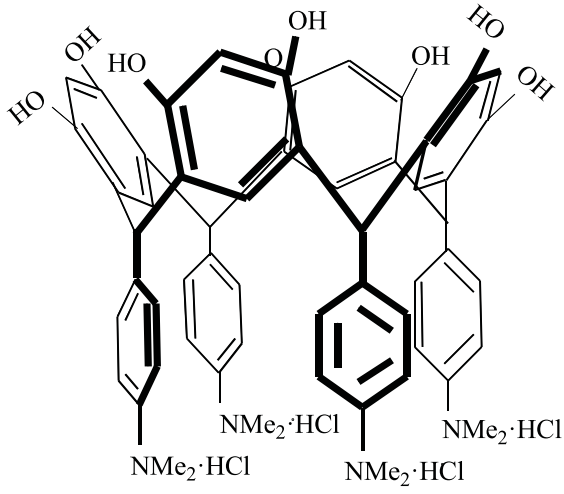
Исследование авторов [19] показало, что методология поверхности отклика является надежным методом оптимизации параметров процесса прямого гидроксилирования бензола в фенол при использовании нового катализатора Cr/SBA-16 и H_2O_2 в качестве окислителя. В этом случае за независимыми переменными принимали температуру реакции, время реакции, количество H_2O_2 и дозировку катализатора. Корреляция между независимыми параметрами и выходом фенола представлена полиномиальной моделью второго порядка, адекватность которой подтверждена высоким коэффициентом корреляции (0.985). Данные, предсказанные с помощью методологии поверхности отклика, хорошо согласуются с экспериментальными результатами.

В работе [20] предложены план экспериментов и методология поверхности отклика для изучения процесса окисления аммиака, где независимыми переменными являлись: загрузка реактора, температура реакции и количество каталитических сеток, а в качестве зависимых переменных приняты эффективность окисления аммиака и концентрация N_2O в нитрозных газах. На основе полученных результатов были разработаны статистически значимые математические модели, описывающие влияние независимых переменных на анализируемые отклики.

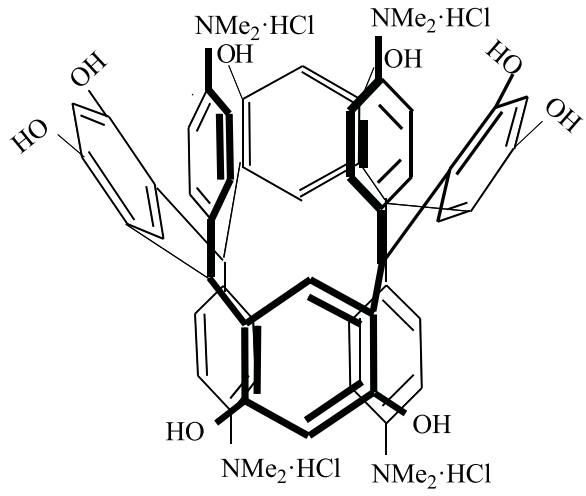
Проявление синергического эффекта композита CeO2/g-C3N4/Ag в отношении каталитического восстановления 4-нитрофенола в присутствии боргидрида натрия отмечено в работе [21]. Влияние четырех параметров (концентрации 4-нитрофенола, количества катализатора, количества $NaBH_4$ и времени восстановления 4-нитрофенола) исследовали с использованием методологии поверхности отклика с планами Бокса–Бенкена для оптимизации условий реакции максимального восстановления 4-нитрофенола. Быстрое восстановление и экологичный метод синтеза делают CeO2/g-C3N4/Ag эффективным и экологически чистым катализатором восстановления 4-нитрофенола.

Авторы [22] исследовали асимметричное сульфоксидирование тиоэфира омепразола (лекарственного средства при лечении язвы желудка) при катализе иммобилизованными клетками мутанта *Rhodococcus rhodocrous* ATCC 4276. Биореакцию оптимизировали с использованием методологии поверхности отклика, причем оптимальный выход полученного эзомепразола составил 94.8% без образования сульфоновой формы в качестве побочного продукта. Была разработана квадратичная полиномиальная модель с коэффициентом корреляции, равным 0.9998. Мутант проявлял высокую энантиоселективную активность и толерантность к субстрату и продукту.

Схема 2.



2a, *конус*



2a, *кресло*

Методология поверхности отклика для выбора оптимальных условий успешно применили для увеличения выхода фосфотидилхолина с повышенным содержанием олеиновой кислоты во время переэтерификации при варьировании таких факторов, как концентрация фосфотидилхолина, соотношение субстратов, количество воды, дозировка липазы и температура [23]. При оценке влияния на процентный выход сложных эфиров на основе пальмового масла параметров синтеза, таких как температура, количество фермента, количество пальмового масла, количество олеилового спирта и скорость вращения центрифуги также применялась методология поверхности отклика [24]. Оптимизированный катализируемый липазой синтез сложного эфира адипиновой кислоты в системе без растворителя изучали в работе [25]. В этом случае независимыми факторами были время, температура, скорость перемешивания, количество фермента, а отклика – выход продукта. Высокий выход конверсии был достигнут при использовании низких количеств фермента 2.5 мас% при 60°C, времени реакции 438 мин и скорости перемешивания 500 об/мин [25].

В работе [26] показана целесообразность использования методологии поверхности отклика для поиска оптимальных условий удаления из проб воды красителя метиленового голубого при применении каликс[8]арена, модифицированного сульфидом свинца. В качестве независимых факторов, влияющих на адсорбцию красителя, рассматривали дозировку адсорбента, время контакта и pH. Модель аппроксимировалась полиномом второго порядка. При этом был найдена хорошая степень удаления красителей.

Таким образом, определенные параметры синтеза могут влиять на выход того или иного продукта, например, природа растворителя, время и скорость перемешивания. Для их выявления проводят однофакторные эксперименты. Однако нахождение оптимальных условий требует использования сочетания статистических и математических методов, что реализуется в методологии поверхности отклика при планировании эксперимента [9, 10].

Подобный тип дизайна (конструирования) среды протекания реакции имеет то преимущество, что при проведении относительно небольшого числа экспериментов, рассматриваются как отрицательные, так и положительные результаты. Это помогает лучше понять, что происходит в сложной реакционной смеси, и где необходимо установить предельные условия для получения, например, определенного конформера. Это существенно снижает затраты в дальнейшем на разработку процессов получения конформеров определенного типа.

Таблица 1. Кодированные и декодированные значения независимых переменных (факторов) при планировании экспериментов для оптимизации выхода конформаций *кресло* и *конус*

x	Фактор	Уровень		
		–1 нижний	0 средний	+1 верхний
x_1	Температура, °C	50	65	80
x_2	Время перемешивания, ч	2	5	8
x_3	Мольное соотношение HCl к реагентам в реакционной смеси, моль/л	1	1.5	2

В настоящей работе показана возможность применения методологии поверхности отклика с целью оптимизации с помощью трехуровневых планов Бокса–Бенкена выхода конформации *кресло* и *конус* при синтезе каликс[4]резорцина **2a**, несущего 4-диметиламмониофенильный заместитель по нижнему ободу молекулы.

Методология поверхности отклика и трехуровневые планы Бокса–Бенкена применялись нами для оптимизации выхода конформеров *конус* и *кресло* каликс[4]резорцина **2a**, функционализированного 4-диметиламмониофенильным фрагментом по нижнему ободу (схема 2).

В ходе однофакторных экспериментов было установлено, что на выход того или иного конформера влияют такие независимые параметры, как температура, время реакции и мольное соотношение HCl к реагентам реакционной смеси [1,2]. Нами изучено влияние на выход конформаций *конус* и *кресло* этих трех независимых факторов (переменных): температура (x_1), время перемешивания (x_2), мольное соотношение HCl к реагентам в реакционной смеси (x_3), что позволяет использовать трехуровневые планы Бокса–Бенкена. Число экспериментальных точек для создания матрицы планирования (N) определяли в соответствии с уравнением (1).

$$N = 2K(K - 1) + CP, \quad (1)$$

где K – число независимых факторов и CP – центральная точка.

Поскольку $K = 3$, то $N = 15$. В центральной точке проводили три параллельных эксперимента для оценки ошибки определения.

В соответствии с вышесказанным, для составления плана Бокса–Бенкена мы провели 15 однофакторных экспериментов при варьировании независимых переменных x_1–x_3. Для составления расчетной матрицы 3-уровнего плана Бокса–Бенкена кодировали реальные значения факторов (независимых переменных), задавая нижний, средний и верхний уровни. Кодирование уровней факторов x_1–x_3 осуществляли в соответствии с работами [9–11] по формуле (2).

$$x_i^* = \frac{x_i - M}{H}, \quad (2)$$

где x_i^* – кодированный уровень i-ого фактора, x_i – декодированный (реальный) уровень i-ого фактора, M – среднее значение, H – полуширина интервала.

Декодирование уровней факторов выполняли по формуле (3).

$$x_i = x_i^* \cdot H + M \quad (3)$$

В табл. 1 приведены кодированные и декодированные уровни, в табл. 2 – расчетная матрица трехуровнего плана Бокса–Бенкена для определения модели описания поверхностей отклика и оптимизации условий синтеза.

Соотношение конформеров рассчитывали исходя из анализа спектров ЯМР ^{1}H по интегральным интенсивностям конформационно зависимых протонов образца, взятого из реакционной смеси по истечению заданного времени реакции. Из отобранной пробы упаривали растворитель, сушили и сухой остаток растворяли в ДМСО-d_6.

Таблица 2. Факторы, фактические и кодированные уровни и расчетная матрица плана Бокса–Бенкена для определения модели, описания поверхностей отклика, нахождения оптимальных условий синтеза конформеров *кресло* и *конус*

№ опыта	Кодированные уровни факторов			Реальные (декодированные) уровни факторов			Отклик, выход продукта	
	x_1	x_2	x_3	x_1 t, °C	x_2 τ, ч	x_3 $\bar{\omega}_{HCl}$	*кресло* $\bar{\omega}_{ch}$, %	*конус* $\bar{\omega}_{c}$, %
1	–1	–1	0	50	2	1.5	100	0
2	+1	–1	0	80	2	1.5	57.8	42.2
3	–1	+1	0	50	8	1.5	57.7	42.3
4	+1	+1	0	80	8	1.5	50.8	49.2
5	–1	0	–1	50	5	1	67.1	32.9
6	+1	0	–1	80	5	1	41.8	58.2
7	–1	0	+1	50	5	2	55.8	44.2
8	+1	0	+1	80	5	2	44.7	55.3
9	0	–1	–1	65	2	1	65.3	34.7
10	0	+1	–1	65	8	1	49.8	50.2
11	0	–1	+1	65	2	2	45.5	53.5
12	0	+1	+1	65	8	2	51.5	48.5
13	0	0	0	65	5	1.5	46.9	53.0
14	0	0	0	65	5	1.5	45.4	54.6
15	0	0	0	65	5	1.5	45.0	55.0

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **2a** в конформации *конус* и конфигурации *ссс* наблюдается только один набор сигналов конформационно зависимых *о*- и *м*-протонов резорцинольного кольца в области 6.11 и 6.36 м. д. соответственно, резонансный сигнал метинового протона проявляется в области 5.40 м. д. Для конформации *кресло* с конфигурацией *ctt* соединения **2a** наблюдается удвоение сигналов *о*- и *м*-протонов резорцинольного кольца, которые проявляются в виде двух синглетов при 5.56, 6.37 и 6.42, 6.57 м. д. соответственно, резонансный сигнал метинового протона проявляется в области 5.64 м. д. Процентный состав конформеров полученный на основе анализа спектров ЯМР ^{1}H и условия проведения экспериментов приведены в табл. 2.

В результате дисперсионного анализа с помощью пакета программ Statistica 10 нами получен полином второй степени (4) в качестве математической модели, описывающей влияние независимых переменных на выход конформации *кресло* ($\bar{\omega}_{ch}$, %) в реакции резорцина и *п*-N,N-диметиламинобензальдегида в присутствии концентрированной соляной кислоты. В рассмотрение брали значения коэффициентов, уровень значимости для которых составлял $p < 0.05$, что соответствует доверительной вероятности 95%.

$$y_{ch} = \bar{\omega}_{ch} = 45.50 + 10.89(x_2)^2 + 10.19(x_1)^2 - 9.95(x_1)^2(x_2)^2 - 9.12(x_1) + 8.82(x_1)(x_2) + 5.38(x_2)(x_3) - 4.52(x_3) + 3.58(x_1)(x_3) - 3.63(x_3)^2 - 3.15(x_1)(x_2)^2 + 2.45(x_1)^2(x_3) - 2.38(x_2), \quad (4)$$

где x_1 – температура, °C; x_2 – время перемешивания, ч; x_3 – мольное соотношение HCl к реагентам в реакционной смеси, $\bar{\omega}_{HCl}$. Адекватность выбранной модели подтверждается значениями коэффициента корреляции (*R*-sqr 0.99979). Последний близок к единице, что указывает на хорошую корреляцию между наблюдаемыми и предсказанными значениями.

На рис. 1–3 показаны 3D-графики, зависимости отклика – выхода конформации *кресло* ($\bar{\omega}_{ch}$,%) от изучаемых независимых переменных, факторов x_1–x_3.

На рис. 1 представлена поверхность отклика, характеризующая взаимодействие между време-

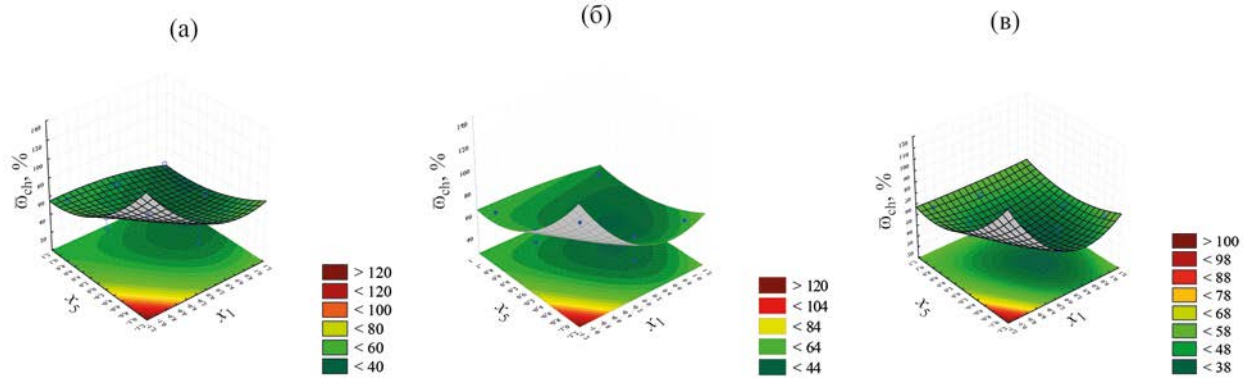


Рис. 1. Поверхности отклика зависимостей выхода конформации *кресло* (ω_{ch}, %) от времени перемешивания x_2 (τ, ч) и температуры x_1 (t, °C) при $\bar{\omega}_{HCl}$: (а) 1 ($x_3 = -1$); (б) 1.5 ($x_3 = 0$); (в) 2 ($x_3 = 1$).

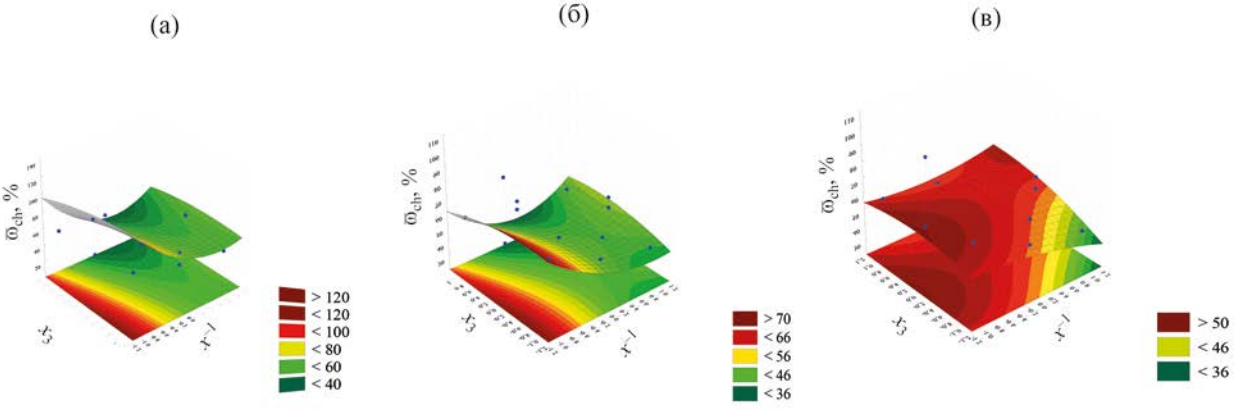


Рис. 2. Поверхности отклика зависимостей функции отклика (выход конформации *кресло*, ω_{ch}, %) от мольного соотношения HCl к реагентам в реакционной смеси $\bar{\omega}_{HCl}$ (x_3) и температуры x_1 при времени перемешивания τ, ч: (а) 2 ($x_2 = -1$); (б) 5 ($x_2 = 0$); (в) 8 ($x_2 = 1$).

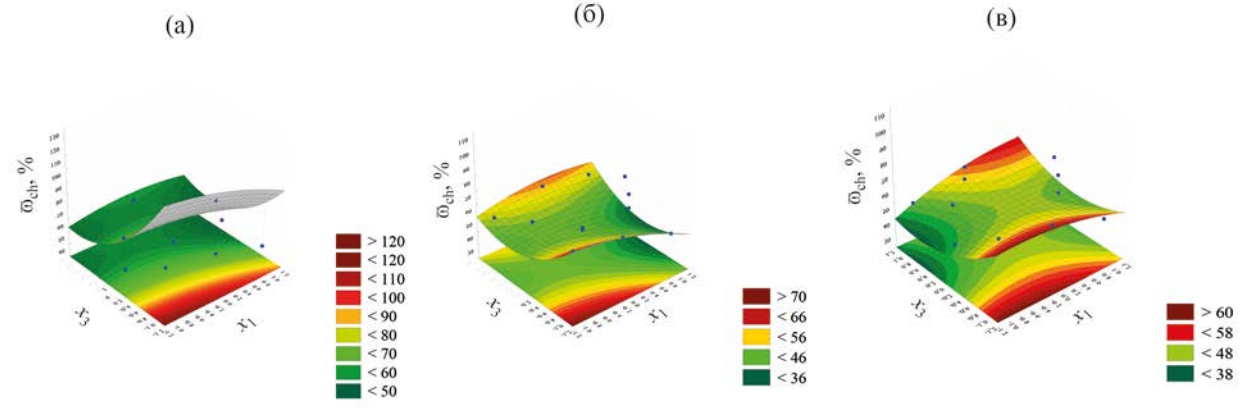


Рис. 3. Поверхности отклика зависимостей функции отклика (выход конформации *кресло*, ω_{ch}, %) от времени перемешивания x_2 и мольного соотношения HCl к реагентам в реакционной смеси $\bar{\omega}_{HCl}$ (x_3) при t, °C: (а) 50 ($x_1 = -1$); (б) 65 ($x_1 = 0$); (в) 80 ($x_1 = 1$).

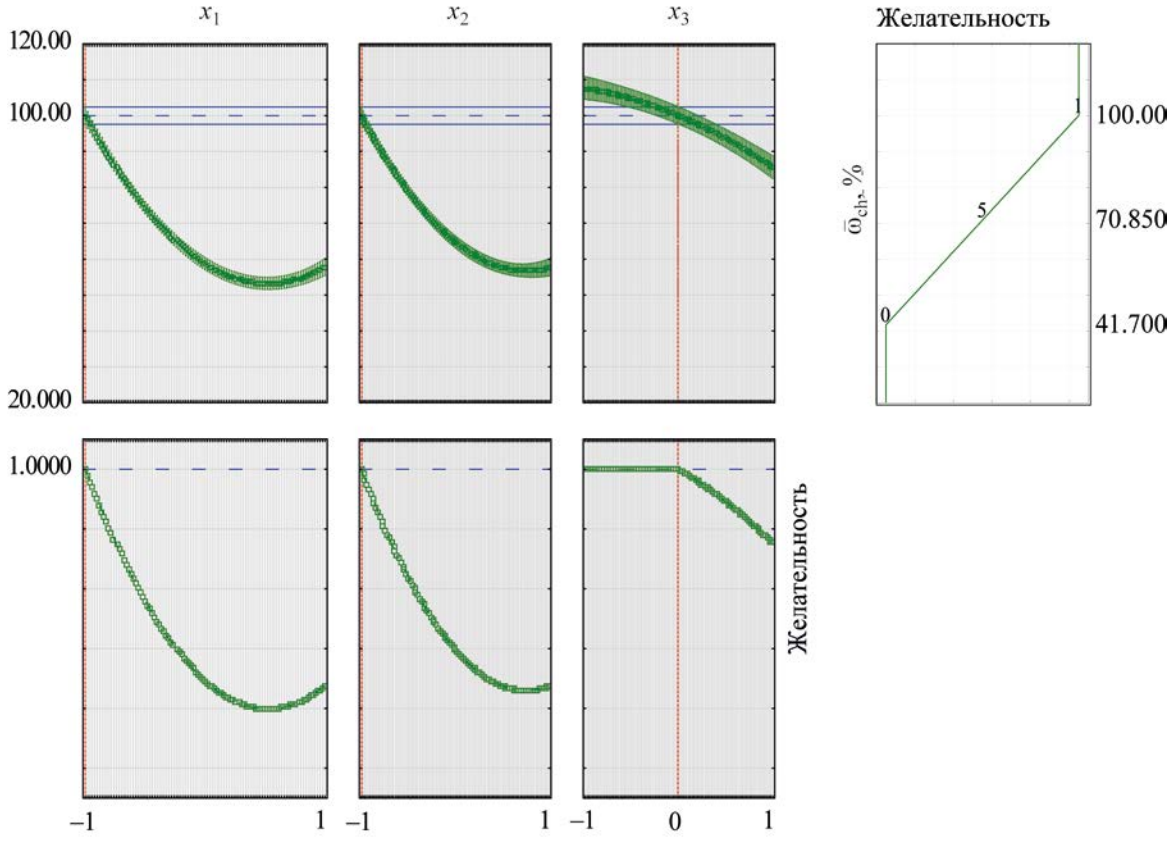


Рис. 4. Профили предсказанных значений и функции желательности для процесса синтеза конформации *кресло*.

нем перемешивания x_2 и температурой x_1. Следует отметить, что существует небольшая область при низких уровнях x_1 и x_2, где можно добиться выхода 100% конформации *кресло*. Эту область трудно найти, проводя только однофакторные эксперименты.

На рис. 2 представлена поверхность отклика, характеризующая влияние мольного соотношения HCl к реагентам в реакционной смеси x_3, и температуры x_1 на выход конформации *кресло*. Взаимодействие достаточно сложное, и при низкой температуре реакции и малом времени перемешивания (2 ч) можно увеличить выход до 100%.

Достаточно сложное взаимодействие также можно видеть на рис. 3, где представлен 3D-график зависимости выхода конформации *кресло* от времени перемешивания x_2 и мольного соотношения HCl к реагентам в реакционной смеси x_3. Однако 100%-ного выхода в этом случае добиться невозможно.

В целом, определить оптимальные условия для максимального выхода конформации *кресло* можно, исследуя функцию желательности (рис. 4). Оптимальных условий выхода конформации *кресло* можно добиться в кодированных значениях при $x_1 = -1, x_2 = -1, x_3 = 1–0$, что соответствует температуре 50°C, времени перемешивания 2 ч и мольному соотношению HCl к реагентам в реакционной смеси $\bar{\omega}_{HCl}$ 1–1.5. Экспериментальное значение выхода конформации *кресло* при данных условиях соответствует композиции 1 в табл. 2 (100%).

Что касается конформации *конус*, то математическая модель аппроксимируется полиномом второго порядка с множественным коэффициен-

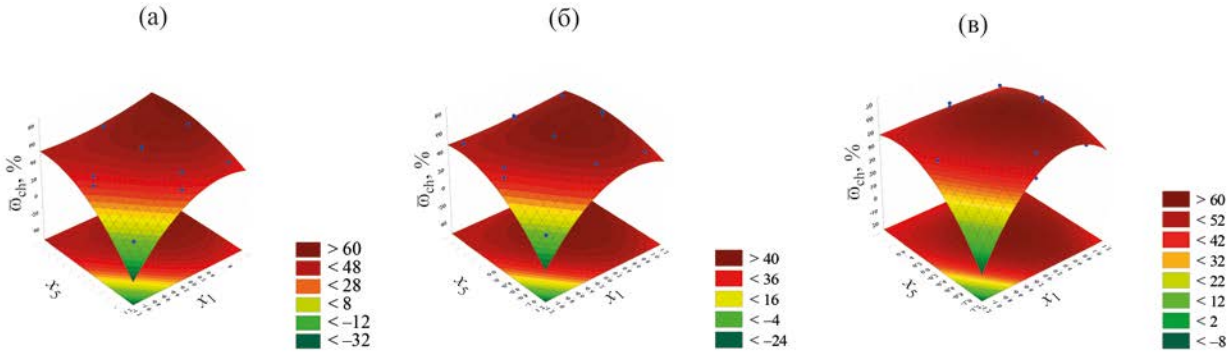


Рис. 5. Поверхности отклика зависимостей функции отклика (выход конформера *конус*, ω_c, %) от температуры синтеза x_1 и времени перемешивания x_2 при $\bar{\omega}_{HCl}$: (а) 1 ($x_3 = -1$); (б) 1.5 ($x_3 = 0$); (в) 2 ($x_3 = 1$).

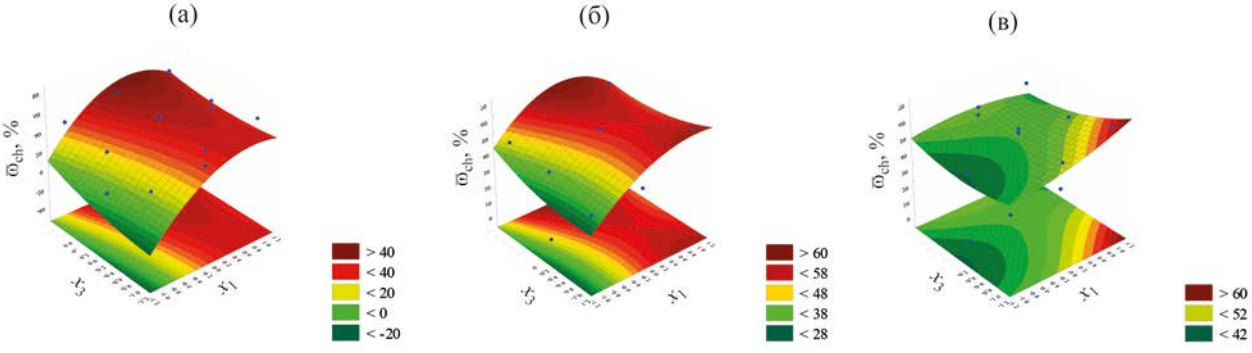


Рис. 6. Поверхности отклика зависимостей функции отклика (выход конформации *конус*, $\bar{\omega}_c$, %) от мольного соотношения HCl к реагентам в реакционной смеси $\bar{\omega}_{HCl}$ (x_3) и температуры x_1 при времени перемешивания τ, ч: (а) 2 ($x_2 = -1$); (б) 5 ($x_2 = 0$); (в) 8 ($x_2 = 1$).

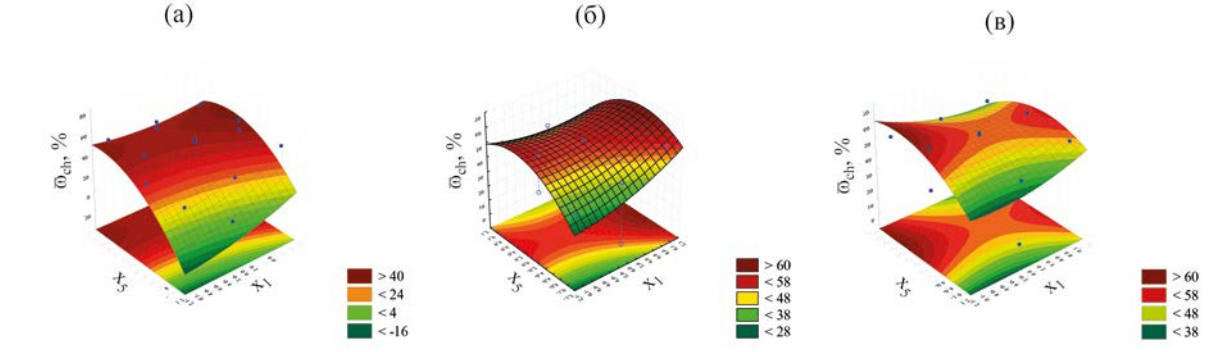


Рис. 7. Поверхности отклика зависимостей функции отклика (выход конформации *конус*, $\bar{\omega}_{ch}$, %) от времени перемешивания x_2 и мольного соотношения HCl к реагентам в реакционной смеси $\bar{\omega}_{HCl}$ (x_3) при *t*, °C: (а) 50 ($x_1 = -1$); (б) 65 ($x_1 = 0$); (в) 80 ($x_1 = 1$).

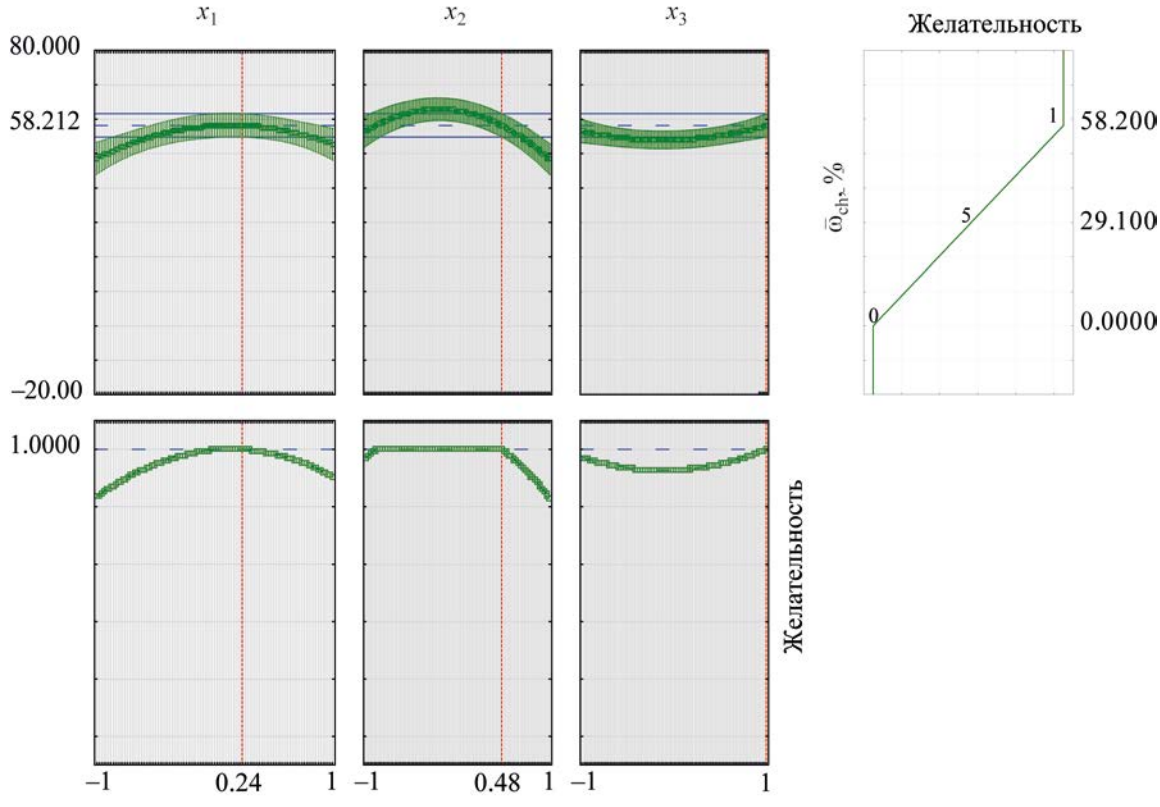


Рис. 8. Профили для предсказанных значений и функции желательности для процесса синтеза конформации *конус*. Вертикальная черта показывает оптимальные значения факторов.

том корреляции *R*-sqr 0.99924 и имеет следующий вид (5).

$$y_{ch} = \bar{\omega}_{ch} = 54.20 - 10.89(x_2)^2 + 9.93(x_1) - 9.70(x_1)^2(x_2) + 9.10(x_1) - 8.82(x_1)(x_2) + 5.12(x_3) + 4.28(x_3) - 3.55(x_1)(x_3) + 3.38(x_3) + 2.63(x_2). \quad (5)$$

На рис. 5–7 представлены 3D-графики зависимостей выхода конформера *конус* при взаимодействии независимых значимых факторов x_1–x_3. При анализе функции желательности (рис. 8) можно видеть, что координаты оптимума в кодированных координатах $x_1 = 0.24$, $x_2 = 0.48$, $x_3 = 1$, что соответствует температуре синтеза 68.6°C, времени перемешивания 2.24–6.44 ч и мольному соотношению HCl к реагентам в реакционной смеси $\bar{\omega}_{HCl}$ 2. Расчетный выход конформации *конус* составил 57.70–58.07%. Проведение синтеза при 68°C, времени перемешивания 3 ч и мольном соотношении HCl к реагентам в реакционной смеси $\bar{\omega}_{HCl}$ 2 дало выход конформации *конус* 57%.

На наш взгляд, интересно сравнить стандартизированные эффекты независимых переменных (факторов) на выход конформаций *кресло* и *конус*. На рис. 9 представлены диаграммы Парето стандартизированных эффектов. В диаграмме Парето рассматриваются те значения, уровень значимости которых меньше 0.05, что означает уровень достоверности 95%. Здесь L – линейные эффекты, Q – квадратичные эффекты. Знак «–» означает негативное влияние на выход конформера, а знак «+» – положительное влияние на выход конформера. Анализ диаграмм показывает, что увеличение температуры не содействует выходу конформера *кресло*, однако взаимодействие температуры и времени перемешивания оказывает положительное влияние на выход этого конформера. Противоположная картина наблюдается для выхода конформера *конус*.

Таким образом, на основе полученных результатов показана возможность использования ме-

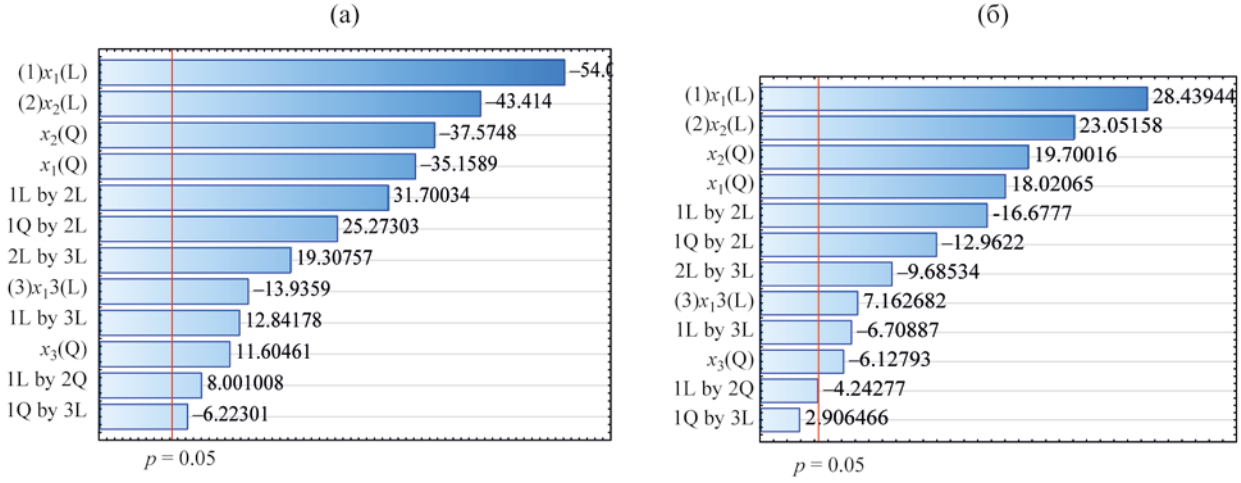


Рис. 9. Диаграммы Парето стандартизированных эффектов факторов x_1 (t, °C), x_2 (τ, ч), x_3 (ω_{HCl}, моль/л) на отклик – выход конформации: (а) *кресло* ω_{ch}, %; (б) *конус* ω_c, %.

тодологии поверхности отклика и планов Бокса–Бенкена для определения оптимальных условий синтеза конформеров *кресло* и *конус* каликс[4]резорцина, несущего 4-диметиламмониофенильный фрагмент по нижнему ободу молекулы. Этот тип дизайна исследования имеет то преимущество, что он отображает все протестированные наборы данных и исключает сбор исключительно положительных результатов. Существенным фактором является сокращение времени поиска оптимальной матрицы и условий для проведения синтеза определенного типа конформеров. Предложенный подход может быть применен к оптимизации синтеза других представителей каликс[4]резорцинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker Avance 600 MHz с рабочей частотой 600.1 МГц.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октагидрокси-2,8,14,20-тетракис,(4-диметиламмониохлоридфенил)пентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26)-21,23-додекаен (2a) (смесь изомеров *конус* и *кресло*). Смесь изомеров каликрезорцина **2a** для исследования синтезировали по описанной методике [1]. Смесь 0.20 г (1.8 ммоль) резорцина, 0.26 г (1,8 ммоль) *п*-диметиламинобензальдегида и 6 мл 95%-ного этилового спирта. Смесь при перемешивании нагревали до заданной температуры, затем прибавляли необходимое мольное количество концентрированной соляной кислоты. Реакционная масса меняла окраску от желтой до коричнево-бордовой. Время реакции отмеряли от момента окончания прибавления соляной кислоты. Данные по мольному количеству HCl, времени и температуре реакции указаны в табл. 2. По истечении заданного времени реакции отбирали 4 мл реакционной смеси, растворитель упаривали в вакууме. Сухой остаток сушили 1 ч в вакууме (0.4 мм рт. ст.) при 60°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д: 3.18 с (24H, NCH_3), 5.40 с (*конус*) и 5.64 с (4H, CH, *кресло*); 5.56 с (*кресло*), 6.11 с (*конус*) и 6.37 с (4H, *о*-CH_{Ar}, *кресло*); 6.36 с (*конус*), 6.42 с и 6.57 с (4H, *м*-CH_{Ar}, *кресло*); 6.66 д (8H, CH_{Ar}, *J* 8.0 Гц), 6.97 д (8H, *м*-CH_{Ar}, *J* 8.0 Гц), 8.80 уш. с (8H, OH).

Обработку данных с целью получения математических моделей, графиков поверхностей отклика, оптимальных условий получения конформаций *кресло* и *конус* проводили с помощью пакета Statistica 10.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шаталова Н.И., Гаврилова Е.Л., Наумова А.А., Бурилов А.Р., Фосс Л.Е., Пудовик М.А., Красильникова Е.А., Коновалов А.И.* // ЖОХ. 2005. Т. 75. Вып. 8. С. 1398; *Shatalova N.I., Gavrilova E.L., Naumova A.A., Krasil'nikova E.A., Konovalov A.I., Burilov A.R., Foss L.E., Pudovik M.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2005. Vol. 75. N 8. P. 1327. doi 10.1007/s11176-005-0419-3
2. *Шаталова Н.И.* Автореф. дис. … канд. хим. наук. Казань, 2008. 20 с.
3. *Tunstad L., Tucker J., Dalcanale E., Weiser J.* // J. Org. Chem. 1989. Vol. 54. N 6. P. 1305 doi 10.1021/jo00267a015
4. *Miso S., Adams R.D., Guo D.-S., Zhang Q.-F.* // J. Mol. Struct. 2003. Vol. 659. P. 119 doi 10.1016/j.molstruc.2003.08.004.
5. *Guseva E.V., Gavrilova E.L., Naumova A.A., Shatalova N.I., Karimova D.T., Polovnyak V.K., Morozov V.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2008. Vol. 78. N 12. P. 2308. doi 10.1134/S1070363208120049
6. *Гусева Е.В., Каримова Д.Т., Половняк В.К., Егоров Г.В., Гаврилова Е.Л., Шаталова Н.И., Морозов В.И., Соколова А.В.* // Вестн. Казанск. технол. унив. 2009. № 5. С. 288.
7. *Пашина И.П.* Автореф. дис. … канд. биол. наук. Москва, 2013. 24 с.
8. *Khuri AI.* // Biom. Biostat. Int. J. 2017. Vol. 5. N 3. P. 87. doi 10.15406/bbij.2017.05.00133
9. *Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Граеновский Ю.В.* Планирование при поиске оптимальных условий. М.: Мир, 2004. 725 с.
10. *Box G.E.P., Hunter J.S., Hunter W.G.,* Statistics for Experimenters. Design, Innovation, and Discovery. New York: Wiley-Interscience, 2005. 633 p.
11. *Ferreira S.L.C., Bruns R.E., Ferreira H.S., Matos G.D., David J.M., Brandao G.C., Silva E.G.P., Portugal L.A., Reisc P.S., Souza A.S., Santos W.* // Analyt. Chim. Acta. 2007. Vol. 597. P. 179. doi 10.1016/j.aca.2007.07.011
12. *Бакеева Р.Ф., Гармонов С.Ю., Вахитова О.Е., Сопин В.Ф.* // ЖАХ. 2022. Т. 77. № 6. С. 540. doi 10.31857/S0044450222060032; *Bakeeva R.F., Garmonov S.Yu, Vakhitova O.E., Sopin V.F.* // J. Anal. Chem. 2022. Vol. 77. N 6. P. 686. doi 10.1134/S106193482206003X
13. *Mohammadlou M., Jafarizadeh-Malmiri H., Maghsoudi H.* // Green Proc. Synth. 2017. Vol. 6. P. 31. doi 10.1515/gps-2016-0075
14. *Simões A.,Veiga F., Figueiras A., Vitorino C.A.* // Int. J. Pharm. 2018. Vol. 548. N 1 P. 385. doi 10.1016/j.ijpharm.2018.06.052
15. *Li Q., Wang Y., Li Q., Foster G., Lei C.* // RSC Adv. 2018. Vol. 8. N 16. P. 8770. doi 10.1039/c7ra13645e
16. *Jiang C., Sun G., Zhou Z., Lang X., Pang J., Li Y., Zhang X., Feng C., Chen X., Bao Z., Sun Q.* // Int. J. Biol. Macromol. 2019. Vol. 121. P. 293. doi 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.210
17. *Agrawal D., Shrivastava Y., Singh P.K., De S.K.* // J. Polymer Res. 2019. Vol. 26. N 7. P. 167. doi 10.1007/s10965-019-1825-2
18. *Celebi N., Yildiz N., Calimli A., Demir A.S.* // J. Supercr. Fluids. 2008.Vol. 47. N 2. P. 227. doi 10.1016/j.supflu.2008.07.022
19. *Jourshabani M., Badiei A., Lashgari N., Ziarani G.M.* // Chin. J. Catal. 2015. Vol. 36. N 11. P. 2020. doi 10.1016/S1872-2067(15)60898-1
20. *Inger M., Dobrzyńska-Inger A., Rajewski J., Wilk M.* // Catalysts. 2019. Vol. 9. N 3. P. 249. doi 10.3390/catal9030249
21. *Pinheiro D., Sunaja Devi K.R., Jose A., Karthik K., Sugunan S., Krishna Mohan M.* // J. Rare Earths. 2020. Vol. 38. N 11. P. 1171. doi 10.1016/j.jre.2019.10.001
22. *Zhang Y., Zhao Q., Tang H., Li H., Li D., Wang Z., Gao X., Wang F.* // Korean J. Chem. Eng. 2021. Vol. 38. N 5. P. 989. doi 10.1007/s11814-021-0757-9
23. *Guolong Y., Lihui Y.* // J. Oleo Sci. 2015. Vol. 64. N 6. P. 673. doi 10.5650/jos.ess14285
24. *Sin K.P., Basri M., Rahman M.B.A., Salleh A.B., Rahman R.N.Z.A., Ariff A.* // J. Oleo Sci. 2005. Vol. 54. N 10. P. 519. doi 10.5650/jos.54.519
25. *Chaibakhsh N., Abdul Rahman M.B., Abd-Aziz S., Basri M, Salleh A.B., Abdul Rahman R.N.Z.R.* // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2009. Vol. 36. P. 1149. doi 10.1007/s10295-009-0596-x
26. *Rosly N.Z., Ishak S., Abdullah A.H., Alang Ahmad S.A., Kamarudin M.A., Ashari S.E.* // J. Saudi Chem. Soc. 2022. Vol. 26. N 1. P. 10140. doi 10.1016/j.jscs.2021.1014022

Optimization of Conditions for the Synthesis of Calyx[4]resorcinol Conformers Containing 4-Dimethylammoniophenyl Fragments on the Lower Rim of the Molecule Based on the Response Surface Methodology Using Three-Level Box–Behnken Plans

R. F. Bakeeva[a],*, A. G. Parfenova[a], N. I. Shatalova[a], V. F. Sopin[a], and E. L. Gavrilova[a]

[a] *Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia*
**e-mail: gurf71@mail.ru*

Received November 9, 2022; revised December 30, 2022; accepted January 9, 2023

The response surface methodology using three-level Box–Behnken plans was applied in order to optimize the yield of the *cone* and *chair* conformers in the synthesis of calix[4]resorcinol functionalized with 4-dimethylammoniophenyl group along the lower rim. We used data from one-factor experiments in which the temperature, reaction time, and molar ratio of HCl to the reactants of the reaction mixture were varied to plot the response surfaces. The ratio of conformers was calculated based on the analysis of ^{1}H NMR spectra of the products isolated from the reaction mixture. The adequacy of the proposed mathematical models for determining the yields of *chair* and *cone* conformations is confirmed by a high correlation coefficient (R 0.99979). Optimal conditions were found for the maximum yield of the *chair* conformation (50°C, 2 h, molar ratio of HCl to reagents in the reaction mixture is 1–1.5, yield 100%). The optimal conditions for obtaining the *cone* conformation are: temperature 68.6°C, stirring time in the range of 2.24–6.44 h and the molar ratio of HCl to reagents in the reaction mixture is 2. Carrying out the synthesis under these conditions leads to the yield of the *cone* conformation in the range of 57.70–58.07%.

Keywords: calix[4]resorcinol, *cone* and *chair* conformers, response surface methodology, three-level Box–Behnken designs