

Fat'yanova A. A., Gusak A. S., Trofimova O. A., Prokhorova P. E.
Chimica Techno Acta. 2016. Vol. 3, No. 2. P. 134–146.
ISSN 2409-5613

**A. A. Fat'yanova, A. S. Gusak,
O. A. Trofimova, P. E. Prokhorova**

*Ural Federal University
Mira St., 19, 620002, Ekaterinburg, Russia
E-mail: aloyna_23@mail.ru*

An Improved Process for the Preparation of the *p*-tert-butylcalix[4]arene: from Laboratory-scale Synthesis to Scale-up Development

The article describes the synthesis of *p*-tert-butylcalix[4]arene with different downloads of the starting compounds. The obtained data revealed the dependence of the yield on solvent, time and download amount. The description of technological process and material flows are given in this article.

Key words: calix[4]arene; formalin; diphenyl ether; *p*-tert-butylphenol; condensation; efficiency; scalability; synthesis.

**А. А. Фатьянова, А. С. Гусак,
О. А. Трофимова, П. Е. Прохорова**

*Уральский федеральный университет
Россия, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
тел.: (343) 261-74-70
E-mail: aloyna_23@mail.ru*

Синтез *n*-трет-бутилкаликс[4] арена: от лабораторной установки до масштабирования

Рассмотрен синтез *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с разными загрузками исходных веществ. Полученные данные выявили зависимость выхода от растворителя, времени и объема загрузки. Приведено описание технологического процесса и его материальные потоки.

Ключевые слова: каликс[4]арен; формалин; дифениловый эфир; *p*-трет-бутилфенол; конденсация; производительность; масштабирование; синтез.

© Fat'yanova A. A., Gusak A. S., Trofimova O. A., Prokhorova P. E., 2016

Introduction

Calix[*n*]arenes are the cyclic products of phenols and aldehydes condensation. Their chemistry experiences a period of rapid development in the last

decade [1, 2]. The main cause of the interest in these compounds is the ability to form inclusion complexes of the «guest – host» type with charged [3] and neutral

molecules [4]. The original calix[*n*]arenes can be obtained by one-step synthesis [5]. The presence of the active reaction centers allows to carry out various modifications of the structure.

Calix[4]arenes have the range of attractive properties, which in combination with the relative accessibility make these macrocycles indispensable in the crea-

tion of «biomimetic systems» – artificial systems modeling at the molecular level or simulating reactions and processes occurring in living organisms [6]. In addition, calix[4]arenes are the key «building blocks» [7] for constructing of new types of spatially organized structures, in particular, creation of molecular tubes, selective complexing agents, pharmaceuticals.

The experimental part

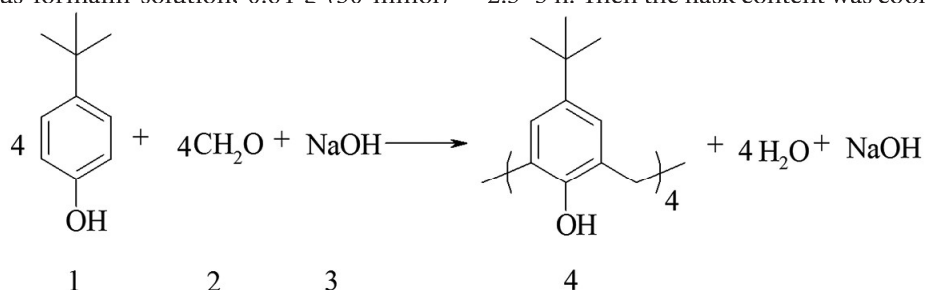
In the production of *p*-tert-butylcalix[4]arene the basic substances are: *p*-tert-butylphenol, formaldehyde, sodium hydroxide. Diphenyl ether is required for cyclization and ethyl acetate is required for isolation of the *p*-tert-butylcalix[4]arene.

The method of the *p*-tert-butylcalix[4]arene synthesis

60 g (133 mmol) of *p*-tert-butylphenol, 42.27 g (38 ml, 166 mmol) of 37% aqueous formalin solution, 0.64 g (30 mmol)

of NaOH were placed in 500 ml flask. The content of the flask was heated till the foaming of the reaction mass. During this period the color of the mixture is changed from transparent to yellow.

200–250 ml of diphenyl ether was added to a flask equipped with reflux condenser and mechanical stirrer. Firstly the foam descended in diphenyl ether, forming abundant sediment, after its dissolution the reaction mixture was refluxed for 2.5–3 h. Then the flask content was cooled



The scheme of the reaction:

5 – diphenyl ether; 6 – ethylacetate; 7 – ethylacetate to rinse.

Table 1

№	Loading 1					
	m, g	M, g/mol	v, mol	V, ml	ρ, g/ml	Ratio
1	60	150	0.4			1
2	42.27	30	1.409	38	1.112	3.5
3	0.64	40	0.016			0.04
4	64.8	648	0.1			
5	229.6	170.2	1.349001175	200	1.148	
6	134.5	88.11	1.527068437	150	0.897	
7	89.7	88.11	1.018045625	100	0.897	

Table 2

Loading 2						
№	m, g	M, g/mol	v, mol	V, ml	ρ, g/ml	Ratio
1	21	150	0.14			1
2	14.7	30	0.49	13.21824	1.1121	3.5
3	0.224	40	0.0056			0.04
4	22.68	648	0.035			
5	80.36	170.2	0.472	70	1.148	
6	47.09	88.11	0.534	52.5	0.897	
7	89.7	88.11	1.018045625	100	0.897	

to room temperature while stirring and 100–150 ml of ethyl acetate was added.

The precipitate was filtered off, crystallized from toluene and dried. The result-

ing product was released in the form of glacial plates [8, 9].

Discussion of results

The reactions of obtaining of *p*-tert-butylcalix[4]arene were carried out with different downloads in this work (table 1–3).

Five reactions with standard downloading were held by well-established methods. We found during the research that product yield depends on the purity of the diphenyl ether. Also it was found that using of the pure (99.8%) diphenyl ether results in the largest yield:

$$m_1 = 30,48; \omega_1 = 47\%.$$

Also the study of the reactions showed that with decreasing purity of diphenyl ether the output decreases, as well as problems with filtering arise, thereby increasing process time and the yield of the target product decreases:

$$m_4 = 23.2 \text{ г и } m_5 = 19.5 \text{ г}; \\ \omega_4 = 31.8\% \text{ и } \omega_5 = 30.1\%.$$

When scaling it is necessary to increase time of processes: condensation time increases from 15 min to 25 min, as well as the time of boiling of the solvent increases to 40 min. The increase of loading and time also affect to the increasing of viscosity of the reaction mass. However,

the increase in viscosity can be compensated by slight overheating of the reaction mass on 10–15°, after adding ethyl acetate the precipitate was formed as in the original method, even the formation of some amount of resin did not affect the yield of the reaction. The optimal time becomes larger than the original on 1–1,5 h.

Table 3

The obtained results		
№	m, g	ω, %
1	30.47	47
2	29.16	45
3	26	40
4	23.2	31.8
5	19.5	30.1
6	6.8	30
7	6.92	30.5
8	5.4	23.8
9	8.8	39
10	8.6	37.9

Description of the technological process

The technological process of production of *p*-tert-butylcalix[4]arene includes

the following stages and the material flows that given below

Stages and process chemistry

1. Condensation
2. The addition of diphenyl ether
3. Cyclization
4. The addition of ethyl acetate

5. Filtration and rinsing
6. Recrystallization
7. Filtration and rinsing
8. Drying of the product
9. Distillation of diphenyl ether and ethyl acetate

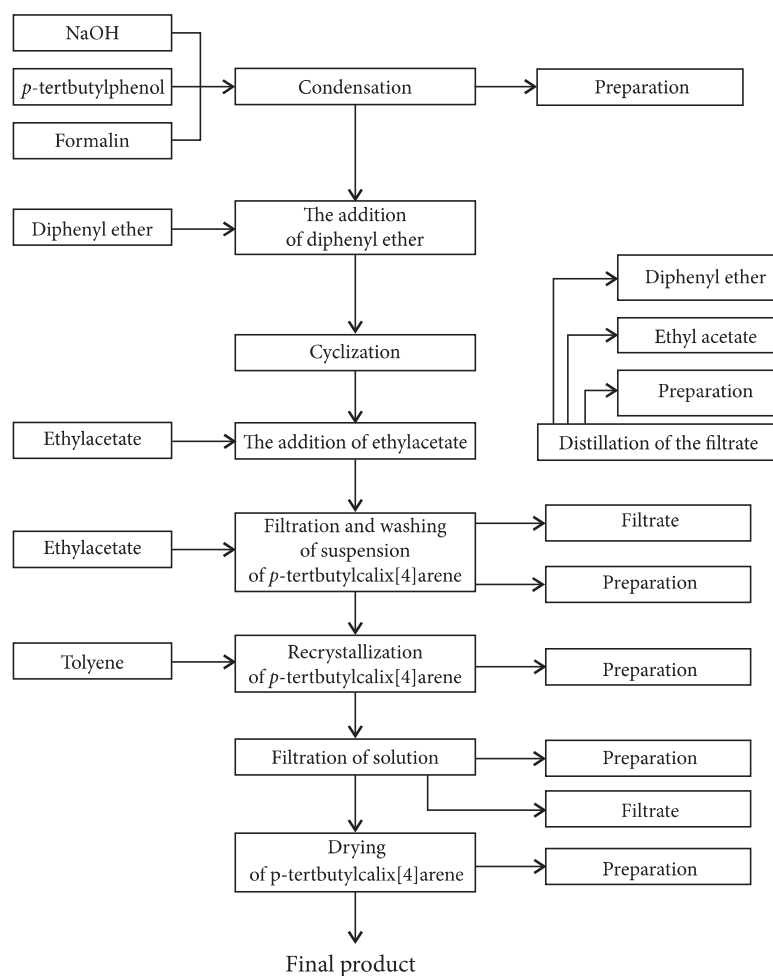


Fig. 1. Diagram of material flows

Description of technological process steps

Reactors R-1, R-2: before the work started integrity of the machine, valves, absence of the reaction mass from previ-

ous procedure need to be checked visually through the hatch. The integrity of the apparatus is checked by creating pressure

of 2 ATM inside the reactor. The pressure should not decrease upon exposure for 10 minutes. The operation of the stirrer, the flow of water in the casing are checked at idle. The control is also applied to all control devices, control panel.

Preparation of raw materials. The raw materials and intermediates are passed in the production after adopting by the input control with the appropriate mark of quality.

Node 1. Condensation, the addition of diphenyl ether and cyclization.

In steel enamel reactor R-1 equipped with a frame stirrer, casing and reflux condenser (stainless steel) T-1 formalin is loading by gravity from the dosimeter M-1 equipped with casing, in which water with temperature of 20 °C comes. Formalin is pressed in the dosimeter M-1 from storage X-1 by nitrogen. *p*-Tert-butylphenol and NaOH are downloaded to the reactor R-1 via screw feeder. Then the stirrer, reflux condenser T-1 are switched on. The mixture is heated by feeding of steam into the casing (0.5 MPa) (c. p. 1). The condensation reaction proceeds for 30 min. The end of reaction is determined by the capacity sensor, which signals the formation of the foam (c. p. 2). The steam supply ends in the casing of apparatus when the sensor signals and the foam increasing stops (c. p. 3). Then into the reactor R-1 diphenyl ether is loaded by gravity from the dosimeter M-2, equipped with casing in which water with a temperature of 50 °C comes. Diphenyl ether is pressed in the dosimeter M-2 by nitrogen from the storage S-2.

After adding of diphenyl ether firstly the reaction mixture is heated by feeding of live steam into the casing (0.5 MPa) till the reaching of the solvent boiling

temperature $T = 257$ °C, the end of this process is determined by the thermocouple (c. p. 4). Then the cyclization reaction proceeds for 3 hours at reflux. After that the reaction mass is cooled to room temperature $T = 25$ °C (c. p. 5) by the feeding of reactor R-1 casing with 20 °C water.

Then 4373,67 l of ethyl acetate is loaded into the reactor R-1 by gravity from the dosimeter M-3, in which the ethyl acetate is pressed by nitrogen from storage S-3. The mixture was stirred for one hour. Then the suspension is pressed by nitrogen to centrifuge C-1 for following filtration.

Node 2. Filtration and rinsing.

The solid precipitate is centrifuged in the centrifuge C-1, the filtrate is directed to the collector Col-1. The residue is automatically unloaded and sent to Node 3.

Node 3. Crystallization.

In the crystallizer Cr-1, equipped with a frame stirrer, casing, 23775,593 l of toluene is downloaded from the dispenser M-4 by pressing by nitrogen from storage S-4 to pasta.

The mixture was heated by steam in the casing (0.5 MPa) till the boiling and complete dissolution of the precipitate (c. p. 6), then it was cooled by 20 °C water supply in the apparatus casing (c. p. 7). Then the suspension was pressed by nitrogen to the centrifuge C-2 for following filtration.

Node 4. Filtration.

In the centrifuge C-2 solid precipitate was centrifuged, the filtrate is directed into the collector Col-2. The residue is automatically unloaded and sent to Node 5.

Node 5. Drying.

The residue of node 4 is automatically sent to a dryer D-1. The paste was placed in trays on shelves of dryer, vacuum of

250 mm Hg was established in the system and 0.3 MPa steam is feeded inside shelves. The stage of drying is continued for 2 hours at 70 °C. The dried product was analyzed (c. p. 8) and if the result of the analysis is satisfactory it is discharged to the container.

Node 6. Distillation of diphenyl ether and ethyl acetate.

Steel enamel reactor R-2 is equipped with a frame stirrer, casing, condensers

(stainless steel) T-2 and T-3. The filtrate from Node 2 arrives in Col-1 and then to reactor R-2 for distillation. In the reactor, the distillation of ethyl acetate takes place at $T = 78\text{ °C}$ in Col-4 (c. p. 9) at first and then of diphenyl ether at $T = 257\text{ °C}$ in Col-3 (c. p. 10). The solvents are sent to the storage from the collectors.

Main technological parameters and production control (table 4).

Table 4

Main technological parameters and production control

Control point	The name of the control object	Controlled parameter	Normative	Method and means of control
Reactor R-1 CP-1	Reaction mass	The beginning of the condensation	The beginning of the reaction	Visually
Reactor R-1 CP -2	Reaction mass	The end of condensation	Full reaction	Capacity sensor
Reactor R-1 CP -3	Reaction mass	The end of increasing foam	Full stop of the reaction	Capacity sensor
Reactor R-1 CP -4	Reaction mass	The end of reaction	b.p. $\approx 260\text{ °C}$	Thermocouple
Reactor R-1 CP -5	Reaction mass	Temperature of reaction mass	r.t. = 25 °C	Thermocouple
The crystallizer P-1 CP -6	Reaction mass	The end of dissolution	The full dissolution	Visually
The crystallizer Cr-1 CP -7	Reaction mass	Completeness of crystallization	95,0%	By the method
Dryer D-1 CP -8	Commercial product	The content of the main substance	At least 99,0%	By the method
Reactor R-2 CP -9	Reaction mass	The completeness of the distillation	$T_{\text{ЭА}} = 77\text{ °C}$	Thermocouple
Reactor R-2 CP -10	Reaction mass	The completeness of the distillation	$T_{\text{DPE}} = 257\text{ °C}$	Thermocouple

Conclusions

During this work we followed the pattern of reducing of the yield of the target product, the reason, primarily, is determined by the purity of the diphenyl ether. Experiments with reduced loading

showed that the duration of the process depends on the download volume and requires the longer heating process for 1.5–2 hours when scaling in 2–4 times.

Введение

Химия каликс[*n*]аренов – циклических продуктов конденсации фенолов и альдегидов – переживает в последние десятилетия период бурного развития [1, 2]. Основная причина возникновения интереса к этим соединениям – способность образовывать комплексы включения типа «гость – хозяин» с заряженными [3] и нейтральными молекулами [4]. Исходные каликс[*n*]арены могут быть получены одностадийным синтезом [5]. Наличие в них активных реакционных центров позволяет проводить различные модификации структуры.

Каликс[4]арены обладают рядом привлекательных свойств, что в соче-

тании с относительной доступностью делает эти макроциклы незаменимыми при создании «биомиметических систем» – искусственных систем, моделирующих на молекулярном уровне или имитирующих реакции и процессы, протекающие в живых организмах [6]. Кроме того, каликс[4]арены являются ключевыми «строительными блоками» [7] для конструирования новых типов пространственно организованных структур, в частности создания молекулярных трубок, селективных комплексообразователей, лекарственных препаратов.

Экспериментальная часть

В производстве *p*-трет-бутилкаликс[4]арена основными веществами являются: *p*-трет-бутилфенол, формальдегид, едкий натр. Для циклизации необходим дифениловый эфир, а для выделения *p*-трет-бутилкаликс[4]арена этилацетат.

Синтез *p*-трет-бутилкаликс[4]арена

В колбу объемом 500 мл помещают 60 г (133 ммоль) *p*-трет-бутилфенола, 42,27 г (38 мл, 166 ммоль) 37 %-го раствора формалина, 0,64 г (30 ммоль) NaOH. Содержимое колбы нагревают до вспенивания реакционной массы. В течение этого периода цвет смеси изменяется от прозрачного к желтому.

В колбу, снабженную обратным холодильником и механической ме-

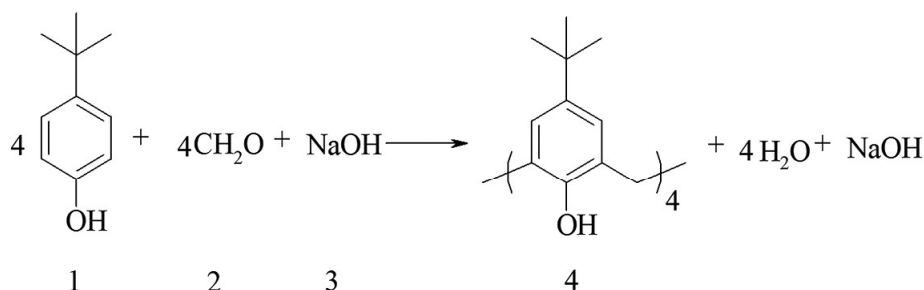


Схема реакции:

5 – дифениловый эфир; 6 – этилацетат; 7 – этилацетат на промывку.

шалкой, добавляют 200–250 мл дифенилового эфира. Сначала пена опускается в дифениловый эфир, образовывая обильный осадок, после его растворения реакционную массу кипятят с обратным холодильником в течение 2,5–3 ч. Затем содержимое

колбы при перемешивании охлаждают до комнатной температуры и добавляют 100–150 мл этилацетата.

Осадок отфильтровывают на фильтре, кристаллизуют из толуола и сушат. Полученный продукт выделяется в виде блестящих пластинок [8, 9].

Таблица 1

Загрузка 1						
№	<i>m</i> , г	<i>M</i> , г/моль	<i>v</i> , моль	<i>V</i> , мл	<i>ρ</i> , г/мл	Соотн.
1	60	150	0,4			1
2	42,27	30	1,409	38	1,112	3,5
3	0,64	40	0,016			0,04
4	64,8	648	0,1			
5	229,6	170,2	1,349001175	200	1,148	
6	134,5	88,11	1,527068437	150	0,897	
7	89,7	88,11	1,018045625	100	0,897	

Таблица 2

Загрузка 2						
№	<i>m</i> , г	<i>M</i> , г/моль	<i>v</i> , моль	<i>V</i> , мл	<i>ρ</i> , г/мл	Соотн.
1	21	150	0,14			1
2	14,7	30	0,49	13,21824	1,1121	3,5
3	0,224	40	0,0056			0,04
4	22,68	648	0,035			
5	80,36	170,2	0,472	70	1,148	
6	47,09	88,11	0,534	52,5	0,897	
7	31,4	88,11	0,356	35	0,897	

Обсуждение результатов

В работе была проведена реакция получения *p*-трет-бутилкаликс[4]арена с разными загрузками (табл. 1–3).

Было проведено пять реакций с загрузкой по отработанной методике. Мы обнаружили в ходе исследования, что многое зависит от чистоты дифенилового эфира. Также установили, что при использовании чистого (99,8 %) дифенилового эфира получили самый большой выход:

$$m_1 = 30,48; \omega_1 = 47 \%$$

Также исследование реакций показало, что при уменьшении чистоты дифенилового эфира падает выход ($m_2 = 29,16$ г и $m_3 = 26$ г; $\omega_2 = 45$ % и $\omega_3 = 40$ %), а также возникают проблемы с фильтрацией, вследствие чего увеличивается время процесса и падает выход целевого продукта:

$$m_4 = 23,2 \text{ г и } m_5 = 19,5 \text{ г;} \\ \omega_4 = 31,8 \text{ \% и } \omega_5 = 30,1 \text{ \%}$$

При масштабировании необходимо увеличение времени протекания про-

цессов: процесс конденсации с 15 мин. увеличивается до 25 мин., так же как и время закипания растворителя, увеличиваясь на 40 мин. Увеличение загрузки и времени также влияет на увеличение вязкости реакционной массы. Однако увеличение вязкости можно компенсировать небольшим перегревом реакционной массы на 10–15°, после добавления этилацетата образовался осадок как в исходной методике, даже образование некоторого количества смолы не влияет на выход реакции. Оптимальное время становится больше исходного на 1–1,5 ч.

Таблица 3

Полученные результаты		
№	<i>m</i> , г	ω , %
1	30,47	47
2	29,16	45
3	26	40
4	23,2	31,8
5	19,5	30,1
6	6,8	30
7	6,92	30,5
8	5,4	23,8
9	8,8	39
10	8,6	37,9

Описание технологического процесса

Технологический процесс производства *p*-трет-бутилкаликс[4]арена включает следующие стадии, материальные потоки приведены ниже (рис. 1).

Стадии и химизм процесса:

1. Конденсация.
2. Добавление дифенилового эфира.
3. Циклизация.
4. Добавление этилацетата.
5. Фильтрация и промывка.
6. Перекристаллизация.
7. Фильтрация и промывка.
8. Сушка продукта.

9. Перегонка дифенилового эфира и этилацетата.

Описание стадий технологического процесса

Реакторы Р-1, Р-2: перед началом работы через люк визуально проверяют целостность аппарата, запорные арматуры, отсутствие реакционной массы от предыдущей операции. Герметичность аппаратов проверяют созданием давления 2 атм. внутри реактора. При выдержке 10 мин. давление не должно уменьшаться. На холостом ходу проверяют работу мешалки, поступление воды в рубашку. Контролю также подвергаются все приборы КИПиА, пульт управления.

Подготовка сырья

В производство передается сырье и полупродукты, принятые входным контролем с соответствующей отметкой о качестве.

Узел 1. Конденсация, добавление дифенилового эфира и циклизация.

В стальной эмалированный реактор Р-1, снабженный рамной мешалкой, рубашкой и обратным холодильником (нерж.) Т-1 самотеком загружают формалин из мерника М-1, снабженного рубашкой, в которую поступает вода температуры $T = 20$ °С. В мерник М-1 формалин перекачивают азотом из хранилища Х-1. В реактор Р-1 через шнековый питатель загружают *n*-трет-бутилфенол и щелочь. Затем включают мешалку, теплообменник Т-1. Смесь нагревают подачей горячего пара в рубашку (0,5 МПа) (к. т. 1). Реакция конденсации протекает в течение 30 мин. Конец реакции определяется емкостным датчиком, который сигнализирует об образовании пены (к. т. 2). После сигнализирования датчика подача

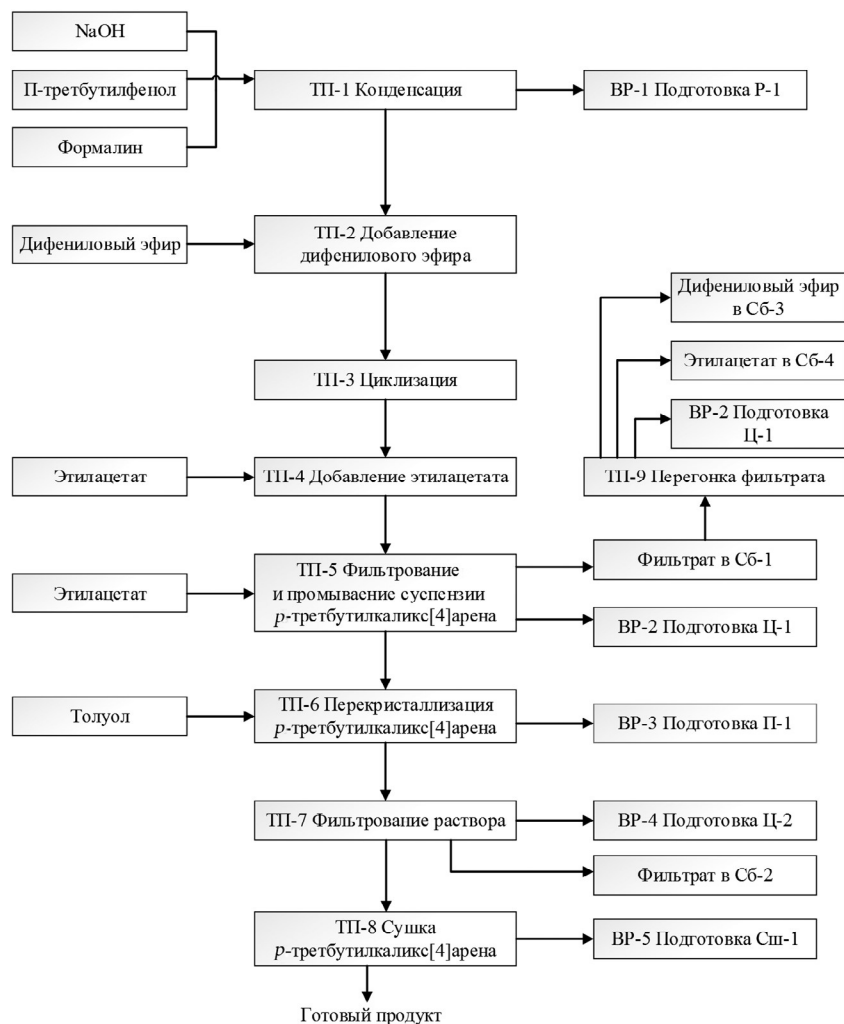


Рис. 1. Схема материальных потоков

пара в рубашку прекращается, и увеличение пены останавливается (к. т. 3). Тогда в реактор Р-1 самотеком в реакционную массу загружают дифениловый эфир из мерника М-2, снабженного рубашкой, в которую поступает горячая вода температурой $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Дифениловый эфир в мерник М-2 перекачивают азотом из хранилища Х-2.

После добавления дифенилового эфира сначала реакционную массу нагревают подачей горячего пара в рубашку (0,5 МПа) до температуры кипения растворителя $T = 257\text{ }^{\circ}\text{C}$, окончание этого процесса определяется термопарой (к. т. 4). Затем проходит реакция циклизации, сопровождающаяся кипением в течение 3 ч. После чего реакционную массу охлаждают

до комнатной температуры $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (к. т. 5) подачей воды в рубашку реактора Р-1 температурой $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Затем в реактор Р-1 самотеком подают 4373,67 л этилацетата через мерник М-3, в него этилацетат передавливает азотом из хранилища Х-3. Смесь перемешивают в течение часа. Затем азотом передавливают суспензию в центрифугу Ц-1 для последующей фильтрации.

Узел 2. Фильтрация и промывка.

В центрифуге Ц-1 твердый осадок центрифугируют, фильтрат направляют в сборник Сб-1. Осадок автоматически выгружают и отправляют на узел 3.

Узел 3. Кристаллизация.

В перекристаллизаторе П-1, снабженный рамной мешалкой, рубашкой, к пасте из мерника М-4 самотеком подают 23775,593 л толуола, передаленного азотом из хранилища Х-4. Смесь нагревают подачей пара в рубашку (0,5 МПа) до кипения и до полного растворения осадка (к. т. 6), затем охлаждают его подачей воды в рубашку аппарата температурой $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (к. т. 7). Затем передавливают азотом суспензию в центрифугу Ц-2 для последующей фильтрации.

Узел 4. Фильтрация.

В центрифуге Ц-2 твердый осадок центрифугируют, фильтрат направляют в сборник Сб-2. Осадок автома-

Таблица 4

Основные технологические параметры и контроль производства

Контрольная точка	Наименование объекта контроля	Контролируемый параметр	Норматив	Метод и средства контроля
Реактор Р-1 КТ-1	Реакционная масса	Начало конденсации	Начало протекания реакции	Визуально
Реактор Р-1 КТ-2	Реакционная масса	Конец конденсации	Полное протекание реакции	Емкостной датчик
Реактор Р-1 КТ-3	Реакционная масса	Конец увеличения пены	Полная остановка реакции	Емкостной датчик
Реактор Р-1 КТ-4	Реакционная масса	Конец реакции		Термопара
Реактор Р-1 КТ-5	Реакционная масса	Температура реакционной массы	$T_{\text{комн}} = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$	Термопара
Перекристаллизатор П-1 КТ-6	Реакционная масса	Конец растворения	Полное растворение	Визуально
Перекристаллизатор П-1 КТ-7	Реакционная масса	Полнота кристаллизации	95,0 %	По методике
Сушильный шкаф Сш-1 КТ-8	Товарный продукт	Содержание основного вещества	Не менее 99,0 %	По методике
Реактор Р-2 КТ-9	Реакционная масса	Полнота отгонки	$T_{\text{эл}} = 77\text{ }^{\circ}\text{C}$	Термопара
Реактор Р-2 КТ-10	Реакционная масса	Полнота отгонки	$T_{\text{лфэ}} = 257\text{ }^{\circ}\text{C}$	Термопара

тически выгружают и отправляют на узел 5.

Узел 5. Сушка.

Осадок из узла 4 автоматически выгружают в сушильный шкаф Сш-1. Пасту размещают в поддонах на полках шкафа, в системе создают вакуум 250 мм рт. ст. и внутрь полок подают пар 0,3 МПа. Стадия сушки продолжается 2 ч, при температуре 70 °С. Высушенный продукт анализируют (к. т. 8) и при удовлетворительном результате анализа выгружают в тару.

Выводы

В ходе проделанной работы мы проследили закономерность уменьшения выхода целевого продукта. Причина в первую очередь определяется чистотой дифенилового эфира. Опы-

Узел 6. Перегонка дифенилового эфира и этилацетата.

Стальной, эмалированный реактор Р-2 снабжен рамной мешалкой, рубашкой, обратными холодильниками (нерж.) Т-2 и Т-3. Фильтрат из узла 2 поступает в Сб-1, а затем в реактор Р-2 на перегонку. В реакторе происходит перегонка сначала этилацетата при $T = 78\text{ °C}$ в Сб-4 (к. т. 9) и дифенилового эфира при $T = 257\text{ °C}$ в Сб-3 (к. т. 10). Из сборников растворители поступают в хранилища.

ты с уменьшенной загрузкой показали, что длительность процесса зависит от объема загрузки и требует увеличение процесса нагрева на 1,5–2 ч при масштабировании в 2–4 раза.

References

1. Zadnurd R., Tabar-Heydar K., Imani M. Separation of amino acids by high performance liquid chromatography based on calixarene-bonded stationary phases. *Journal of Chromatographic Science*. 2015;53(5):702–707. DOI: 10.1093/chromsci/bmu107.
2. Casnati A. Calixarenes and cations: A time-lapse photography of the big-bang. *Chemical Communications*. 2013; 49(61):6827–6830. DOI: 10.1039/c3cc43165g.
3. Atanassova M., Kurteva V. Synergism as a phenomenon in solvent extraction of 4f-elements with calixarenes. *RSC Advances*. 2016;6(14):11303–11324. DOI: 10.1039/c5ra22306g.
4. Afzal A., Iqbal N., Mujahid A., Schirhagl R. Advanced vapor recognition materials for selective and fast responsive surface acoustic wave sensors: A review. *Analytica Chimica Acta*. 2013;787:36–49. DOI: 10.1016/j.aca.2013.05.005.
5. Gutsche C. D. (1989). Calixarenes. Cambridge: Royal Society of Chemistry.
6. Sansone F., Baldini L., Casnati A., Ungaro R. Calixarenes: From biomimetic receptors to multivalent ligands for biomolecular recognition. *New Journal of Chemistry*. 2010;34(12):2715–2728. DOI: 10.1039/c0nj00285b.
7. Montasser I., Shahgaldian P., Perret F., Coleman A. W. Solid lipid nanoparticle-based calix[n]arenes and calix-resorcinarenes as building blocks: Synthesis, formulation and characterization. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(11):21899–21942. DOI: 10.3390/ijms141121899.

8. Gutsche D., Dhawan B., No K., Muthukrishnan R. Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol. *J. Am. Chem. Soc.* 1981;103(13):3782–3792.
9. Gutsche D., Iqbal M., Stewart D. Calixarenes. 18. Synthesis procedures for p-tert-butylcalix[4]arene. *J. Org. Chem.* 1986;51(5):742–745.

Cite this article as (как цитировать эту статью):

A. A. Fat'yanova, A. S. Gusak, O. A. Trofimova, P. E. Prokhorova. An Improved Process for the Preparation of the p-tert-butylcalix[4]arene: from Laboratory-scale Synthesis to Scale-up Development. *Chimica Techno Acta.* 2016; 3(2):134–146. DOI: 10.15826/chimtech.2016.3.2.010.