

На правах рукописи

**ФОМЕНКО ВЛАДИСЛАВ ВИКТОРОВИЧ**

**АЛКИЛИРОВАНИЕ ДОСТУПНЫМИ ОПТИЧЕСКИ  
АКТИВНЫМИ ТЕРПЕНАМИ РЯДА АРОМАТИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ В ОРГАНИЗОВАННЫХ СРЕДАХ**

(02.00.03 - органическая химия)

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук



**НОВОСИБИРСК - 2003**

Работа выполнена в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н.  
Ворожцова СО РАН

Научный руководитель: доктор химических наук Салахутдинов Н. Ф.

Научный консультант: профессор, доктор химических наук Бархаш В.А.

Официальные оппоненты: доктор химических наук Шульц Э.Э., Новосибирский  
институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
доктор химических наук Краснов В.П., Институт органи-  
ческого синтеза УрО РАН

Ведущая организация: Институт химии Коми НЦ УрО РАН

Защита состоится "20" октября 2003 г. в 15 часов на заседании диссертационного  
совета Д 212. 285. 08 в Уральском государственном техническом университете – УПИ  
по адресу: ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория X-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного  
технического университета.

Автореферат разослан "10" сентября 2003 г

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Поспелова Т.А.

2003-A  
13938

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** В настоящее время во всем мире проявилась настойчивая необходимость в улучшении экологических характеристик синтетических процессов. С точки зрения устойчивого развития важна комплексная экологическая чистота, что включает в себя использование возобновляемого сырья, применение безопасных технологических методов, уменьшение энергозатрат на единицу готового продукта, рекуперацию и безопасную утилизацию использовавшихся в синтезе катализаторов и образовавшихся побочных продуктов. Всем этим требованиям отвечает использование организованных сред (глины, цеолиты) в самых различных областях органического синтеза, но в особенности в химии терпеноидов - доступных, возобновляемых и обладающих уникальным строением биологически активных соединений. Применение организованных сред позволяет достичь не только лучших экологических характеристик уже хорошо известных процессов с участием природных соединений, но и благодаря особенным свойствам терпеноидов - конформационной подвижности и полифункциональности, появляется возможность реализовать необычные превращения и, соответственно, расширить применение возобновляемого сырья в тонком органическом синтезе. Изменение соотношения скоростей различных конкурентных реакций в организованной среде может быть вызвано изменением по сравнению с гомогенной средой статистических и концентрационных факторов и/или относительного изменения барьеров активации возможных превращений.

До настоящего времени в литературе встречались лишь немногочисленные примеры использования организованных сред для катализа реакций терпеноидов, в основном исследовались изомеризации последних. Таким образом, исследование аддитивных реакций терпеноидов в организованных средах представляет собой актуальную задачу.

**Цель работы.** Целью данной работы являлось изучение реакций доступных терпенов с ароматическими реагентами - углеводородами, спиртами и фенолами в кислотных алюмосиликатных организованных средах, установление закономерностей и механизмов протекающих превращений, выявление степени

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
С. Петербург  
09 1002 акт 1387

влияния гомологии, изомерии и функциональных групп в субстратах на ход реакций.

**Научная новизна и практическая ценность.** Представленная работа является первым систематическим исследованием взаимодействия широкого ряда доступных природных терпенов с ароматическими углеводородами, жирноароматическими спиртами и метил- и гидроксизамещенными фенолами в синтетических кислотных алюмосиликатных организованных средах (глина К-10, цеолиты H-ZSM-5, H-ZSM-12, H $\beta$ ).

В реакциях (-)-камфена с ароматическими углеводородами, жирноароматическими спиртами и фенолами впервые показано, что минимальные изменения в структуре таких реагентов могут приводить к драматическому изменению реакционной способности. Применение организованных сред позволило в одну стадию получить новые необычные производные 1,4,7-анти-триметилбицикло[2.2.1]гептана, синтез которых другими способами практически невозможен. Ранее образование карбокатионов, соответствующих таким продуктам, не наблюдалось даже в жидких суперкислых средах. На примере реакций (-)-камфена с фенолами нам впервые удалось на одном и том же катализаторе направлять реакцию либо по пути образования терпенилфенолов, либо терпенилфениловых эфиров.

При взаимодействии (+)- $\alpha$ -фенхена с жирноароматическими спиртами нам впервые удалось с высокими выходами и селективностью получить оптически активные простые эфиры ряда 1,4,7-анти-триметилбицикло[2.2.1]гептана, что позволяет предложить данный способ для удобного получения таких соединений в лабораторной практике.

Взаимодействие (-)- $\beta$ -пинена с фенолами на цеолите H $\beta$ , в отличие от известного гомогенного варианта реакции, приводит к образованию оптически активных трициклических эфиров.

Впервые в мировой практике удалось провести алкилирование фенолов одним из самых лабильных сесквитерпенов – (-)-транс-кариофилленом на ряде кристаллических алюмосиликатов, в том числе доступной глине К-10. Реакции протекают с высокими выходами и селективностью и позволяют в одну стадию

получать новые терпенилфенолы и терпенилфениловые эфиры кариоланового строения.

Полученные продукты могут представлять интерес для химии душистых веществ, в качестве предшественников пищевых добавок, а также перспективны для энантиоселективного синтеза в качестве хиральных вспомогательных агентов. Показано, что новый продукт алкилирования резорцина (-)-транс-кариофилленом пролонгирует седативный эффект транквилизаторов и может являться промотором таких лекарственных средств.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на международных конференциях: 16-ой Конференции по изопреноидам (Прага, 1995), 11-ой Цеолитной конференции (Сеул, 1996), 2-ом Симпозиуме по химии природных соединений (Эскишехир, Турция, 1996), Конференции по природным соединениям и физиологически активным веществам (Новосибирск, 1998), Научной конференции, посвященной 70-летию со дня рождения академика В.А.Коптюга «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001), 19-ой Конференции общества катализа органических реакций (США, 2002).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 7 статей, 3 кратких сообщения, 8 тезисов докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 132 страницах и состоит из введения, обзора литературы, общей части, экспериментальной части, выводов и библиографического списка (185 наименований); содержит 5 рисунков, 10 таблиц.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В лаборатории изучения катионоидных реакций НИОХ СО РАН развернуты работы по изучению реакционной способности терпеноидов в организованных средах. В данной работе рассмотрены результаты, полученные при исследовании взаимодействия доступных терпенов с ароматическими реагентами – углеводородами, спиртами и метил- и гидроксизамещенными фенолами.

В обзоре литературы обобщены данные об алкилировании ароматических соединений на кристаллических алумосиликатных катализаторах и сделаны следующие выводы: цеолиты и глины являются хорошими катализаторами реакции

Фриделя-Крафтса и позволяют одновременно увеличить и скорость, и селективность процесса;

для большинства описанных превращений возможно добиться улучшения выхода и изменения селективности в нужную сторону с помощью варьирования катализатора, способа его обработки и (или) модифицирования, подбора растворителя, оптимальной температуры, давления и времени проведения реакции;

механизмы протекающих на алюмосиликатах реакций в большинстве своем остаются невыясненными и, по-видимому, отличаются для различных реагентов и катализаторов;

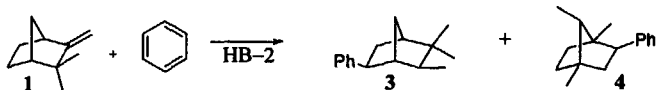
использование в качестве реагентов достаточно сложных органических соединений, в том числе природных, практически не изучено, а в изученных случаях позволяет получать неожиданные продукты и представляется весьма перспективным.

**Реакции алкилирования оптически активными монотерпенами (+)-камфеном (1) и (+)- $\alpha$ -фенхеном (2).**

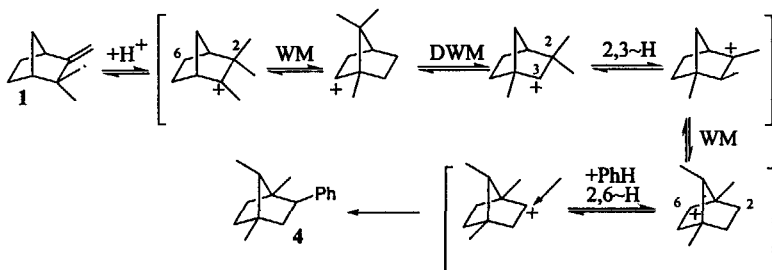
Природный терпен - (+)-камфен (1), содержащийся в скипидаре и эфирных маслах, привлекает внимание исследователей благодаря промышленной доступности и практической ценности получаемых из него продуктов. Камфеновый остов в кислых условиях подвергается многочисленным перегруппировкам, которые в гомогенных средах довольно хорошо изучены.

Алкилирование ароматических соединений различными реагентами на цеолитах широко применяется на практике и обычно проводится в газовой фазе при 150 - 400 °С. В тоже время алкилирование ароматических углеводородов терпеновыми и родственными им соединениями на алюмосиликатных катализаторах практически не исследовано.

Нами показано, что при введении в реакцию с бензолом оптически активного (+)-камфена (1) на  $\beta$ -цеолите<sup>1,2</sup> при комнатной температуре образуются рацемические углеводороды 3 и 4 в соотношении 5:1 (по данным ЯМР, выход смеси - 75%).

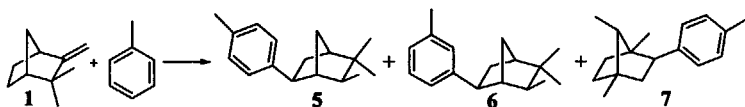


Побочный продукт 4 реакции имеет достаточно необычное строение. Из литературы известно, что перегруппировки камфенгидрокатиона в условиях прямого наблюдения, не приводят к образованию изомерного иона с 1,4,7-расположением метильных групп. Для образования соединения 4 можно предложить нижеследующую схему. Столь многостадийная перегруппировка является, очевидно, доводом в пользу предположения об образовании и относительно «долгой жизни» карбокатионов на цеолитах.



Образование оптически неактивных соединений 3 и 4 указывает на рацемизацию исходного (+)-камфена (1). Очевидно, на цеолите эти процессы являются более быстрыми, чем реакции алкилирования.

В реакцию с (+)-камфеном (1) на  $\beta$ -цеолите при комнатной температуре вступает также и толуол с образованием смеси трех рацемических продуктов 5, 6, 7 (76:21:3, ЯМР) с суммарным выходом 79%. Применение цеолитных катализаторов при алкилировании монозамещенных бензолов приводит в большинстве случаев к преобладанию в реакционной смеси пара-изомеров, что указывает на пара-ориентирующий эффект цеолитов. Данная реакция служит примером именно такого рода эффекта.

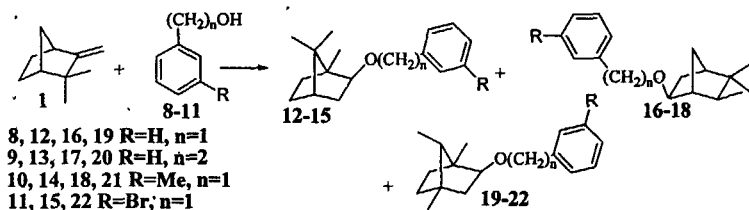


Мы показали, что в условиях проведения процесса не наблюдается изомеризации продуктов. Ближайший аналог (+)-камфена (1) - (+)- $\alpha$ -фенхен (2) не

взаимодействует со всеми упомянутыми выше ароматическими углеводородами, что говорит о высокой избирательности действия выбранного нами катализатора.

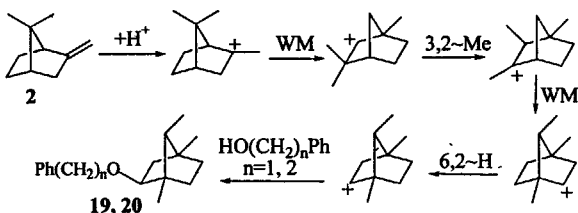
При взаимодействии (+)-камфена (1)<sup>3,4</sup> и (+)- $\alpha$ -фенхена<sup>5</sup> (2) на  $\beta$ -цеолите с ароматическими соединениями, содержащими в боковой цепи гидроксигруппу, нами получены продукты О-алкилирования и продукты формального замещения винильного протона в молекуле терпена.

Нами было обнаружено, что реакции (+)-камфена (1) с бензиловым (8),  $\beta$ -фенетиловым (9), м-метилбензиловым (10), м-бромбензиловым (11) спиртами при температуре от 0° до 40° С приводят преимущественно к простым эфирам изоборнильного строения - 12 (выход 14%), 13 (20%), 14 (18%), 15 (55%), соответственно. В качестве побочных образуются продукты изокамфильного строения 16 (5%), 17 (8%), 18 (2%) и продукты 19 (2%), 20 (6%), 21 (6%), 22 (2%) с 1,4,7-антирасположением метильных заместителей в алициклическом остоле.



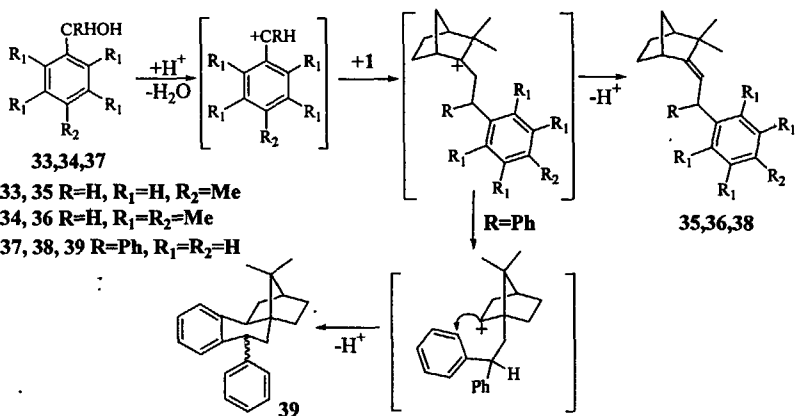
При взаимодействии (+)- $\alpha$ -фенхена (2) на цеолите НВ-2 с бензиловым (8) и  $\beta$ -фенетиловым (9) спиртами при комнатной температуре селективность реакции была выше, чем в случае (+)-камфена (1); получены только оптически активные продукты 19 (48%), 20 (32%) с 1,4,7-расположением метильных групп в алициклическом фрагменте. Как и в предыдущем случае, необходимо осуществление сложной последовательности перегруппировок для образования катиона, улавливание которого спиртом приводит к конечному продукту. Следует заметить, что ранее в литературе перегруппировки камфенгидрокатиона и (+)- $\alpha$ -фенхенгидрокатиона, ведущие к 1,4,7-триметилбицикло[2.2.1]гептильным катионам, не наблюдались даже в жидких суперкислых средах, причем известно, что (+)-камфен (1) и (+)- $\alpha$ -фенхен (2) на цеолите (или же в гомогенной кислотной среде) не изомеризуются в олефины с упомянутым остовом.



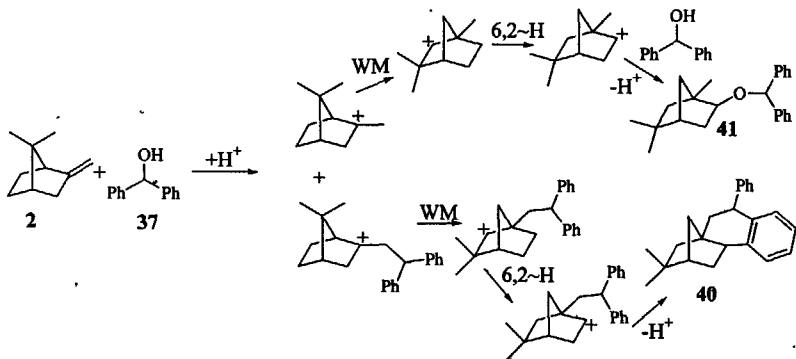


На примере (+)-камфена (1) мы подробно рассмотрели как влияет строение спирта на направление реакции. Оказалось, что на  $\beta$ -цеолите НВ-2 минимальные изменения в структуре спирта приводят к драматическому изменению в реакционной способности, что позволяет говорить о высокой субстратной селективности выбранного нами катализатора. Так, например, мы попытались ввести в реакцию с (+)-камфеном (1) ближайший гомолог бензильного (8) и фенетильного (9) спиртов – 3-фенилпропанол-1 (23), винилот бензильного спирта (8) – коричный спирт (24), но наблюдалось только сохранение реагентов. Влияние электронодонорного или электроноакцепторного заместителя не удалось учесть, привлекая только электронные факторы; так, анисовый (25) и паранитробензильный (26) спирты не образуют продукты с (+)-камфеном (1). Метилфенилкарбинол (27), метилпентафторфенилкарбинол (28), диметилфенилкарбинол (29), трифенилкарбинол (30), 1-фенилгептанол (31) и  $\alpha$ -фенилаллиловый (32) спирт также не взаимодействуют с (+)-камфеном (1).

пара-Метилбензильный (33) и пентаметилбензильный (34) спирты взаимодействуют с (+)-камфеном (1) иначе, чем спирты 8-11, давая, соответственно, при комнатной температуре продукт 35 (84%) и при 150° С продукт 36 (3%). В реакции дифенилкарбинола (37) (бензгидрола) с (+)-камфеном (1) при комнатной температуре образуются рацемические углеводороды 38 (46%) и 39 (12%).

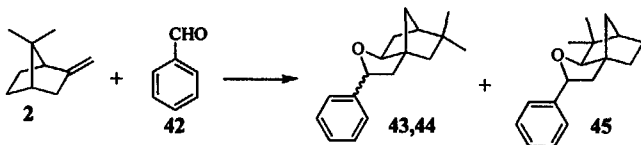


(+)- $\alpha$ -Фенхен (2) реагирует при комнатной температуре на цеолите НВ-2 с бензгидролом (37) аналогично (+)-камфену (1), однако, помимо ожидаемого углеводорода 40 (9%) также был получен простой эфир 41 (2%). Оба полученных продукта оптически активны.

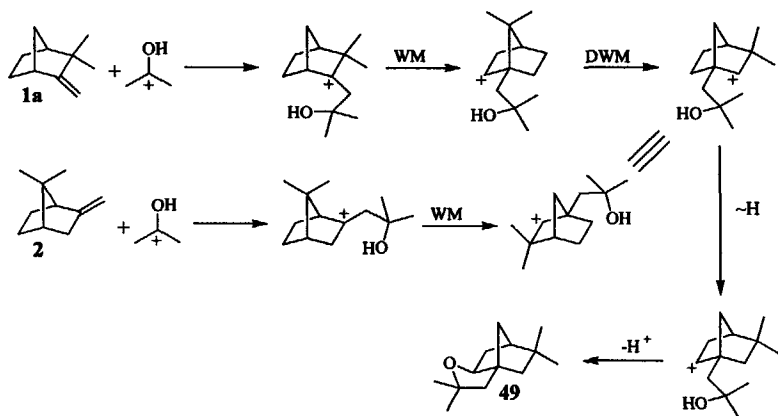


Сравнивая результаты реакций (+)-камфена (1) с изомерами – мета- и пара-метилбензиловыми спиртами 10 и 33, мы получаем яркий пример субстратной селективности цеолитного катализатора. Минимальные изменения в структуре приводят к смене механизма реакции, вместо O-алкилирования при 0 °С происходит C-алкилирование при 150 °С.

В реакции (+)- $\alpha$ -фенхена (2) с бензальдегидом<sup>б</sup> (42) нами получена смесь эпимерных трициклических простых эфиров 43 и 44 (соотношение 7:3, общий выход 17%), а также изомерное соединение 45 (4%). Необходимо заметить, что соединения 43-45 структурно родственны продуктам, полученным в реакциях (+)- $\alpha$ -фенхена (2) со спиртами 33, 34 и 37, однако происходит образование конденсированного пятичленного гетероцикла, а не шестичленного карбоцикла. Реакция (-)-камфена (1а) с бензальдегидом (42) также приводит к образованию соединений 43 и 44 (ГЖХ), но с очень низким выходом.

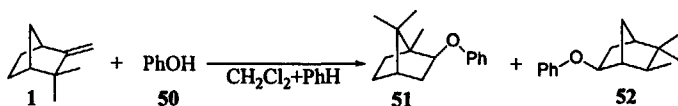


Следует заметить, что в этих реакциях, как и в случае взаимодействия с жирноароматическими спиртами, наблюдается высокая субстратная селективность - ацетофенон (46) и бензофенон (47) не взаимодействуют с (-)-камфеном (1а) и (+)- $\alpha$ -фенхеном (2). В тоже время реакция с ацетоном (48) легко приводит к оптически активному простому эфиру (49), причем из указанных терпенов образуется один и тот же энантиомер продукта (49). Метилэтилкетон и масляный альдегид не взаимодействуют с (-)-камфеном (1а) и (+)- $\alpha$ -фенхеном (2), а взаимодействие  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений с (+)-камфеном (1), как было показано в нашей лаборатории, протекает совершенно иначе, чем в случае ацетона (48) и бензальдегида (42)– образуются аддукты [3С+2С] и [2С+2С]-циклизации, либо продукты формального замещения винильного водорода олефина, однако в последнем случае в замещении участвует  $\alpha,\beta$ -двойная связь, а не карбонильная группа.

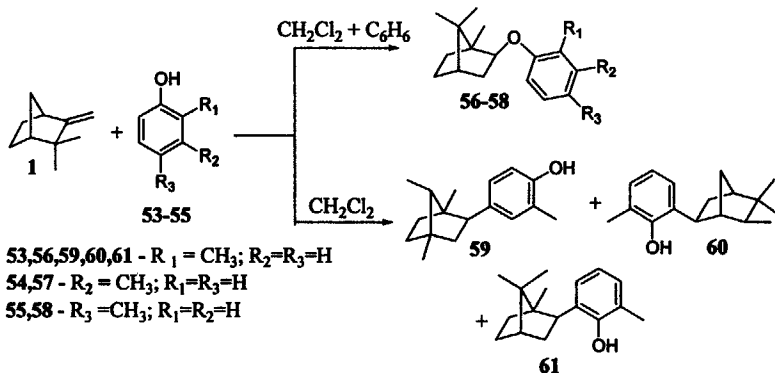


На примере взаимодействия (+)- $\alpha$ -фенхена (2) с ацетоном (20 ч при 20 °С) мы рассмотрели влияние растворителей на выход и оптическую активность продукта (49). Было показано, что оптимальным растворителем является  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Интересно отметить, что использование стандартных условий проведения реакций (+)-камфена (1) ( $\beta$ -цеолит, температура реакции 20 - 100° С, растворитель -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с фенолом (50), который как и бензиловый спирт (8) содержит ароматическое кольцо и гидроксигруппу, но связанные непосредственно друг с другом, не привело к образованию продуктов реакции. Десорбция молекул фенола может осуществляться либо при повышении температуры, либо путем использования растворителей, позволяющих “смыть” адсорбированные молекулы с центров, ответственных за протонирование реагента. Первый путь (повышение температуры) не позволил получить продукты, а применение в реакции алкилирования фенола камфеном на  $\beta$ -цеолите в качестве растворителя смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -бензол (1:1, по объему) вместо хлористого метилена приводит к образованию терпенилфениловых эфиров<sup>7</sup> - изоборнилфенольного (51) и изокамфильного (52) строения с выходами 60% и 8%.



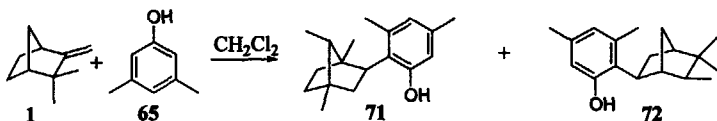
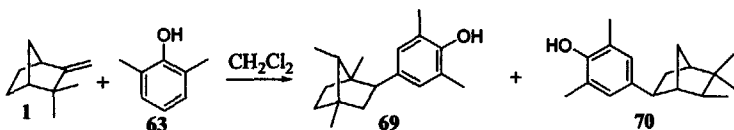
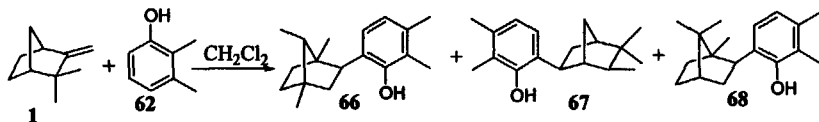
Изомерные крезолы (53-55) в системе хлористый метилен – бензол образуют эфиры только изоборнильного строения 56, 57 и 58 с выходами 29, 51 и 53% соответственно. Крезолы 54 и 55, как и незамещенный фенол 50, не взаимодействуют с (+)-камфеном (1) в хлористом метиле, тогда как орто-крезол (53) в этих условиях образует продукты замещения в ароматическом кольце - 59, 60 и 61.



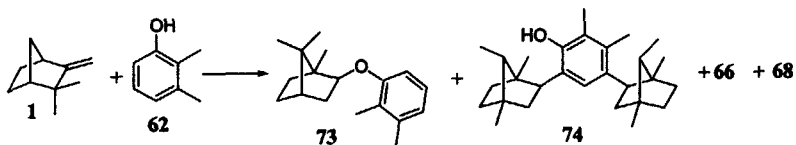
Обращает на себя внимание тот факт, что в последнем случае основным веществом (выход соединения 59 – 33%, соединения 60 - 3%, соединения 61 - 1.5%) в реакционной смеси является соединение 59 с необычным 1,4,7-расположением метильных групп в алициклическом остове. Напомним, что при С-алкилировании (+)-камфеном (1) ароматических углеводородов или О-алкилировании жирноароматических спиртов, продукты с таким остовом были в минорном количестве.

Увеличение количества метильных групп в ароматическом кольце фенола при переходе к диметилзамещенным производным приводит к тому, что 2,3-диметилфенол (62), 2,6-диметилфенол (63), 2,4-диметилфенол (64) и 3,5-диметилфенол (65) не взаимодействуют с (+)-камфеном (1) в системе хлористый метилен – бензол и не образуют простые эфиры даже в случае соединения 65, не имеющего стерических препятствий для О-алкилирования. В хлористом метиле все обсуждаемые субстраты, кроме соединения 64, подвергаются С-алкилированию по ароматическому кольцу, с образованием продуктов 69 (выход 52%), 66 (выход 26%), 71 (выход 45%) и 72 (выход 31%). Соединение 62 при

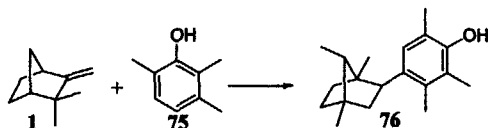
взаимодействии с (+)-камфеном (1), наряду с соединением 66 образует продукты орто-замещения 67 и 68 (выходы по 10%).



На примере реакции соединения 63 с (+)-камфеном (1) мы несколько шире рассмотрели влияние растворителей на ход процесса. Нами были проведены реакции в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\epsilon=8.9$ ), в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - бензол, в бензоле ( $\epsilon=2.28$ ), циклогексане ( $\epsilon=2.02$ ) и н-гексане ( $\epsilon=1.89$ ). Было обнаружено, что диэлектрическая проницаемость растворителя не оказывает существенного влияния на ход процесса – в хлористом метиле, циклогексане и н-гексане {в двух последних случаях из реакционной смеси, наряду с соединением 69 (выход 24 и 39% соответственно), был выделен фенол 70 с выходами 3.5 и 3% соответственно} реакция протекает сходным образом, а в бензоле не происходит взаимодействие реагентов. Следует заметить, что не влияет на направление процесса и остов молекул растворителя – так, в бензоле и циклогексане реакции протекают совершенно различно и практически идентичны результаты реакций в циклогексане и н-гексане. Варьирование растворителей, по крайней мере в случае диметилзамещенных фенолов, не приводит к образованию продуктов О-алкилирования. В то же время, при взаимодействии соединения 62 с пятикратным мольным избытком (+)-камфена (1) в хлористом метиле, основным направлением реакции является образование терпенилфенилового эфира 73 (выход 31%), также выделены соединения 66, 68 и 74 с выходами 11%, 4% и 5%.

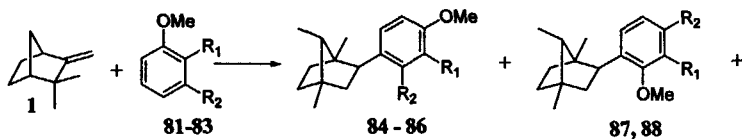


При взаимодействии 2,3,6-триметилфенола (75) с (+)-камфеном (1) с выходом 40% был выделен терпенилфенол 76.



Мезитол (77), 2,3,5-триметилфенол (78), дуренол (79) и пентаметилфенол (80) не вступают во взаимодействие с (+)-камфеном (1) при использовании в качестве растворителей хлористого метилена или системы хлористый метилен – бензол.

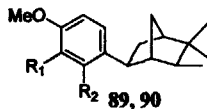
Анизол (81), 2-метиланизол (82) и 3-метиланизол (83) взаимодействуют с (+)-камфеном (1), образуя в качестве основных продукты пара-замещения по отношению к метокси-группе соединения 84 (выход 17%), 85 (выход 30%) и 86 (выход 19%), соответственно. В качестве побочных образуются продукты как с 1,4,7-антирасположением метильных групп в алициклической части – соединения 87 (выход 3%) и 88 (выход 6%), так и изокамфильные производные - соединения 89 (выход 8%) и 90 (выход 2.4%), выделенные из этих же реакционных смесей. 4-Метиланизол (91) не вступает в реакцию в этих условиях.



81, 84, 87, 89 - R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H

82, 85 - R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=H

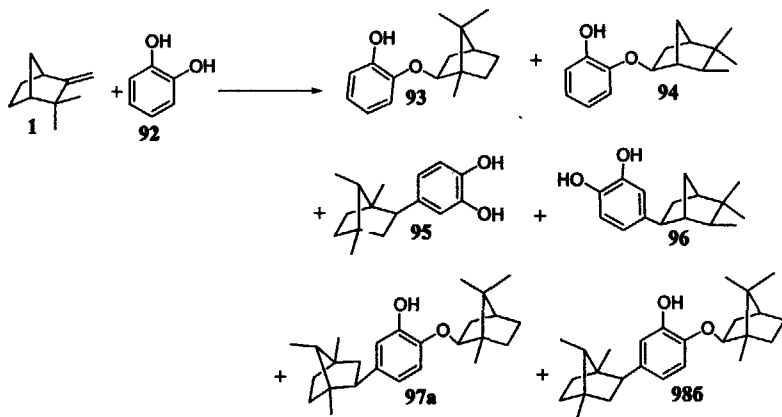
83, 86, 88, 90 - R<sub>1</sub>=H; R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>



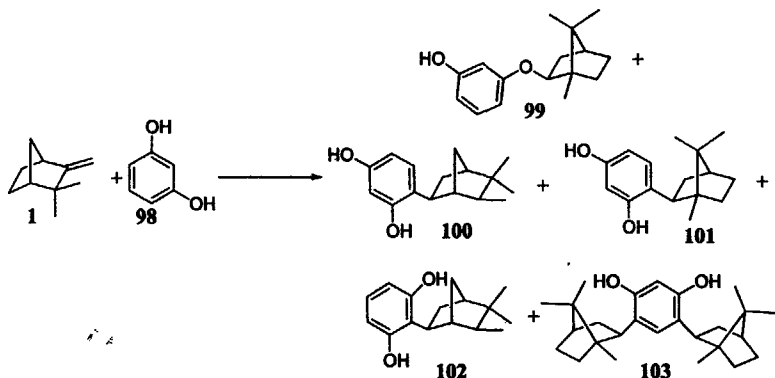
В реакциях (+)-камфена (1) с дигидроксибензолами в среде хлористого метилена на широкопористом β-цеолите образуются продукты как О-алкилирования, так и С-алкилирования фенолов. Помимо этих соединений

возможно образование продуктов диалкилирования фенолов как только в ароматическое ядро, так и по атому кислорода и в ароматическое кольцо<sup>8</sup>.

Так, при взаимодействии (+)-камфена (1) с пирокатехином (92) образуются соединения 93, 94, 95 и 96 с выходами 30%, 4,5%, 9% и 11%, соответственно, и смесь диастереомеров 97а и 97б в соотношении 1:1с выходом 5,5%.



При взаимодействии (+)-камфена (1) с резорцином (98) были получены соединения 99, 100, 101, 102 и 103 с выходами 21%, 18%, 14%, 2,5% и 2%, соответственно.



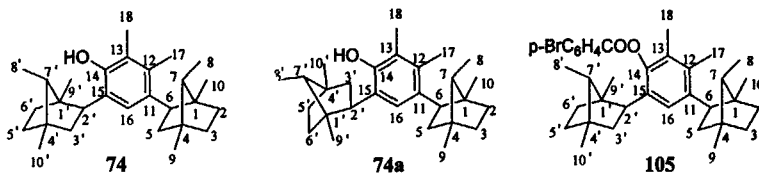
Мы попытались ввести во взаимодействие с (+)-камфеном (1) гидрохинон (104). При этом образовалась сложная смесь продуктов без преобладания какого-либо одного из них. При попытке проведения реакций (+)-камфена (1) с фенолами



(92), (98) и (104) в смеси растворителей хлористый метилен - бензол (ср.<sup>7</sup>) не было обнаружено образования продуктов.

(+)- $\alpha$ -Фенхен (2) реагирует при комнатной температуре на цеолите НВ-2 с фенолом (50) и его метил- и гидроксипроизводными с образованием преимущественно терпенилфенолов изофенхильного и 1,4,7-анти-триметилнорборнильного строения, однако выходы этих реакций существенно меньше, чем в случае реакций (+)-камфена (1). Также нами обнаружено, что проведение реакций в смеси растворителей хлористый метилен - бензол вместо хлористого метилена не приводит к смене направления реакции от образования терпенилфенолов к образованию терпенилфениловых эфиров.

Данные спектров ЯМР не позволили сделать выбор между структурами 74 и 74а, поэтому был проведен рентгеноструктурный анализ п-бромбензоата 105, что позволило сделать однозначный выбор в пользу структуры 74.

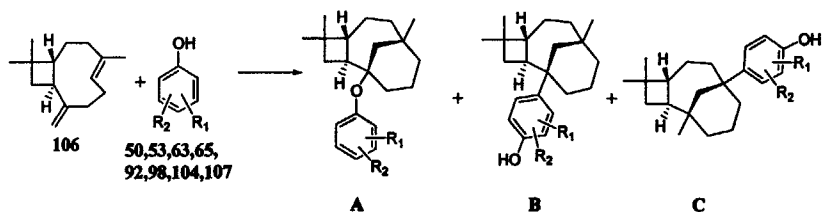


### Реакции (-)-транс-кариофиллена

Продолжая исследования реакционной способности терпенов в кислотных организованных средах, мы остановили свой выбор на кариофиллене (106), который является одним из самых распространенных и доступных сесквитерпенов. Благодаря своим структурным особенностям - напряженной E-замещенной двойной связи в девятичленном цикле и транс-сочленению циклононена с циклобутановым фрагментом кариофиллен (106) является интереснейшим объектом исследования среди среднециклических полиенов. Широко обсуждаются перегруппировки кариофиллена (106) и родственных ему соединений, сообщения о межмолекулярных реакциях немногочисленны, а примеры алкилирования кариофилленом по Фриделю-Крафтсу не найдены нами в литературе.

Нами проведено алкилирование кариофилленом<sup>9,10</sup> (106) различных метил- и гидроксизамещенных производных фенола (фенол (50), о-крезол (53), 2,6-диметилфенол (63), 3,5-диметилфенол (65), пирокатехин (92), резорцин (98),

гидрохинон (104), эвгенол (107)) с образованием терпенилфенолов и терпенилфениловых эфиров преимущественно кариоланового строения. Интерес к подобным продуктам, отчасти может быть мотивирован тем, что аналогичные соединения, выделенные из *Magnolia obovata*, оказывают влияние на дифференциацию и хемотаксис нейронов, а также могут ускорять их рост и увеличивают активность холинацетилтрансферазы. Соединение с кариолановым остовом является наиболее активным. Оказалось, что обнаруженные нами ранее закономерности в ряде случаев можно распространить и на реакции кариофиллена (106) - применение в качестве растворителя хлористого метилена направляет реакцию по пути образования терпенилфенолов (продукты типа В), а при использовании смеси хлористого метилена с бензолом (1:1, по объему) происходит образование терпенилфениловых эфиров (продукты типа А). В обоих случаях алициклический фрагмент имеет кариолановое строение, и лишь в реакции окрезола (53) в хлористом метилена образуется также необычный продукт (типа С). Данные о реакции сведены в таблицу №1.



Нами было установлено, что кариофиллен (106) не взаимодействует при комнатной температуре с бензолом и β-фенилэтиловым спиртом (9) в среде хлористого метилена, а также без растворителя, при этом сохраняются реагенты [ср.<sup>2,5</sup>]; следует обратить особое внимание на то, что кариофиллен (106) сохраняется на цеолите-β в среде хлористого метилена. С другой стороны, образованию полученных нами аддитивных продуктов всегда сопутствовало образование множества различных изомеров кариофиллена (106) (по данным хромато-масс спектрометрии), основным из которых является кловен. Тем не менее, не отмечалось образования аддитивных продуктов клованового ряда (соответствующих αα реагирующей конформации кариофиллена (106)).

Таблица №1. Экспериментальные условия взаимодействия кариофиллена (106) с фенолами

Фенол	Растворитель	Катализатор	Продукт, тип продукта	Выход	$[\alpha]_{580}^{20}$ , с (г/100мл)
50	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	108, В	28%	+29,2, 2,3
50	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + PhH, 1:1 по объему	НВ-2	109, А 108, В	23% 1,5%	+42,6, 8,9
53	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	110, А 111, В 112, С	8% 16% 6%	+22,4, 4,6 +27,9, 4,9 -8,4, 5,0
53	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + PhH, 1:1 по объему	НВ-2	110, А	11%	
53	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	К-10	111, В	23%	
53	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ZSM-12	111, В	37%	
63	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	113, В	18%	+23,8, 4,3
65	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	114, А	33%	+23,5, 5,8
65	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + PhH, 1:1 по объему	НВ-2	114, А	12%	
65	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	К-10	114, А	11%	
65	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ZSM-12	114, А	14%	
92	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	115, А 116, В	31% 14%	+22,4, 2,4 +31,0, 2,0
98	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	117, В	57%	+33,8, 2,5
104	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	118, А	4%	+22,4, 0,7
107	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	119, А	6%	+2, 2,0

Данные факты позволяют предположить, что 1) в образовании карбокатионов из кариофиллена участвует фенол, но в отсутствие катализатора не происходит алкилирования, 2) возникшие карбокатионы претерпевают перегруппировки, ведущие к различным продуктам, соответствующим различным реагирующим конформациям кариофиллена. Следует обратить особое внимание на то, что по литературным данным в гомогенной среде не наблюдается взаимного превращения

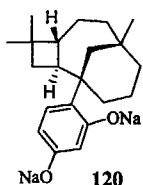
карбокатионов, образовавшихся из различных конформеров кариофиллена (106). Данное обстоятельство указывает на то, что в условиях гетерогенного катализа изменение барьеров активации возможных превращений ведет к протеканию новых, не наблюдавшихся ранее в гомогенных условиях, реакций.

На примере фенолов 53 и 65 мы рассмотрели влияние различных твердых катализаторов (цеолиты ZSM-5 и -12, глина K-10) на протекание изучаемых реакций. Оказалось, что цеолит ZSM-5 не активен как катализатор, реагенты сохраняются. На широкопористом цеолите ZSM-12 и монтмориллоните K-10 образуются те же продукты, что и на цеолите-β, однако, необычный продукт типа C – соединение 112 не образуется вовсе. В случае фенола 53 применение цеолита ZSM-12 и глины K-10 позволяет провести реакции с большим выходом и селективностью, чего не наблюдается для фенола 65. На примере резорцина (98) мы рассмотрели влияние температурного режима, растворителя, способа нанесения, соотношений реагентов и реагенты/катализатор на ход реакции. Если реакцию проводить с избытком кариофиллена (106), то удастся увеличить выход с 57% до 63% (на фенол), при избытке фенола выход составил 43% (на кариофиллен (106)). Очевидно, что для данной реакции стандартные условия близки к оптимальным.

Необходимо отметить, что родственные (-)-транс-кариофиллену (106) соединения – изокариофиллен и гумулен не взаимодействуют в использованных кислотных организованных средах с рассмотренными нами ароматическими углеводородами, жирноароматическими спиртами и фенолами, причем изокариофиллен сохраняется на катализаторе, а гумулен осмоляется. 4β,5α-Эпоксид (-)-транс-кариофиллена, который часто применяется в качестве модельного соединения, имитирующего «закрепленную» конформацию (-)-транс-кариофиллена (106), обычно приводящую к продуктам клованового типа, не дает аддитивных продуктов, а образуются только продукты изомеризации эпоксиды. Другой доступный сесквитерпен – α-цедрен не взаимодействует с перечисленными субстратами.

**Биологическая активность Na-соли 4-(4,4,8-триметил-трицикло[6.3.1.0<sub>2,5</sub>]-дец-1-ил)-фенил-1,3-диола (117)**

Среди всех полученных нами продуктов особое внимание привлекает продукт алкилирования кариофилленом (106) резорцина (98) – соединение 117. Его получение возможно с высоким выходом и селективностью на различных твердых кислотных катализаторах, а наличие двух активирующих гидроксигрупп заместителей в ароматическом цикле дает возможность для дальнейших превращений этого соединения. Для проведения биологических испытаний (влияние на центральную нервную систему) нами была синтезирована<sup>11</sup> динатриевая соль 120 фенола 117 (добавлением эквимолярного количества метилата натрия в абсолютном метаноле к фенолу 117, LD<sub>50</sub> > 1000 мг/кг перорально), отличающаяся от фенола 117 существенно лучшей растворимостью в воде.



Биологические тесты для соединения 120 были выполнены на беспородных белых мышах массой 20-22 г в стандартных условиях вивария. Вещество вводилось интраперитонеально в дозе 15 мг/кг за 1 час до начала эксперимента. При одновременном аналогичном введении хлоральгидрата в дозе 300 мг/кг, соль 120 вызывала 100%-ное увеличение времени сна. Тесты на исследовательскую активность (горизонтальный и вертикальный тесты) показали, что соль 120 сама по себе не оказывает влияния на животных, но усиливает седативный эффект транквилизатора седуксена, введенного интраперитонеально в дозе 2 мг/кг. Вещество 120 было исследовано также и на миорелаксантную активность. Можно предположить, что динатриевая соль соединения 117 способна пролонгировать седативные свойства транквилизаторов. Возможно, удастся использовать соль 120 в комплексных препаратах с целью уменьшения дозы сильнодействующего и токсичного компонента.

### Реакции (-)-β-пинена

Изменение соотношения скоростей различных конкурентных реакций в организованной среде может быть вызвано изменением по сравнению с гомогенной средой статистических и концентрационных факторов и/или относительного изменения барьеров активации возможных превращений и может иметь своим следствием не только получение необычных продуктов, но и что не менее важно - уменьшение скоростей нежелательных процессов рацемизации и получение

продукта с сохранением оптической активности, чего зачастую не происходит в гомогенной среде.

На примерах алкилирования в организованной среде природными терпенами - (+)-камфеном (1) и кариофилленом (106) различных метил- и гидроксизамещенных фенолов было показано, что в зависимости от строения фенолов и используемых растворителей реакция идет по пути С- или О-алкилирования, с образованием, соответственно, терпенилфенолов или терпенилфениловых эфиров. Взаимодействие на  $\beta$ -цеолите широко распространенного бициклического монотерпена - (-)- $\beta$ -пинена (121) с фенолами протекает иначе, чем реакции (+)-камфена (1) и кариофиллена (106), при этом происходит образование продуктов С и О-алкилирования с образованием изомерных оптически активных трициклических простых эфиров<sup>12</sup>.

Мы попытались провести алкилирование оптически активным (-)- $\beta$ -пиненом (121) различных метил- и гидроксизамещенных фенолов. С мета-крезолом (54), 3,5-диметилфенолом (65), резорцином (98) получили изомерные оптически активные трициклические простые эфиры - соединения типов D и E. Данные о реакции сведены в таблицу №2.

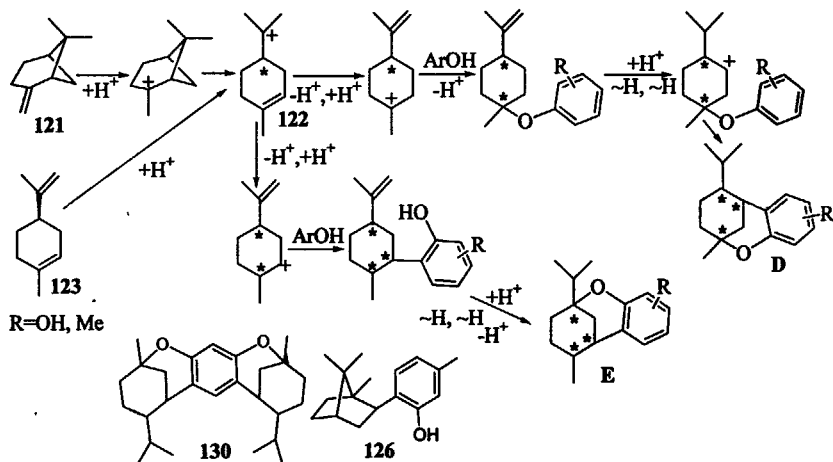


Таблица №2. Экспериментальные условия взаимодействия (-)-β-пинена (121) с фенолами.

Фенол	Растворитель	Катализатор	Продукт, тип продукта	Выход	$[\alpha_{380}^{20}]$ , с (г/100мл)
54	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	124, D	12%	-5.7, 1.8
			125, E	23%	0, 2.9
			126, -	2%	+15.4, 0.5
65	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	127, E	21%	-9.7, 1.4
92	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	93, -	19%	-6.0, 1.3
98	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	НВ-2	128, D	15%	+22.4, 4.6
			129, E	11%	+27.9, 4.9
			130, -	6%	-4.0, 2.0

Из литературы известно, что образование продуктов, подобных типам D и E, возможно при взаимодействии фенолов с различными терпенами - лимоненом, α-пиненом, мирценом, α-фелландреном, а также некоторыми монотерпеновыми спиртами (катализаторы - гомогенные кислоты и катионообменные смолы), однако, следует отметить, что образующиеся продукты являются рацематами. Возможно, использование организованной среды (β-цеолит) позволяет избежать нежелательной и быстрой рацемизации путем гидридного сдвига в катионе 122, причем степень сохранения оптической активности зависит от способа генерирования катиона 122. Например, если в реакции с 3,5-диметилфенолом (165) исходным терпеном является (+)-лимонен (123), то образуется тот же продукт, что и при взаимодействии с (-)-β-пиненом (121), что подтверждает предложенный нами механизм, причем выход продукта с преобладанием одного и того же энантиомера увеличивается с 21% до 46%, а  $[\alpha_{380}^{20}]$  уменьшается с -9.7° до -0.6°. Скорость гидридного сдвига, приводящего к рацемизации, в ионе 122 не зависит от концентрации последнего, а скорость его взаимодействия с фенолами с образованием диастереомеров определяется концентрацией иона 122. Вероятно, лимитирующей стадией реакции (-)-β-пинена (121) с фенолами является образование катиона 122 путем раскрытия цикла в пинильном катионе с разрывом

C-C связи, далее происходит быстрое улавливание катиона **122**, что уменьшает влияние процесса рацемизации. Поэтому наличие в реакционной смеси большого количества (+)-лимонена (**123**), который, очевидно, путем протонирования двойной связи быстрее образует катион **122** нежели (-)- $\beta$ -пинен (**121**), и, следовательно, концентрация катиона **122** может быть выше, равно как и влияние процесса рацемизации, что приводит к образованию продукта меньшей оптической чистоты и с большим выходом.

Нами также были введены в реакцию с (-)- $\beta$ -пиненом (**121**) и другие фенолы, однако оказалось, что, например, при взаимодействии с орто-крезолом (**53**) и фенолом (**50**) образуются сложные смеси терпенилфенолов и терпенилфениловых эфиров, а в случае гидрохинона (**104**), флороглюцина и тиразола выход продуктов и степень превращения невелики. Таким образом, очевидно, наличие мета заместителей в молекуле фенола способствует образованию трициклических терпенилфениловых эфиров.

## ВЫВОДЫ

1) Впервые произведено систематическое исследование реакций алкилирования доступными терпенами: камфеном,  $\alpha$ -фенхеном,  $\beta$ -пиненом и кариофилленом ароматических углеводородов, жирноароматических спиртов и фенолов в кислотных алюмосиликатных организованных средах. Показано, что примененные катализаторы проявляют высокую субстратную селективность, которая в некоторых случаях сравнима с субстратной селективностью ферментов.

2) Найдено, что при взаимодействии камфена и  $\alpha$ -фенхена с жирноароматическими спиртами возможны два типа процессов: O-алкилирование, которому предшествует изомеризация первоначально образующегося камфен- или фенхен-гидрокатиона, и C-алкилирование, при котором электрофильной частицей является катион, образующийся при протонировании и дегидратации соответствующего спирта. Реализация того или иного процесса зависит от структуры спирта, причем минимальные отличия в структуре спирта приводят к драматическому изменению реакционной способности.

3) Обнаружено, что в реакциях камфена и  $\alpha$ -фенхена с фенолами в зависимости от применяемого растворителя и реагента возможно образование



продуктов С- или О-алкилирования. При образовании продуктов С-алкилирования в случае камфена основными продуктами являются необычные соединения – производные 1,4,7-анти-триметилнорборнана.

4) Впервые удалось осуществить алкилирование по Фриделю-Крафтсу фенолов кариофилленом с образованием терпенилфенолов преимущественно кариоланового строения, также возможно образование терпенилфениловых эфиров кариоланового строения. Данные реакции протекают с высоким выходом и селективностью, реализация того или иного пути зависит от структуры фенола и условий реакции.

5) На примере взаимодействия  $\beta$ -пинена с фенолами показано, что применение кислотной организованной среды по сравнению с гомогенным вариантом может иметь своим следствием не только получение необычных продуктов, но и сохранение оптической активности.

---

**Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:**

<sup>1</sup> Фоменко В.В., Титова Т.Ф., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н. Ф., Ионе К.Г., Бархаш В.А. Алкилирование бензола камфеном на цеолите. // ЖОрХ. -1995. -Т. 31. -№ 2. -С. 300-301.

<sup>2</sup> Титова Т.Ф., Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н. Ф., Ионе К.Г., Бархаш В.А. Алкилирование бензола и некоторых его производных камфеном на широкопористом цеолите. // ЖОрХ. -1997. -Т. 33. -№ 5. -С. 731-741.

<sup>3</sup> Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н. Ф., Гатилев Ю.В., Ионе К.Г., Бархаш В.А. Взаимодействие бензилового спирта и бензгидрола с камфеном на цеолите. // ЖОрХ. -1995. -Т. 31. -№ 7. -С. 1095-1096.

<sup>4</sup> Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Яровая О.И., Гатилев Ю.В., Салахутдинов Н. Ф., Ионе К.Г., Бархаш В.А. Взаимодействие спиртов с камфеном на цеолите  $\beta$ . // ЖОрХ. -1999. -Т. 35. -№ 7. -С. 1031-1041.

<sup>5</sup> Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. Взаимодействие (+)- $\alpha$ -фенхена и (-)-камфена с некоторыми жирноароматическими спиртами в организованной среде. // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. -2002. -№ 7. -С. 35-38.

- <sup>6</sup> Фоменко В.В., Волчо К.П., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. Взаимодействие (+)- $\alpha$ -фенхена и (-)-камфена с ацетоном и бензальдегидом на цеолите-Н $\beta$ . // ЖОрХ. -2002. -Т. 38. -Вып. 3. -С. 392-395.
- <sup>7</sup> Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н. Ф., Багрянская И.Ю., Гатиллов Ю.В., Ионе К.Г., Бархаш В.А. Алкилирование фенола и некоторых его производных камфеном на широкопористом  $\beta$ -цеолите. // ЖОрХ. -2000. -Т. 36. -№ 4. -С. 564-576.
- <sup>8</sup> Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н. Ф., Ионе К.Г., Бархаш В.А. Алкилирование дигидроксибензолов камфеном на широкопористом  $\beta$ -цеолите. // ЖОрХ. -2000. -Т. 36. -№ 12. -С. 1819-1823.
- <sup>9</sup> Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н. Ф., Бархаш В.А. Алкилирование о-крезола кариофилленом на кислых алюмосиликатных катализаторах. // ЖОрХ. - 2001. -Т.37. -№ 6. -С.931-932.
- <sup>10</sup> V.V. Fomenko, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, V.A. Barkhash Alkylation of phenols by caryophyllene on acid aluminosilicate catalysts. // *Helv.Chim.Acta.* -2001. - V.84. -P.3477-3487.
- <sup>11</sup> V.V. Fomenko, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, I.V. Sorokina, M.P. Dolgikh, T.G. Tolstikova, V.A. Barkhash Alkylation of Phenols by Caryophyllene on Acid Aluminosilicate Catalysts. // *Catalysis of organic reactions* ed. Dennis G. Morrell. NY-Basel: Marcel Dekker, Inc.-2002. -P.673-676.
- <sup>12</sup> V.V. Fomenko, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, V.A. Barkhash. Synthesis of optically active tricyclic ethers by reactions of (-)- $\beta$ -pinene with phenols in organized media. // *Helv.Chim.Acta.* -2002. -V.85. -P.2358-2363.

Формат бумаги 60\*84 1/16. Объем 1.5 печ.л.  
Тираж 110 экз.

---

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института  
органической химии СО РАН им. Н.Н. Ворожцова  
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9

2003-A

13938

# 13938