

На правах рукописи

Федорова



ФЕДОРОВА ИРИНА ВИТАЛЬЕВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
АЛКИЛИРОВАНИЯ ФЕНОЛОВ
ТЕРПЕНОИДАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

15 ОКТ 2009

Пермь – 2009

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН.

Научный руководитель: доцент, кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
Чукичева Ирина Юрьевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Глушков Владимир Александрович
Институт технической химии Уральского Отделения РАН

доктор химических наук
Филякова Вера Ивановна
Институт органического синтеза
имени И.Я. Постовского г. Екатеринбург

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук Институт
органической химии Уфимского научного центра РАН

Защита состоится 23 октября 2009 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 004.016.01 в Институте технической химии Уральского Отделения РАН по адресу: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института технической химии УрО РАН.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3, Институт технической химии УрО РАН.
Диссертационный совет Д 004.016.01.
Факс: (342) 237-82-62, e-mail: cheminst@mpm.ru

Автореферат разослан 23 сентября 2009 г.

Автореферат размещен на сайте Института технической химии УрО <http://itich.perm.ru/>
21 сентября 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Горбунов А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одним из самых важных путей использования фенолов является производство антиоксидантов. В настоящее время в мире сложился устойчивый рынок различных по значению и химической структуре антиоксидантов, в котором фенольные антиоксиданты занимают определенную нишу. Благодаря своей малой токсичности они находят применение, прежде всего в материалах, контактирующих с человеком, в производстве медицинского оборудования, пищевых упаковок, детских игрушек, а также в продуктах питания и кормах, однако их возможности востребованы не полностью.

Повышенная полярность фенолов облегчает их сорбцию на самых разнообразных полярных средах, в том числе и на тканях биологического происхождения. Препараты антиоксидантного типа действия составляют новую фармакологическую группу лекарственных средств, обладающих разнообразным спектром биологической активности. Установлена высокая эффективность их в медицинской практике. Среди различных синтетических антиоксидантов большое внимание привлекают замещенные фенолы. Известно, что разнообразной биологической активностью обладают соединения, которые формально можно представить как продукты С-алкилирования ароматических соединений терпенами, которые условно называют арилзамещенными терпенами. Представители этого класса найдены в природных источниках. Синтез аналогов природных соединений с выявленной физиологической активностью и веществ с новой структурой представляет определенный интерес.

Алкилароматические соединения являются результатом алкилирования – одной из ключевых реакций органического синтеза. Изучение закономерностей алкилирования фенолов терпеноидами, которые отличаются склонностью к различным скелетным перегруппировкам, является актуальным.

Цель работы. Изучение реакции алкилирования фенолов терпеноидами в присутствии различных катализаторов.

Научная новизна полученных результатов.

Определены оптимальные условия алкилирования *n*-крезола камфеном для получения терпенофенолов с различным строением терпенового заместителя. При использовании глины KSF и Фибана К-1 для алкилирования *n*-крезола камфеном выделен ранее не описанный продукт – 2,2,3-триметил-5-(5-метил-2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенил)бицикло[2.2.1]гептан.

Впервые проведено алкилирование двухатомных фенолов (пирокатехина и резорцина) камфеном в присутствии фенолята алюминия и изопропилата алюминия. Показано, что направление реакции по пути С- и О-алкилирования значительно зависит от соотношения исходных компонентов.

Предложен метод алкилирования фенолов терпеновыми спиртами с использованием органоалюминиевых соединений, заключающийся в том, что реакция проходит в координационной сфере алюминия, причем определяющую роль играет структура алкилирующего агента. Состав продуктов алкилирования зависит от температурного режима реакции.

Практическая значимость полученных результатов. Определена антиоксидантная активность синтезированных терпенофенолов и перспективность их использования в качестве антиокислителей и стабилизаторов различного назначения.

Совместно с Ангарским заводом полимеров проведены исследования 3-изоборнилпирокатехина в качестве ингибитора полимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза – пироконденсатов – в сравнении с 4-трет-бутилпирокатехином. Показано, что 3-изоборнилпирокатехин проявляет значительно более высокие ингибирующие свойства.

Синтезированные терпенофенолы являются перспективными соединениями для создания лекарственных препаратов. По данным исследований, проведенных в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» моно- и диалкилированный резорцин с изоборнильным заместителем и *орто*-геранилфенол проявляют антиоксидантные, адаптогенные и антитоксические свойства.

Апробация диссертационной работы. Результаты диссертационной работы представлены на III, IV и V Всероссийских конференциях «Химия и технология растительных веществ» (Саратов, 2004 г.; Сыктывкар, 2006 г.; Уфа, 2008 г.), VIII, IX, XI Молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Казань, 2005 г.; Москва, 2006 г.; Екатеринбург, 2008 г.), V Всероссийском научном семинаре и молодежной научной школе «Химия и медицина» (Уфа, 2005 г.), II и III Международных конференциях «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2006 и 2008 гг.), VII Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2006 г.), I Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере» (Сыктывкар, 2008 г.), XIII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2008 г.), Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (Санкт-Петербург, 2008), Всероссийской конференции «Химия природных соединений и органический синтез» (Сыктывкар, 2009).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, 2 патента и 20 тезисов докладов на научных конференциях.

Работа выполнена в соответствии с планами Института химии Коми НЦ УрО РАН как раздел комплексной темы лаборатории органического синтеза и химии природных соединений «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез хиральных функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов для получения новых материалов и физиологически активных веществ» № гос. рег. 0120.0 604259 и «Органический синтез новых веществ и материалов; получение физиологически активных веществ на основе функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов; асимметрический синтез. Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья» № гос. рег. 01.2.00950779. Работа

поддержана грантами Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации: «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов» (НШ-1206.2006.3; НШ-4028.2008.3) и грантами РФФИ № 06-03-08168 «Разработка каталитических путей синтеза терпенофенольных антиоксидантов», № 07-03-01132 «Спектральное и химическое изучение алкилирования фенолов линейными и циклическими терпеноидами и получение оптически активных производных».

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 140 наименований. Работа изложена на 135 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Как известно, в промышленности алкилфенолы обычно получают алкилированием фенолов. В качестве алкилирующих агентов наиболее часто используют олефины. Олефины легко алкилируют фенол и его гомологи в жидкой или газовой фазах в присутствии катализаторов, которыми обычно служат минеральные или органические кислоты, галогениды металлов, катионообменные смолы, алюмосиликаты и другие соединения кислого характера. Условия алкилирования, как и состав продуктов реакции, определяются структурой исходных фенолов и олефинов, а также особенностями применяемых катализаторов.

Селективность реакции алкилирования на кислотных катализаторах связана с соответствующим подбором условий процесса и катализатора. Соединения алюминия широко применяются в качестве катализаторов различных органических реакций: структурной изомеризации, крекинга, дегидрирования углеводородов, перемещения двойных связей С=С, алкилирования ароматических соединений и др. Высокой селективностью *орто*-алкилирования фенолов обладают некоторые алюмоорганические гомогенные катализаторы, среди которых одним из наиболее активных является фенолят алюминия.

Использование терпеновых соединений, отличающихся необычайной склонностью к различным скелетным перегруппировкам, вносит большое своеобразие в реакции алкилирования и выделяет терпенофенолы из общего класса алкилфенолов. Состав продуктов алкилирования фенолов камфеном очень сложен вследствие широких возможностей проявления различных видов изомерии.

Алкилирование *n*-крезола камфеном в присутствии кислотных катализаторов.

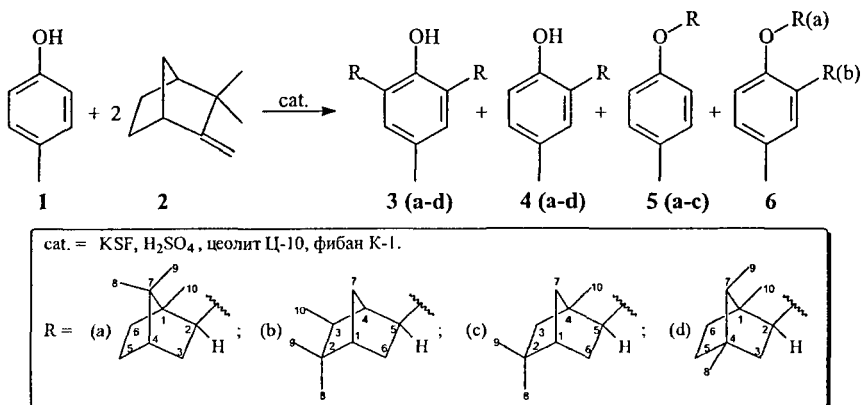
Ранее было установлено, что *n*-крезол, имеющий два изоборнильных фрагмента в *орто*-положении по отношению к гидроксильной группе, обладает рядом практически полезных свойств. Для этого соединения выявлен широкий спектр фармакологической активности, включающей антиоксидантную, гемореологическую, агитромбоцитарную, агитромбогенную активности и увеличение мозгового кровотока.

В лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми НЦ УрО был разработан селективный метод алкилирования *n*-крезола камфеном в присутствии крезольата алюминия. Установлено, что реакция проходит с высокой конверсией (95%) и селективностью – с выходом до 84 % образуется 2,6-диизоборнил-4-метилфенол.

Однако для органоалюминиевых катализаторов есть свои недостатки – гомогенность реакционной среды, что приводит к дополнительной стадии процесса – обработке реакционной смеси и требует использования дополнительных реагентов; а также невозможность регенерировать катализатор. Для разработки технологического метода синтеза проведен цикл исследований по изучению различных катализаторов гетерогенного характера для получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола.

В качестве катализаторов для алкилирования *n*-крезола (1) камфеном (2) исследовали: монтмориллонит KSF, цеолит Ц-10, фибан К-1 и серную кислоту (схема 1).

Схема 1



Из экспериментальных данных (табл. 1) видно, что алкилирование *n*-крезола (1) камфеном (2) в присутствии глины KSF проходит с хорошей конверсией (98–100 %). Однако селективность данного катализатора недостаточно высока. При 40 °С происходит образование эфиров 5(а-с) с различным строением терпенового заместителя с суммарным выходом до 64% и образуется моноизоборнил-4-метилфенол 4(а) с выходом до 35%, при полном отсутствии диалкилированных продуктов (3). Изоборнильное (а), изокамфильное (б) и изофенхильное (с) строение алкильного заместителя подтверждается идентичностью сигналов терпеновых атомов углерода полученного соединения и терпенофенолов, полученных ранее. При 70 °С в качестве основного продукта образуется ранее не описанное соединение (6) с выходом 47 %. По соотношению интегральных интенсивностей сигналов протонов ароматического ядра и терпенового заместителя установили, что соединение (6)

содержит в своей структуре два терпеновых фрагмента. В спектре ПМР соединения (6) при 3.12 м.д. присутствует триплет характерный для протона Н-2 терпенового заместителя изокамфильного строения связанного с ароматическим кольцом. Кроме того, в спектре ЯМР ¹³С соединения (6) наблюдается сигнал атома углерода изоборнильного заместителя, связанного с атомом кислорода при 84.41 м.д.

Таблица 1

Условия и продукты алкилирования *n*-крезола камфеном в присутствии кислотных катализаторов

Условия реакции	Конверсия <i>n</i> -крезола, %	Выходы продуктов, %												
		3			4				5			6	*	
		(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	4(c)	4(d)	(a)	(b)	(c)			
KSF														
40 °С, 7 ч	99	-	-	-	-	35	-	-	-	23	30	11	-	-
70 °С, 3 ч	98	5	10	6	-	-	2	-	-	4	1	-	47	17
100 °С, 1,5 ч	100	8	25	-	-	6	44	-	-	1	-	-	-	15
Цеолит Ц-10														
20 °С, 24 ч	96	-	-	-	-	6	5	3	-	71	3	1	-	10
100 °С, 1 ч	98	4	6	-	-	9	1	-	-	46	18	-	-	14
H₂SO₄														
100 °С, 1 ч	70	-	7	12	-	2	4	-	-	60	13	-	-	-
140 °С, 3,5 ч	100	9	35	7	13	16	1	-	1	2	-	-	-	16
160 °С, 1 ч	98	4	38	11	-	11	8	-	-	21	3	-	-	4
Фибан К-1														
100 °С, 4 ч	92	-	8	8	-	13	18	-	12	-	-	-	36	5

* - продукты осмоления

Установлено, что при повышении температуры до 100 °С происходит образование преимущественно моноалкилированного *n*-крезола 4(b) с изокамфильным терпеновым заместителем с выходом до 44 % и увеличение выхода дизамещенных продуктов (3) до 33 % (суммарный выход).

Проведено алкилирование *n*-крезола (1) камфеном (2) в присутствии цеолита Ц-10. Использование этого катализатора приводит в основном к образованию продуктов О-алкилирования независимо от температурного режима. При 20 °С в качестве основного продукта образуется фенилизоборниловый эфир 5(a) с выходом до 71 %, при полном отсутствии диалкилированных продуктов (3). При 100 °С происходит образование почти в равных количествах диалкилированных и моноалкилированных *n*-крезолов 3(a-b), 4(a-b), но основное количество составляют эфиры 5(a) и 5(b) с выходом 46 % и 18 % соответственно.

Алкилирование *n*-крезола (1) камфеном (2) в присутствии H₂SO₄ (10 масс. % от

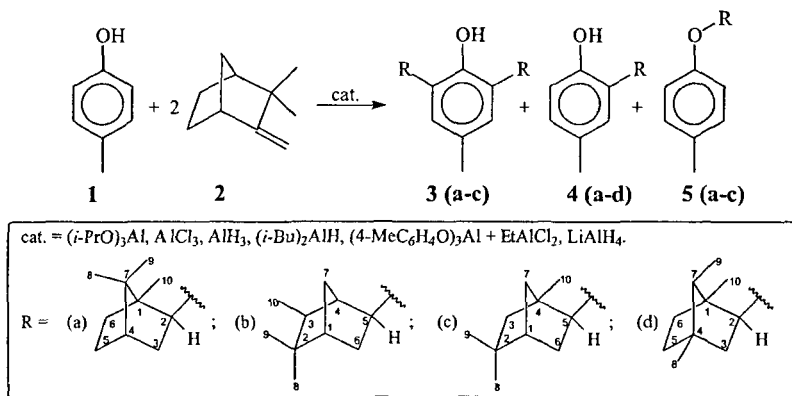
исходного *n*-крезола) проходит с хорошей конверсией 70–100 %, но низкой селективностью. При 100 °С в качестве основного продукта образуется фенил-изоборнилловый эфир **5(a)** с выходом до 60 %. Суммарный выход диалкилированных фенолов (**3**) составляет 19 %. При повышении температуры реакционной среды до 140–160 °С происходит увеличение общего выхода диалкилированных продуктов **3(a-d)** до 64 %, причем основным является диалкилированный *n*-крезол с изокамфильным заместителем **3(b)**. Отличием данной реакции при 140 °С является образование диалкилированного продукта **3(d)** с необычным расположением метильных групп в алициклическом остове.

Алкилирование *n*-крезола (**1**) камфеном (**2**) в присутствии фибана К-1 (10 масс. % от исходного *n*-крезола) проводили при 100 °С. В качестве основного продукта образуется соединение (**6**) с выходом 36 % и *n*-крезола с изоборнильным **4(a)**, изокамфильным **4(b)** и 1.4.7.-анти-триметилбицикло[2.2.1.]гептильным **4(d)** строением терпенового фрагмента в *орто*-положении с суммарным выходом 43 %. Фенолы, содержащие два терпеновых фрагмента, выделены с суммарным выходом 16 %.

Алкилирование *n*-крезола камфеном в присутствии алюминийсодержащих катализаторов.

Исследовано алкилирование *n*-крезола (**1**) камфеном (**2**) с использованием различных алюминийсодержащих соединений таких как $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, AlH_3 , AlCl_3 , $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, EtAlCl_2 , LiAlH_4 (схема 2). Из литературных данных известно, что алюминийсодержащие соединения легко взаимодействуют с фенолом и приводят к смешанным феноксидам алюминия.

Схема 2



Было показано, что изопропилат алюминия является наиболее селективным катализатором для получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола.

В продуктах конденсации *n*-крезола (**1**) и камфена (**2**) в присутствии изопропилата алюминия содержится до 70 % диалкилированных продуктов (табл. 2).

Основным из которых является 2,6-диизоборнил-4-метилфенол 3(a), который был выделен с выходом 52 %. Выход 2-изоборнил-4-метилфенола 4(a) составляет 26 %. Изоборнильное строение терпеновых заместителей в соединении 3(a) было подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

Таблица 2

Условия и продукты алкилирования *л*-крезола камфеном в присутствии алюминийсодержащих катализаторов

Условия реакции	Конверсия <i>л</i> -крезола, %	Продукты реакции, %										
		3			4				5			*
		(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)	(d)	(a)	(b)	(c)	
(<i>i</i>-PrO)₃Al												
180 °C, 7 ч	99	52	10	7	26	3	-	-	-	-	-	-
AlCl₃												
150 °C, 15 ч	99	29	26	18	11	12	4	-	-	-	-	-
AlH₃												
140 °C, 6 ч	91	5	-	-	40	4	-	-	51	-	-	-
(<i>i</i>-Bu)₂AlH												
100 °C, 12 ч	100	-	-	-	44	2	4	-	42	3	3	-
(4-McPhO)₃Al + EtAlCl₂												
150 °C, 3 ч, (EtAlCl ₂ -0.2%)	98	28	10	6	15	10	-	5	1	-	-	16
150 °C, 3 ч, (EtAlCl ₂ -1%)	92	18	5	-	24	3	-	1	25	-	-	26

* - продукты осмоления

Хлорид алюминия AlCl₃ не является селективным катализатором для данной реакции. Образуется смесь моно- (4) и диалкилированных (3) продуктов с изоборнильным (a), изокамфильным (b) и изофенхильным (c) заместителем.

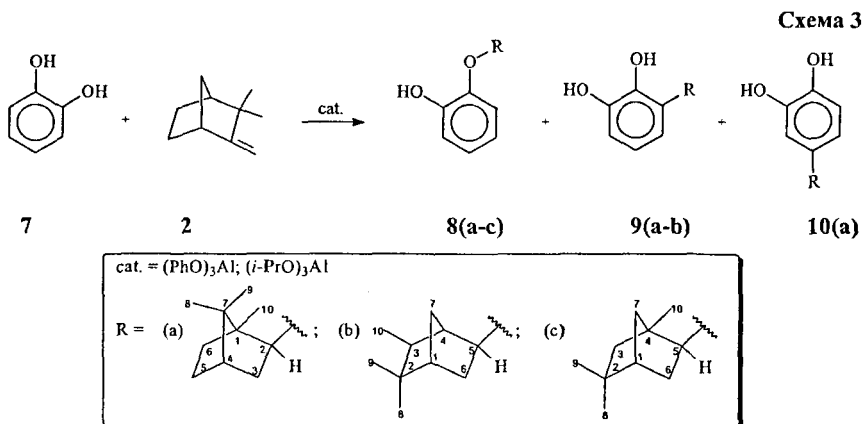
Использование гидридов алюминия AlH₃ и (*i*-Bu)₂AlH в качестве катализатора приводит к образованию фенилизоборнилового эфира 5(a) и 2-изоборнил-4-метилфенола 4(a).

Следует отметить, что при добавлении к крезолату алюминия в качестве сокатализатора этилдиалоралюминия при 150 °C селективность процесса падает и образуются продукты *O*- и *C*-алкилирования с различным строением терпенового заместителя. Для этой реакции отмечено образование значительных количеств продуктов осмоления.

Таким образом, крезолат алюминия и изопропилат алюминия являются селективными катализаторами для целевого получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола. Однако остальные изученные катализаторы позволяют селективно получать терпенофенолы с определенным типом терпенового заместителя.

Алкилирование дигидроксибензолов камфеном в присутствии фенолята алюминия и изопропилата алюминия.

Пространственно-затрудненные двухатомные фенолы, содержащие в *орто*-положении к гидроксигруппе объемистые алкильные радикалы, представляют несомненный интерес в качестве антиоксидантов и ингибиторов коррозии металлов, полупродуктов для синтеза лекарственных препаратов и сельскохозяйственных химикатов.



В настоящей работе изучено алкилирование пирокатехина (7) и резорцина (11) камфеном (2) в присутствии органоалюминиевых соединений – фенолята $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и изопропилата алюминия $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ (схема 3 и 4, табл. 3 и 4).

Таблица 3

Условия и продукты алкилирования пирокатехина камфеном

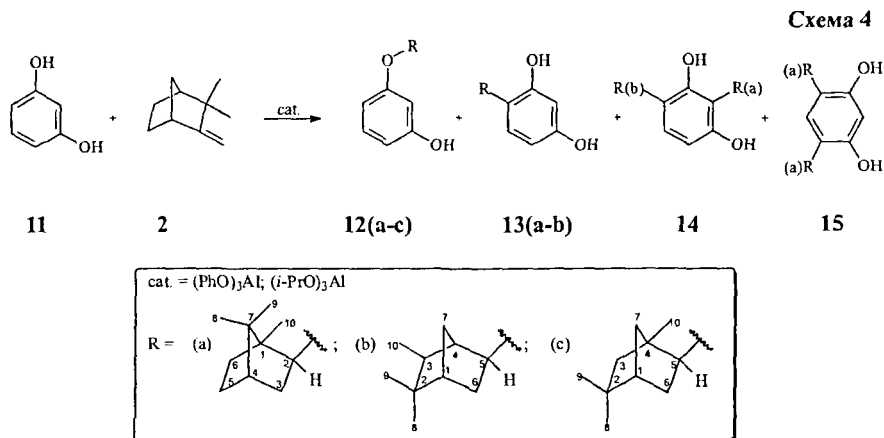
Соотношение пирокатехин: камфен: катализатор	Катали- затор	Условия реакции	Конвер- сия, %	Продукты реакции, %				
				8 (a)	8 (b-c)	9 (a)	9 (b)	10 (a)
1:1:0.1	$(\text{PhO})_3\text{Al}$	160-170 °C, 12 ч	98	68	12	19	1	-
		200 °C, 13 ч	99	-	3	32	25	17
	$(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	160-170 °C, 8 ч	95	62	13	14	5	5
		200 °C, 9 ч	98	-	13	37	20	31
1:2:0.1	$(\text{PhO})_3\text{Al}$	160-170 °C, 13 ч	98	76	8	13	3	-
	$(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	160-170 °C, 13 ч	96	72	11	12	4	-
2:1:0.1	$(\text{PhO})_3\text{Al}$	160-170 °C, 6 ч	99	56	2	24	14	4
	$(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	160-170 °C, 6 ч	98	12	-	50	22	16

Фенолят алюминия использовали как источник алюминия для получения *in situ* смешанных феноксидов алюминия, действующих в качестве катализаторов.

В результате взаимодействия пирокатехина (7) с камфеном (2) образуются продукты О- и С-алкилирования. Алкилирование при температуре 160-170 °С независимо от используемого катализатора приводит к образованию в качестве основного продукта моноэфира пирокатехина с изоборнильным строением терпенового заместителя 8(a) (табл. 3).

Нагрев реакционной смеси до 200 °С также, независимо от используемого катализатора, приводит к продуктам С-алкилирования. При соотношении исходных реагентов пирокатехин:камфен – 2:1 в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ проходит С-алкилирование с образованием *орто*- и *пара*-алкилированных фенолов с изоборнильным и изокамфильным терпеновым заместителем. Помимо описанных выше продуктов алкилирования пирокатехина образуется смесь изокамфильного и изофенхильного моноэфиров 8(b-c).

При взаимодействии другого дигидроксибензола – резорцина выявлена интересная особенность реакции. В результате алкилирования резорцина (11) камфеном (2) наблюдается образование смеси моноэфиров 12(a-c), основным из которых является эфир с изофенхильным строением терпенового заместителя 12(c) (схема 4, табл. 4). При исследовании алкилирования других двухатомных фенолов изофенхильные эфиры были выделены в качестве побочных продуктов.



Вследствие согласованного ориентирующего эффекта гидроксигрупп резорцина реакция проходит значительно быстрее, чем в случае пирокатехина и характеризуется более сложным изомерным составом и достаточно высоким выходом дизамещенного резорцина (15) независимо от соотношения реагентов. Кроме того, был выделен диалкилированный резорцин (14) в молекуле которого присутствуют одновременно

изоборнильный и изокамфильный заместители.

По соотношению интегральных интенсивностей сигналов протонов ароматического ядра и терпенового заместителя в спектре ПМР установили, что соединения (14) и (15) содержат в своей структуре два терпеновых фрагмента. В спектре ПМР диалкилированного фенола (14) присутствует триплет при 2.91 м.д. характерный для протона изоборнильного терпенового заместителя связанного с ароматическим кольцом и мультиплет в при 3.05 м.д. соответствующий протону изокамфильного терпенового заместителя. В спектре ЯМР ^{13}C соединения (14) наблюдаются сигналы терпеновых атомов углерода характерные для изоборнильного и изокамфильного заместителя. В спектре ПМР соединения (15) присутствует триплет при 2.99 м.д. характерный для протона изоборнильного заместителя связанного с ароматическим кольцом.

Таблица 4

Условия и продукты алкилирования резорцина камфеном

Соотношение резорцин: камфен: катализатор	Катализатор	Условия реакции	Конверсия, %	Продукты реакции, %				
				12 (a-c)	13		14	15
					(a)	(b)		
1:1:0.1	(PhO) ₃ Al	160-170 °C, 8 ч	90	9	30	5	19	37
	(i-PrO) ₃ Al	160-170 °C, 8 ч	90	15	26	2	6	49
1:2:0.1	(PhO) ₃ Al	160 °C, 5 ч	100	14	3	2	17	64
	(i-PrO) ₃ Al	160 °C, 5 ч	100	7	5	3	36	49
2:1:0.1	(PhO) ₃ Al	160-170 °C, 9 ч	97	17	-	-	25	50

Алкилирование фенола гераниолом и цитронеллолом в присутствии фенолята алюминия и изопропилата алюминия.

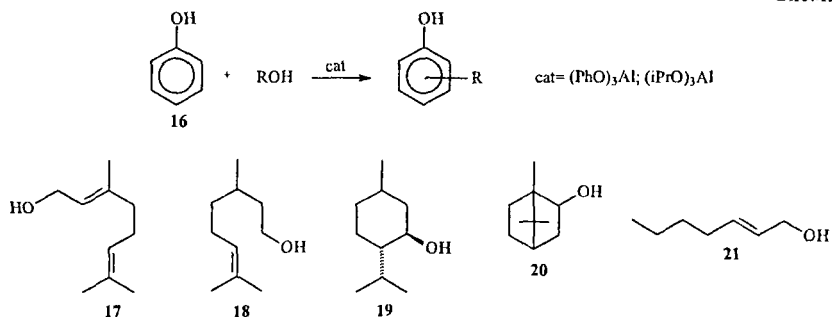
В результате проведенных исследований определены некоторые закономерности алкилирования фенола с использованием каталитических и реагентных количеств органоалюминиевых соединений

Выбор данного подхода обусловлен несколькими обстоятельствами. Терпеновые алифатические спирты являются составной частью компонентов растительных тканей и могут быть выделены из них в значительных количествах. Продукты алкилирования – аналоги природных терпенофенов, нередко обладают физиологически активными свойствами.

Алкилирование фенола терпеновыми спиртами представляет интерес для изучения закономерностей протекания реакции в зависимости от структуры спирта – степени его насыщенности и характера двойной связи. Проведено алкилирование

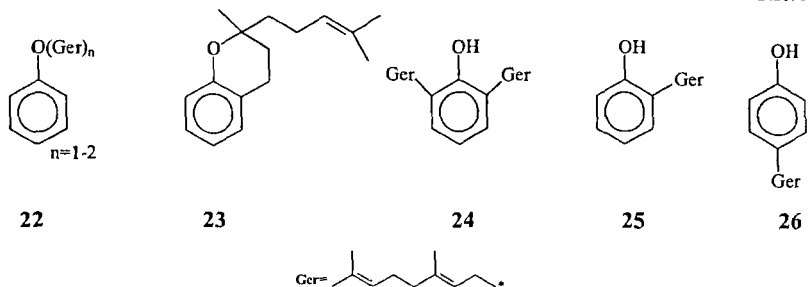
фенола (16) гераниолом (17), цитронеллолом (18), ментолом (19), борнеолом (20) и *транс*-2-гептенолом (21) в присутствии органоалюминиевых соединений – фенолята алюминия и изопропилата алюминия (схема 5):

Схема 5



Алкилирование фенола (16) гераниолом (17) изучено в условиях реагентного и каталитического способов реакции. При алкировании фенола гераниолом реагентным способом в присутствии фенолята алюминия и изопропилата алюминия был получен набор продуктов алкилирования (22-27) (схема 6).

Схема 6



Следует отметить зависимость выхода и состава продуктов реакции от температуры реакционной среды (табл. 5). При проведении реакции реагентным способом в присутствии (PhO)₃Al конверсия составляет 97-100 %. Основным продуктом алкилирования при температуре 140 °С является дигеранилфенол (24), а при температуре 120 °С – эфир хроманового типа (23).

В присутствии (i-PrO)₃Al при 120 °С основным продуктом является *орто*-геранилфенол (25), при 140 °С – дигеранилфенол (24).

Подтверждением образования циклического эфира (23) является сигнал четвертичного атома углерода при 75.92 м.д. в спектре ЯМР ¹³С. В спектре ПМР сигналы атомов водорода СН₂-СН₂ групп хроманового кольца наблюдаются при 6.89 -6.97 м.д.

Таблица 5

Условия реакции алкилирования фенола гераниолом (реагентный способ)

Катализатор	Условия реакции	Конверсия, %	Продукты реакции, %					
			22	23	24	25	26	*
(PhO) ₃ Al	140 °С, 4 ч	100	7		57	-	6	22
	120 °С, 4 ч	100	-	58	25	-	-	16
	80 °С, 3 ч бензол	97	2	17	-	41	12	24
(i-PrO) ₃ Al	140 °С, 4 ч	100	-	-	63	10	6	20
	120 °С, 4 ч	100	-	2	2	67	5	15
	80 °С, 3 ч бензол	Реакция не прошла						

* - трудноразделимая смесь продуктов полимеризации

Установлено, что в условиях каталитического способа, реакция проходит при температуре не ниже 160 °С и основное направление реакции – С-алкилирование с образованием *орто*-геранилфенола (25) с выходом до 50 % (табл. 6). Следует отметить, что использование каталитических количеств соединений алюминия не приводит к образованию эфиров хроманового типа (23), выход простого эфира (22) значительно больше, чем в реагентном способе и образуются сравнительно небольшие количества 2,6-дигеранилфенола (24). Также в этом случае получены 15-36 % неидентифицированных продуктов полимеризации исходного гераниола.

Таблица 6

Условия и продукты алкилирования фенола гераниолом (каталитический способ)

Катализатор	Условия реакции	Конверсия, %	Продукты реакции, %				
			22	24	25	26	*
(PhO) ₃ Al	160 °С, 8 ч	100	7	3	50	11	23
(PhO) ₃ Al	160 °С, 8 ч	100	17	-	42	5	36
(i-PrO) ₃ Al	160 °С, 4 ч	97	7	13	41	10	15

* - трудноразделимая смесь продуктов полимеризации

Установлено, что цитронеллол в присутствии фенолята алюминия и изопропилата алюминия не вступает в реакцию алкилирования. Это можно объяснить тем, что цитронеллол – первичный насыщенный спирт, для которого характерна более низкая ионизация и поэтому ОН-группа более прочно связана с алифатической цепью.

Двойная связь цитронеллола в этих условиях не образует карбкатион и не вступает в реакцию алкилирования.

Алкилирование фенола *транс*-2-гептенолом в присутствии фенолята алюминия и изопропилата алюминия.

В работе изучено алкилирование фенола (16) *транс*-2-гептенолом (21) в присутствии реагентных и каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$. В результате взаимодействия получен набор продуктов реакции (27-32) (схема 7).

Из представленных в таблице 7 результатов видно, что конверсия фенола составила 90-100 %. При 120 °С независимо от используемого катализатора в качестве основного продукта выделен *орто*-алкилированный фенол (28) с выходом до 43 %.

Схема 7

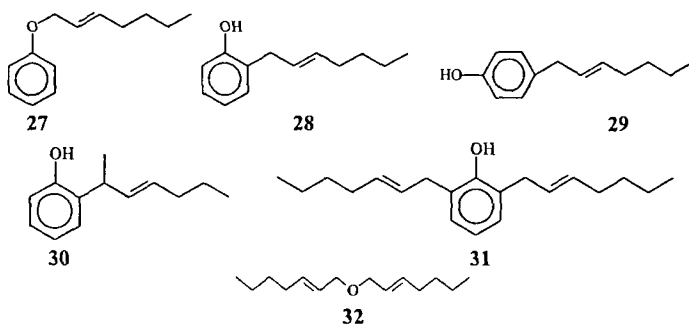


Таблица 7

Условия и продукты алкилирования фенола *транс*-2-гептенолом

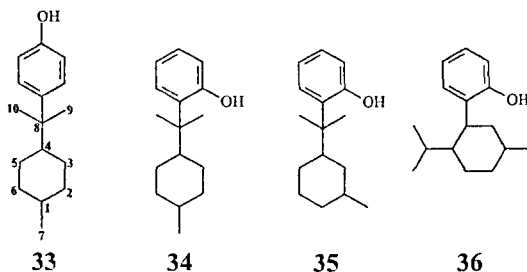
Соотноше- ние фенол: спирт: кат-р	Ката- лизатор	Условия реакции	Конверсия <i>п</i> -крезола %	Продукты реакции, %					
				27	28	29	30	31	32
1:1:1	$(\text{PhO})_3\text{Al}$	120 °С, 7 ч	90	15	27	30	16	2	4
	$(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	120 °С, 7 ч	90	4	34	27	3	24	2
	$(\text{PhO})_3\text{Al}$	140 °С, 3 ч	100	2	33	-	23	7	2
	$(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	140 °С, 3 ч	98	-	40	1	1	46	-
1:1:0.1	$(\text{PhO})_3\text{Al}$	160 °С, 24 ч	95	7	32	19	4	2	18
	$(i\text{-PrO})_3\text{Al}$	160 °С, 24 ч	90	5	28	23	9	7	21

Интересной особенностью данной реакции является образование фенола (28) с неразветвленной структурой, хотя теоретически устойчивым является карбокатион с разветвленной структурой. При увеличении температуры реакционной смеси до 140 °С в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ образуется трудноразделимая смесь эфиров до 34 %. Дальнейшее повышение температуры реакции до 160 °С приводит к образованию значительного количества диэфира (32).

Алкилирование фенола ментолом в присутствии фенолята алюминия и изопропилата алюминия.

Алкилирование фенола (16) ментолом (19) проводили в присутствии эквимолярных количеств органоалюминиевого соединения, фенола и ментола. При исследовании продуктов алкилирования были обнаружены некоторые закономерности протекания процесса, которые обусловлены природой алкоксида алюминия, алкилирующего агента и температурой реакционной смеси.

Схема 8



Применение как $(\text{PhO})_3\text{Al}$, так и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ приводит к образованию преимущественно С-алкилированных продуктов (табл. 8 и 9). Однако состав алкилфенолов различается в зависимости от применяемого алкоксида алюминия. В частности, в присутствии фенолята алюминия наблюдается набор продуктов С-алкилирования (33-36) (схема 8).

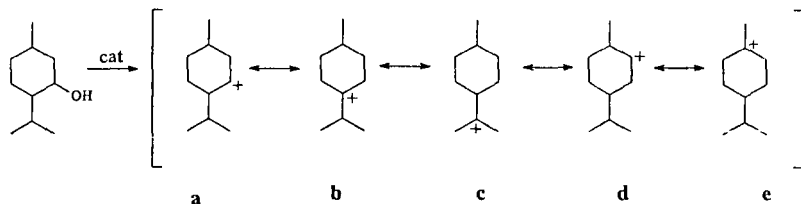
Таблица 8

Условия и продукты алкилирования фенола ментолом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$

Условия реакции	Конверсия ментола %	Продукты реакции, %						
		33	34	35	36	37	38	*
160 °С, 6 ч	92	47	14	10	10	8	8	-
180 °С, 2 ч	100	32	16	1	1	7	36	7
180 °С, 6 ч	100	60	3	4	8	-	19	-

* Трудноразделимая смесь эфиров.

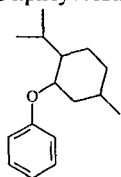
Структурное разнообразие заместителей фенола объясняется тем, что при действии катализатора на моноциклический насыщенный спирт – ментол, возможно образование целого набора карбокатионов:



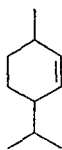
Среди них наиболее устойчивый третичный карбокатион **c**, стабилизированный метилциклогексильной группой. Именно он и взаимодействует с ароматическим ядром, что подтверждается образованием основного продукта (**33**), а также побочных продуктов (**34**) и (**35**). Возможность образования продукта (**35**) вполне объяснима внутримолекулярной перегруппировкой Вагнера-Меервейна в ходе которой происходит 1,2-CH₃ сдвиг из положения C(1) в положение C(2). В результате взаимодействия фенола с карбокатионом **a** образуется соединение (**36**).

Из продуктов акилирования фенола ментолом выделен фенилментоловый эфир (**37**) и смесь 2- и 3-ментенов (**38a, б**), а также трудно разделяемая смесь эфиров.

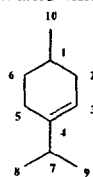
Интересно отметить образование значительного количества *пара*-замещенного фенола (**33**), в присутствии *орто*-ориентирующего фенолята алюминия.



37



38a

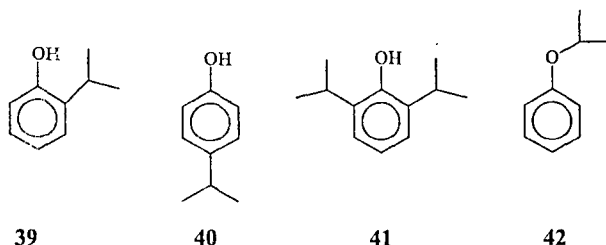


38б

Возможной причиной для объяснения полученного результата являются стерические факторы *n*-ментанового карбокатиона, которые не позволяют протекать реакции в координационной сфере алюминия. Проведение реакции в различных температурных режимах показало, что для алкилирования необходима температура не ниже 160 °С.

Присоединение фенола к *n*-ментановому фрагменту в положение (8) подтверждается данными ЯМР спектроскопии. Так в ПМР спектре соединения (**33**) сигналы ароматических протонов присутствуют в виде АВ-системы при 6.76-7.20 м.д., дублет при 0.84 м.д. характерен для протонов метильной группы C(7) и синглет при 1.24 м.д. соответствует протонам двух метильных групп (C10, C9).

Схема 9



Проведение реакции в присутствии изопрпилата алюминия приводит к алкилированию фенола изопрпильным фрагментом, при полном отсутствии продуктов взаимодействия ментола (19) с фенолом (16) (схема 9). В результате образуются изопрпилфенолы (39-41), а также изопрпилфениловый эфир (42).

Таблица 9

Условия и продукты алкилирования фенола ментолом в присутствии (*i*-PrO)₃Al

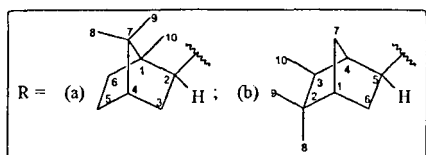
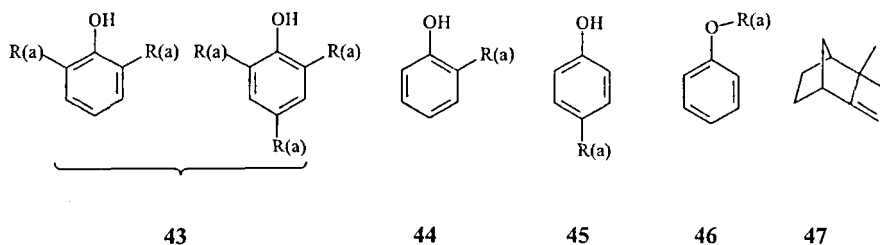
Т, °С	Время, ч	Конверсия фенола %	Продукты реакции, %			
			39	40	41	42
120	15	100	64	23	3	10
160	15	88	37	26	37	-

При 120 °С основным продуктом реакции является *орто*-изопрпилфенол (64 % от суммы продуктов) (табл. 9). Проведение реакции при 160 °С дает смесь соединений, образующихся при термической перегруппировке первоначально образующегося *орто*-замещенного фенола (39). В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений (39-42) отсутствуют сигналы протонов и углеродов терпенового заместителя. Спектры соединений (39-42) соответствуют литературным данным.

Алкилирование фенола борнеолом в присутствии фенолята алюминия и изопрпилата алюминия.

Взаимодействие фенола (16) с борнеолом (20) изучали в условиях реагентного и каталитического способов алкилирования. В результате реакции получена смесь продуктов алкилирования (схема 10). Реакция алкилирования фенола (16) борнеолом (20) в каталитических условиях не проходит (таблица 10).

Схема 10



В условиях реагентного способа необходимым условием взаимодействия является нагрев реакционной смеси до 170-180 °С, в этом случае основными продуктами конденсации фенола (16) с борнеолом (20) как в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$, так и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ являются С-алкилированные фенолы с изоборнилным 44(a) стронием терпенового заместителя в *орто*-положении относительно ОН-группы. Проведение реакции в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ приводит к образованию значительного количества *пара*-замещённого фенола (45), чего не наблюдается при использовании фенолята алюминия. В условиях реагентного алкилирования при 110-120 °С в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ образуется до 12 % фенилзоборниллового эфира (46).

Таблица 10

Условия и продукты алкилирования фенола борнеолом

Соотношение фенол: борнеол: катализатор	Условия реакции	Продукты реакции, %				
		43	44	45	46	47
$(\text{PhO})_3\text{Al}$						
1:1:1	110-120 °С, 9 ч	38	38	-	12	13
	170-180 °С, 7 ч	-	48	-	13	38
1:1:0.1	170-180 °С, 7 ч	Реакция не идет				
$(i\text{-PrO})_3\text{Al}$						
1:1:1	110-120 °С, 9 ч	Реакция не идет				
	170-180 °С, 10 ч	9	44	37	2	13
1:1:0.1	170-180 °С, 15 ч	Реакция не идет				

Особенностью реакции алкилирования фенола борнеолом в присутствии

фенолята алюминия является образование ди- и триалкилированных фенолов (43) с большим выходом (38 %), чем при использовании в качестве катализатора $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$. Структура полученных соединений была установлена методами ИК- и ЯМР спектроскопии и соответствует литературным данным.

Таким образом, при алкилировании фенола терпеновыми спиртами выявлены некоторые закономерности протекания реакции в зависимости от структуры терпенового спирта. Реакция происходит в координационной сфере алюминия, поэтому структура спирта и органоалюминиевого соединения оказывают влияние на состав продуктов алкилирования.

Фармакологическая активность

На базе Кировской государственной медицинской академии проведены экспериментальные исследования адаптогенных (актопротекторных, хладопротекторных) свойств синтезированных терпенофенолов (в виде растворов в инертном масле). В качестве биомodelей использовали лабораторных беспородных мышей и крыс. Определен спектр и диапазон свойств каждого из исследуемых веществ по показателям *in vivo* в отношении неблагоприятных воздействий (острое охлаждение и избыточная физическая нагрузка) на организм экспериментальных животных; определены диапазоны эффективных и токсических доз, обоснованы предположения о специфике фармакологической активности соединений.

На основании проведенных исследований на лабораторных животных и после обработки полученных данных установлено, что исследованные фенолы обладают адаптогенными свойствами, проявления которых *in vivo* различались и зависели от типа тестирующего воздействия. При этом они повышали уровень резистентности организма к неблагоприятным факторам физической (холод) и токсической (CCl_4) природы. Эффекты проявлялись в диапазоне доз 1-10 мг/кг для мышей, 0,5 мг/кг для лабораторных крыс.

Для моноалкилированного резорцина (4-[экзо-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]гепт-2-ил]бензен-1,3-диол) **13(a)** присуще актопротекторное и хладопротекторное действие; сочетание актопротекторного, хладопротекторного, анти-токсического свойств характерно для **13(a)**, *орто*-геранилфенола (**25**) и *пара*-ментилфенола (**33**).

ВЫВОДЫ

1. Для селективного получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола исследованы кислотные и алюминий содержащие катализаторы гомогенного и гетерогенного характера. Установлено, что наиболее селективным катализатором для получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола является фенолят алюминия.
2. Показано, что монтмориллонит KSF является селективным катализатором для синтеза диалкилированного *n*-крезола с изокамфильным строением терпенового заместителя.
3. Выделен ранее не описанный продукт – экзо-1,7,7-триметил-2-(4-метил-2-(экзо-2,2,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-5-ил)феноксид)бицикло[2.2.1]гептан при использовании глины KSF и Фибана К-1 в реакции алкилирования *n*-крезола камфеном.
4. Изучено алкилирование пирокатехина и резорцина камфеном в присутствии фенолята и изопропилата алюминия. Показано, что основным продуктом взаимодействия пирокатехина и камфена является моноэфир с изоборнильным строением терпенового заместителя, при алкилировании резорцина камфеном образуются диалкилированные резорцины симметричного и несимметричного строения.
5. Разработан способ алкилирования фенола бициклическими и аллильными терпеновыми спиртами с использованием каталитических и реагентных количеств органоалюминиевых соединений. Алкилирование алифатическими аллильными спиртами проходит без аллильной изомеризации селективно в *орто*-положение.
6. Установлено, что на состав продуктов реакции алкилирования фенола циклическими терпеновыми спиртами оказывают влияние структура спирта и органоалюминиевого соединения, т.к. реакция проходит в координационной сфере алюминия.
7. Показано, что синтезированные терпенофенолы обладают антиоксидантными свойствами; для 4-[экзо-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]гепт-2-ил]бензен-1,3-диола, 4,6-ди-[экзо-1,7,7-триметилбицикло-[2.2.1]гепт-2-ил]бензен-1,3-диола, 2-[3,7-диметил-окта-2,6-диенил]фенол и 4-(2-(4-метилциклогексил)пропан-2-ил)фенола выявлены адаптогенные и ангиотоксические свойства.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Chukicheva I.Yu., Timusheva I.V., Spirikhin L.V., Kutchin A.V. Alkylation of pyrocatechol and resorcinol by camphene // Chemistry of Natural Compounds. – 2007. – Vol. 43. – No. 3. – P.245-249.
2. Chukicheva I.Yu., Fedorova I.V., Koroleva A.A., Kutchin A.V. Reaction of menthol and phenol in the presence of aluminium alkoxides // Chemistry of Natural Compounds. – 2008. – Vol. 44. – No. 4. – P.450-454.
3. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Способ

- аллилирования фенолов // Патент РФ № 2340592. бюлл. №34 от 10.12.2008.
4. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Способ алкилирования фенолов терпеновыми спиртами // Патент РФ № 2341511. бюлл. №3 от 20.12.2008.
 5. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Пренилирование фенола алифатическими терпеновыми спиртами. // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. №1. 2009. С. 27-33.
 6. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Спирихин Л.В., Кучин А.В. Алкилирование пирокатехина камфеном // Тезисы докладов III Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ». – Саратов. – 2004. – С. 123.
 7. Буравлёв Е.В., Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Кучин А.В. Терпенофенолы и их аминопроизводные – новые перспективные антиоксиданты // Тезисы докладов IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар. – 2006. – С. 44.
 8. Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Каталитический способ синтеза терпенофенольных антиоксидантов // Тезисы докладов IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар. – 2006. – С. 215.
 9. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Спирихин Л.В., Кучин А.В. Алкилирование двухатомных фенолов камфеном в присутствии органоалюминиевых катализаторов. // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар. – 2006. – С. 192.
 10. Буравлёв Е.В., Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Кучин А.В. Синтез и исследование терпенофенолов и их аминопроизводных // Тезисы докладов II Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул». – Минск. – 2006. – PR-151.
 11. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Полусинтетические пренилфенолы // Тезисы докладов II Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул». – Минск. – 2006. – PR 152.
 12. Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Тимушева И.В., Кучин А.В. Синтез и исследование антиоксидантов с изоборнильным заместителем // Тезисы докладов VII Международной конференции «Биоантиоксидант». – Москва. – 2006. – С. 276-277.
 13. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Исследование реакции алкилирования фенолов терпенами // Тезисы докладов IX научной школы-конференции по органической химии. – Москва. – 2006. – С. 401
 14. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Кучин А.В. Разработка каталитических путей синтеза терпенофенолов. // Тезисы докладов Всероссийской конференции лауреатов Международного благотворит. научного фонда им. К.И. Замараева. – Новосибирск. – 2007. – С. 150.
 15. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Синтез аналогов природных антиоксидантов: алкилирование фенолов терпеновыми спиртами. Тезисы докладов VI Всероссийский научный семинар и молодежная научная школа «Химия и медицина». Уфа. – 2007. – С. 254.
 16. Федорова И.В. Получение терпенофенольных антиоксидантов. // Материалы

- докладов I Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере». – Сыктывкар. – 2008. – Том I. – С. 116.
17. Федорова И.В. Синтез аналогов природных терпенофенолов. // Тезисы докладов XIII Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань. – 2008. – С. 218.
 18. Федорова И.В., Чукичева И.Ю., Королева А.А., Кучин А.В. Алкилирование фенола циклическими терпеновыми спиртами в присутствии органоалюминиевых соединений. // Тезисы докладов V Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Уфа. – 2008. – С.302.
 19. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Закономерности реакции алкилирования фенола терпеновыми спиртами. // V Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». – Уфа. – 2008. – С.302
 20. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Использование спиртов с двойной связью в реакциях алкилирования фенола. // Тезисы докладов Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями». – Санкт-Петербург. – 2008. – С.218.
 21. Федорова И.В., Чукичева И.Ю., Королева А.А., Кучин А.В. Особенности алкилирования фенола ментолом и миртенолом в присутствии органоалюминиевых катализаторов. // Тезисы докладов III Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул». – Минск, – 2008. – С.265.
 22. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Антиоксиданты широкого спектра действия на основе полусинтетических терпенофенолов. // Тезисы докладов III Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул». – Минск, – 2008. – С.265.
 23. Федорова И.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Особенности алкилирования фенолов терпеновыми спиртами. // Тезисы докладов XI Молодежной конференции по органической химии посвященной 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского. – Екатеринбург. – 2008. – С.125.
 24. Федорова И.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Алкилирование *n*-крезола камфеном в присутствии алюминий содержащих катализаторов. // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Химия растительных веществ». – Сыктывкар, – 2009. – С.139.
 25. Федорова И.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Алкилирование *n*-крезола камфеном под действием кислотных катализаторов. // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Химия растительных веществ». – Сыктывкар, – 2009. – С.140.

Лицензия № 0047 от 10.01.1999. Заказ № 42. Тираж 110 экз.
Издательство Коми НЦ УрО РАН.
167982, ГСП, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.