

УДК 547.598+548.737

Природные и синтетические терпенофенолы

И. Ю. Чукичева, А. В. Кучин

ИРИНА ЮРЬЕВНА ЧУКИЧЕВА — кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории лесохимии Института химии Коми НЦ УрО РАН. Область научных интересов: органический синтез, терпенофенолы, терпеноиды, алюминийорганические катализаторы.

АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ КУЧИН — доктор химических наук, член-корреспондент РАН, директор Института химии Коми НЦ УрО РАН. Область научных интересов: органический синтез, терпеноиды и их трансформация, окисление, катализ, стереоселективный синтез, биологически активные вещества, металлоорганический синтез.

167982 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48, Институт химии Коми НЦ УрО РАН, факс (8212)43-66-77, E-mail chukicheva-iy@chemi.komisc.ru

Сочетание в молекуле фенола ароматического ядра, обеспечивающего достаточно высокую термическую устойчивость соединения, и оксигруппы, обладающей повышенной по сравнению со спиртовым гидроксилом полярностью и являющейся одним из сильнейших *орто*-, *пара*-ориентирующих заместителей, создает благоприятные условия для разностороннего использования фенольных продуктов.

Полярность фенолов облегчает их сорбцию на самых разнообразных полярных средах, в том числе и на тканях биологического происхождения, обуславливает хорошие адгезионные свойства фенольных смол и т.п. При гомолитическом разрыве связи O—H образуются феноксильные радикалы, которые способны обрывать цепные реакции, благодаря чему многие фенолы являются эффективными ингибиторами цепных реакций [1]. Все это объясняет широкое использование фенолов в производстве лаков, синтетических смол, пластификаторов, поверхностно-активных веществ, стабилизаторов для различных органических материалов, ядохимикатов, антисептиков и других физиологически активных веществ [2, 3].

Многочисленные публикации, посвященные проблемам аутоокислительной деструкции органических материалов, в том числе в живых организмах, приводят к выводу о том, что необходимое условие устойчивости и долговечности любой органической системы, противостоящей неблагоприятным факторам внешней среды, — наличие в ней функционально различных антиоксидантов.

Антиоксиданты широко распространены в растительном и животном мире. Большинство природных антиоксидантов являются фенольными соединениями (функционально замещенные фенолы и полифенолы, флавоноиды, токоферолы, производные оксикоричных кислот и т.д.).

В настоящее время в мире сложился устойчивый рынок различных по назначению и химической структуре антиоксидантов, в котором фенольные антиоксиданты занимают отдельную нишу. Благодаря малой токсичности они находят применение, прежде всего, в материалах медицинского назначения, в производстве пищевых упаковок, детских игрушек, а также в продуктах питания и кормах. Широкое применение в качестве пищевых добавок нашли синтетические замещенные фенолы, обладающие рядом преимуществ с

точки зрения пищевой технологии: высокой эффективностью антиокислительного действия при относительно высокой термической стабильности, низкой токсичности и дешевизне.

Положительный опыт применения антиоксидантов в полимерной, резинотехнической, пищевой, косметической промышленности свидетельствует о широких перспективах использования этих соединений в материалах, контактирующих с человеком [4].

Многие фенолы являются сырьем для получения физиологически активных веществ. Собственно фенол используется в качестве бактерицида и фунгицида. Антисептическая активность замещенных фенолов возрастает при увеличении числа заместителей в молекуле. Интересно, что рост бактерицидности фенолов сопровождается уменьшением их токсичности по отношению к человеку и теплокровным животным.

Двухатомные фенолы представляют значительный интерес, как сырье для синтетических дубителей кожи. Они же являются весьма перспективным сырьем для производства различных модификаторов, используемых для стабилизации пластмасс, резин. Двухатомные фенолы применяются также в анилиноокрасочной, фармацевтической и парфюмерно-косметической промышленности.

В связи с широким применением фенолов представляется важным разрабатывать подходы к синтезу труднодоступных биологически активных фенолов с использованием для их получения новых эффективных катализаторов.

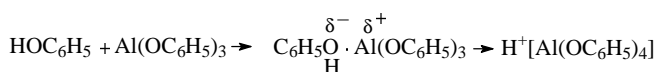
Алкилирование фенолов олефинами

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 кислотного характера. Условия алкилирования, как и состав продуктов реакции, определяются структурой исходных фенолов и олефинов, а также особенностями применяемых катализаторов.

Высокой селективностью *орто*-алкилирования фенолов обладают некоторые алюминийорганические

гомогенные катализаторы, среди которых одним из наиболее активных является фенолят алюминия. Использование соединений алюминия в реакциях алкилирования фенолов посвящено большое число работ. В основном применяют феноксиды алюминия [5, 6], а в качестве олефинов используют изобутиленовые фракции и 2-замещенные алкены [7, 8, 9]. При этом реакции протекают с высокой региоселективностью и хорошим выходом. Для повышения выхода (конверсии) и селективности предлагается использовать неполярный углеводородный растворитель [10]. Иногда к алюминий-содержащим катализаторам добавляют сокатализатор (полигалогенфенолы). Соотношение сокатализатора и алюминиевого катализатора варьирует в пределах (0,5—8) : 1. Фенолят алюминия получают из фенола, подвергающегося алкилированию [11].

Для гомогенных катализаторов факторами, определяющими каталитическую активность и селективность, являются структура лигандов центрального иона Al, наличие определенных атомов или групп атомов, создающих конкурирующие кислотные (бренстедовские или льюисовские) центры (ОН или Hal), заряд иона Al, сродство к электрону и др. Каталитическую активность также определяют: фазовое состояние катализатора и реагентов, температура реакции, взаимное влияние реагентов и катализатора [12, 13]. Кислотность $Al(OC_6H_5)_3$ связана не только с высокой электроотрицательностью кислорода, но и с довольно значительной электроотрицательностью углерода ароматического ядра. Для алюминия характерна координационная ненасыщенность и незанятость акцепторного состояния активных центров, что способствует образованию дополнительной координационной связи. Это имеет определенное значение на первой стадии, когда $Al(OC_6H_5)_3$ проявляет свойства льюисовской кислоты, образуя координационную связь с кислородом фенола:



Подвижность протона H^+ и прочность его связи с остатком $ArO-$ определяют два возможных пути реакции: 1) если H^+ связан слабо, то возможно протонирование олефина, т.е. появление иона карбония, с последующим образованием эфира и его изомеризацией в *орто*-алкилированный фенол; 2) если H^+ связан с комплексом прочно, то реакция идет по пути прямого алкилирования фенола. Для всех катализаторов рассматриваемой реакции весьма существенным является место локализации иона H^+ и энергия его связи с комплексом катализатор—фенол.

Исследовано алкилирование фенолов циклогексенном, октенном-1, стиролом в присутствии фенолятов алюминия (ФА) и алюминиевой соли дифенилдитиофосфорной кислоты (ДТФА) [14—17]. ДТФА проявляет высокую селективность и, в отличие от фенолята алюминия, сохраняет свою активность при длительном хранении [14, 15]. Но при использовании ДТФА при температурах ниже 200 °С выход продуктов реакции не превышает 20%, причем образуется значительное количество эфирных соединений. При повышении температуры до 200 °С выход замещенных фенолов значительно повышается при одновременном возрастании соотношения *о*-/*п*-изомеров. Кроме того,

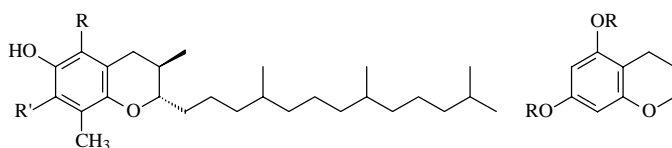
алкилирование фенолов в присутствии ДТФА требует повышенного давления, а при температурах выше 200 °С в алкилате появляются продукты разложения катализатора, вследствие чего предпочтительнее оказалось использование фенолятов алюминия.

При алкилировании фенола циклогексенном в присутствии ФА достаточно высок выход *о,о*-дициклогексилфенолов (27—35%), хотя моноциклогексилфенолы и преобладают; суммарный выход их колеблется в пределах 51—63%, при *орто*-/*пара*-соотношении (5—8) : 1. Образуются незначительные количества (1,5—5%) *о,п*- и *о,м*-дициклогексилфенолов. Были найдены условия [16], при которых достигнут максимальный выход *о,о*-дициклогексилфенола — 65%: соотношение фенол : олефин : катализатор равно 1 : 2 : 0,1, температура 200 °С.

Кроме того, в работе [17] изучено алкилирование *о*-, *п*-, *м*-крезолов стиролом в присутствии крезолятов алюминия. В результате образуется смесь изомерных (α -метилбензил)крезолов, в составе которой преобладают продукты *орто*-алкилирования. Высокая селективность характерна для реакции *о*- и *п*-крезолов со стиролом, выход 2- или 6-(α -метилбензил)крезолов, соответственно, достигает 75%. Наиболее сложным изомерным составом характеризуется реакция *мета*-крезола со стиролом, в результате которой образуется смесь 2-, 6-, 4-(α -метилбензил)-3-метилфенолов. Кроме моноалкилированных крезолов во всех случаях получены дизамещенные фенолы, выход которых в значительной степени определяется молярным соотношением исходных компонентов.

Алкилирование многоатомных фенолов

Фенольные соединения, содержащие в молекуле изопреноидный остаток, представляют интерес в плане изучения их биологической активности, о чем свидетельствует ее широкий спектр для природных терпенофенолов. Хорошо известна Е-витаминная активность токоферолов, выполняющих антиоксидантную функцию в мембранах клеток животных организмов.



Токоферолы

Пираны

К классу растительных фенолов относят пираны (хроманы), характеризующиеся конденсированными структурами, катехины, кумарины, флавоноиды, антоцианы и т.д. Наличие нескольких фенольных функций в молекулах всех природных пирановых соединений делает их антиоксидантами. Это объясняет возрастающий интерес к синтезу таких соединений [19].

Данные об активности «циклических» аналогов токоферола пока немногочисленны, так как мало работ, касающихся синтеза этих соединений [20—22].

Показана возможность алкилирования двухатомных фенолов — гидрохинона и резорцина, а также крезолов, эвгенола, салицилового альдегида аллильным 6-оксолабдановым спиртом **1**, а также сопряженными диенами **2** в присутствии глины асканит-

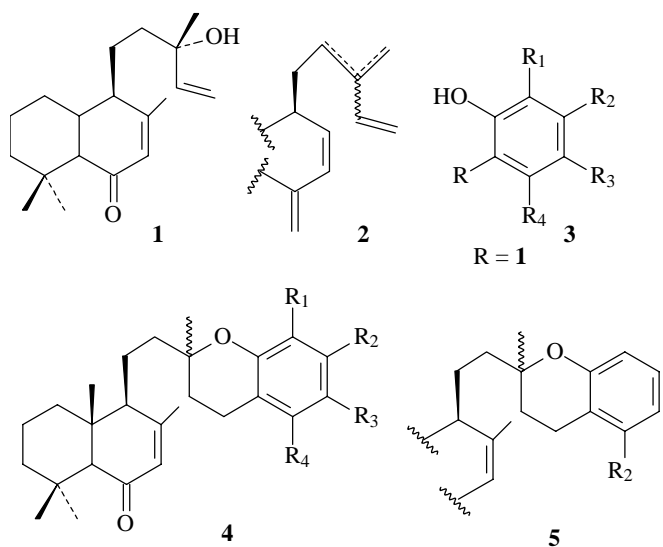
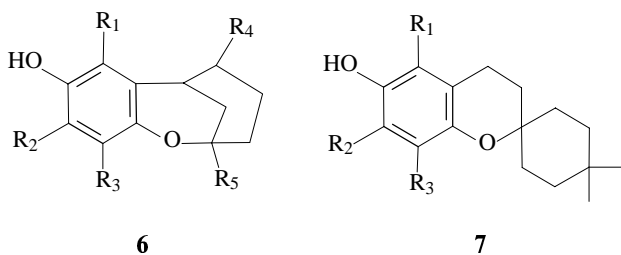


Схема 1

бентонит (схема 1) [23]. Предполагалось одностадийное, т.е. без выделения промежуточных продуктов, получение целевых хромановых производных. В ходе реакции промежуточные *орто*-аддукты замещения в ароматическое ядро **3** циклизуются в хромановые производные (**4** или **5** в зависимости от структуры фенола), содержащие бициклический терпеновый остаток — 2-метил-2-(6-оксо- Δ^7 -тетранорлабдил-12)хроманы.

Изучена кислотнo катализируемая конденсация алкилированных гидрохинонов с линалоолом и мирценом, *d*-лимоненом и α -фелландреном [24]. Конденсация открытоцепных монотерпенов с фенольными соединениями в присутствии кислотных катализаторов (уксусная кислота, хлорид цинка, эфират BF_3) в целом приводит к алкилзамещенным хроманам **6** и **7**:



Но выходы продуктов конденсации незначительны $\approx 5\text{--}30\%$.

При алкилировании фенолов с использованием *d*-лимонена и α -фелландрена выход **6** увеличивается в значительной степени, и продукт сохраняет некоторую оптическую активность.

Для синтеза витамина Е предложен новый Rh(I)-катализатор с высокой региоселективностью и конверсией [25]. Алкилирование различных фенолов 2-замещенными-1,3-диенами (например, мирценом, β -спрингеном) проходит с хемо- и региоселективностью в присутствии солей Rh(I) с выходом до 90%. Наиболее перспективным из фенолов для промышленного синтеза α -токоферола авторы считают триметилгидрохинон.

Кроме того, пространственно-затрудненные двухатомные фенолы, содержащие в *орто*-положениях к

гидроксигруппам объемные алкильные радикалы, представляют несомненный интерес в качестве полупродуктов для синтеза антиоксидантов и ингибиторов коррозии металлов. В работах [26, 27] изучено взаимодействие пирокатехина **8** и резорцина **9** с циклогексеном и стиролом в присутствии ФА.

Выходы продуктов реакции существенно зависят от условий реакции. Для пирокатехина характерно снижение селективности алкилирования, так как пирокатехин по сравнению с фенолом более активно взаимодействует с электрофильными агентами, причем в условиях несогласованной ориентации заместителей. При повышении температуры реакции возрастает содержание термодинамически более устойчивых соединений **11** и **13** (схема 2).

Вследствие согласованного ориентирующего эффекта гидроксигрупп резорцина реакция завершается значительно быстрее, чем в случае пирокатехина, и характеризуется более сложным изомерным составом продуктов реакции. При взаимодействии с циклогексеном выход продукта *O*-алкилирования **17** достаточно высок (до 35%), а выход дициклогексилрезорцинов достигает 12% даже в условиях значительного избытка резорцина по отношению к циклогексену. При алкилировании стиролом изомерный состав значительно меньше зависит от условий реакции, так как во многом определяется стерическими затруднениями, препятствующими вхождению объемного α -метилбензильного радикала между двумя окси-группами резорцина. При избытке резорцина преобладает соединение **15**, максимальный выход которого достигает 79%. Увеличение количества стирола приводит к быстрому возрастанию содержания в продуктах алкилирования соединения **18** (до 60%).

Алкилирование гидрохинона и его производных представлено в патенте [28]. В частности, описано алкилирование 2-метилгидрохинона, 2-*трем*-бутилгидрохинона диизобутиленом в присутствии концентрированной серной кислоты в неполярном (хлороформ) или полярном растворителях (уксусная кислота) или при избытке диизобутилена. Выход алкилированного продукта $\approx 35\%$. Более высокий выход алкилированного гидрохинона описан в патенте [29] при использовании серной кислоты как катализатора в смеси метанола и алифатического углеводорода. Японские исследователи [30] сообщили об алкилировании гидрохинона диизобутиленом при 35 °С в течение 6 ч с использованием в качестве катализатора уксусной, фосфорной и серной кислот с выходом 40% основного продукта алкилирования.

При использовании полистирольной сульфокатионитной смолы сильно кислотного типа (диаметр зерен не более 0,2 мм) ими достигнут 81% выхода алкилгидрохинона. В патенте [31] предложен способ получения диалкилфенолов, в том числе диалкилгидрохинона, в присутствии органической сульфокислоты и серной кислоты в мольном соотношении от 0,3 : 1 до 3 : 1. Предпочтительное соотношение олефин : фенол 4—6 : 1, олефин может содержать 3—30 углеродных атомов. Температура реакции 35—70 °С, кроме того реакционная смесь содержит 10—20% (масс.) воды. В течение короткого времени реакция проходит с выходом до 75—90% и высокой чистотой продуктов (98%), что

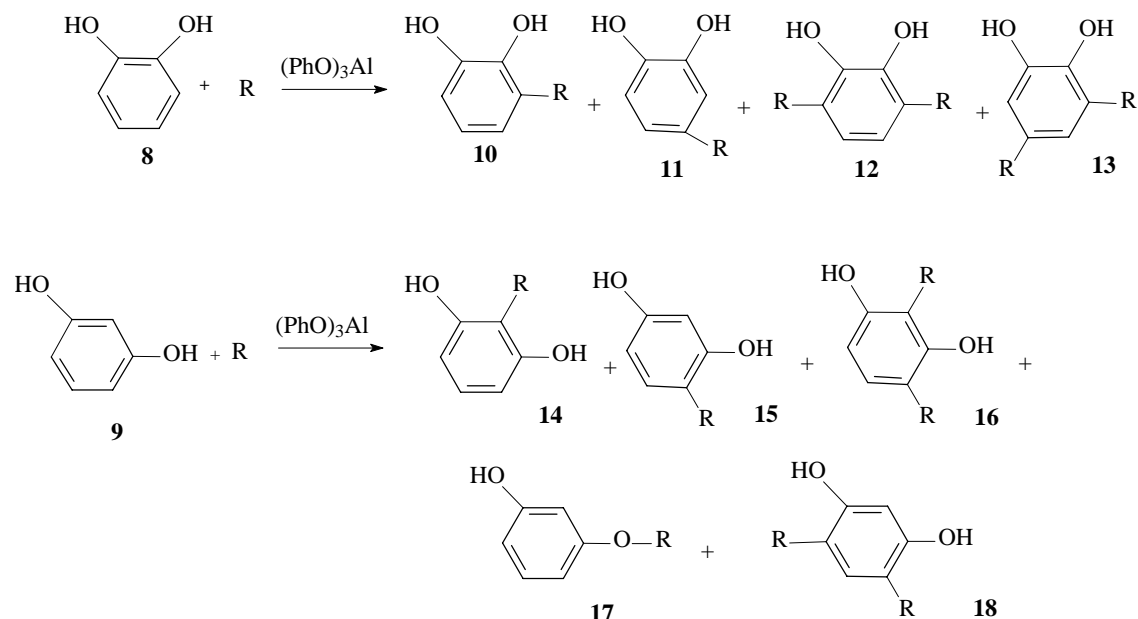
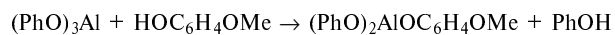


Схема 2

является немаловажным фактором при использовании алкилированных фенолов.

Феноксиды металлов, включая фенолят алюминия, известные как *орто*-ориентирующие катализаторы, мало изучены в реакциях алкилирования двухатомных фенолов и их эфиров. Следует отметить, что использование ФА при алкилировании двухатомных фенолов сопровождается изменением состава самого катализатора, что связано с реакцией обмена феноксидных групп:



Вследствие этого продукты реакции содержат соответствующие алкилфенолы, что является крайне нежелательным.

Применение в качестве катализатора трис(4-метоксифенолята) алюминия не сопровождается появлением в реакционной смеси производных фенола, но он не может быть использован многократно. Имеются данные, что в процессе реакции из ФА образуются феноксидалюмоксаны $(\text{PhO})_2\text{Al}-\text{O}-\text{Al}(\text{PhO})_2$.

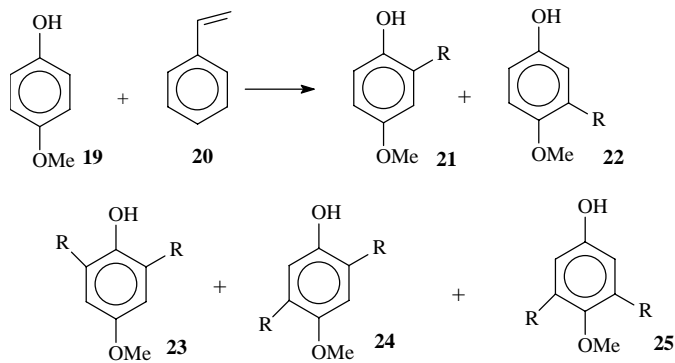
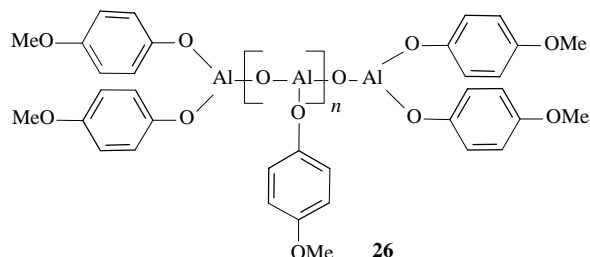


Схема 3

В работе [32] изучены новые олигомерные соединения — (4-метоксифенокси)алюмоксаны различной молекулярной массы в качестве катализаторов алкилирования 4-метоксифенола стиролом (схема 3). Скорость реакции алкилирования высока и полная конверсия стирола при 140 °С завершается за 15–30 мин.

Изменение мольных соотношений реагентов не меняет суммарного содержания соединений **21** и **23** (93–98%), но изменяя мольные соотношения достигают получения как основного продукта либо **21**, либо **23**. Оптимальное количество катализатора — 0,5% (масс.) алюминия в расчете на реагенты (схема 3).

Феноксидалюмоксаны являются активными *орто*-ориентирующими по отношению к гидроксильной группе катализаторами, поэтому основными продуктами этой реакции являются 2- и 2,6-(α -метилбензил)-4-метоксифенола. При прочих равных условиях на изомерный состав алкилата и активность катализатора практически не влияет число атомов алюминия в алюмоксанах **26**:



В работе [33] изучено алкилирование дигидроксибензолов камфеном **27** на широкопористом цеолите Бета. При взаимодействии камфена **27** с пирокатехином **8** в среде хлористого метилена происходит O-алкилирование с образованием соединений **28** и **29** с выходами 30 и 45% соответственно и C-алкилирование с образованием **30** и **31** с выходами 9 и 11% соответственно. Впервые обнаружено совместное C- и O-алкилирование, приводящее к смеси диастереомер-

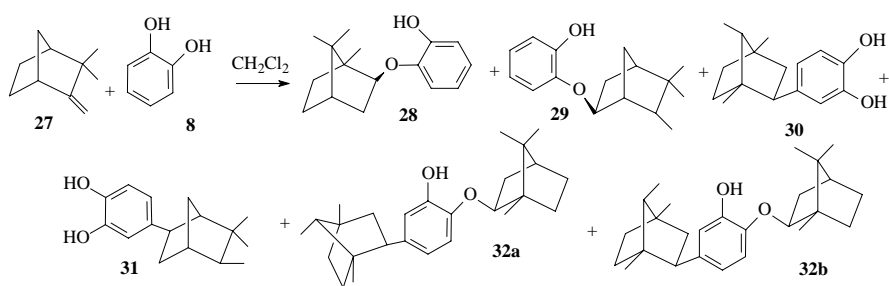


Схема 4

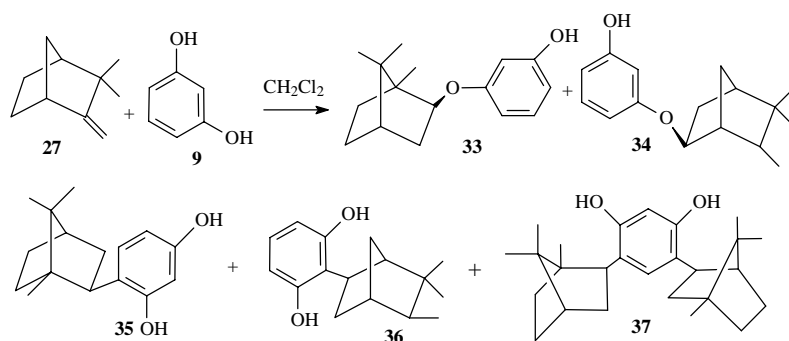


Схема 5

ров фенола **32 а** и **32 б** (соотношение, близкое к 1 : 1) с выходом 5,5% (схема 4).

При взаимодействии камфена **27** с резорцином **9** в среде метилхлорида также были получены как продукт О-алкилирования — (**33**) с выходом 21%, так и продукты С-алкилирования — **34**, **35** и **36** с выходом 18, 14 и 2,5% соответственно. Был также получен и продукт диалкилирования фенола **37** с выходом 2% (схема 5).

При попытке ввести во взаимодействие с олефином **27** гидрохинон образовалась чрезвычайно сложная смесь продуктов реакции без преобладания какого-либо одного из них.

Катионообменные смолы в реакции алкилирования

По экологическим причинам большое внимание было обращено на разработку твердых кислотных катализаторов: цеолитов, катионообменных смол, микрофильтров, катализаторов на основе глины.

Сульфокатионитные катализаторы широко используются в процессах алкилирования фенолов олефинами, но они слишком дороги (методы их получения многостадийны и требуют использования синтетических полимеров). Однако применение катионообменных смол почти полностью заменило бы H_2SO_4 и BF_3 каталитические системы. В использовании обычных катионообменных смол (например, Amberlist®-15, -16) главной проблемой остается дезактивация катализатора в ходе процесса, так как реакция проводится при температуре близкой к температуре разложения кислотных групп ($>110\text{ }^\circ\text{C}$). В работе [34] для катализа реакции алкилирования предложен новый композит — 13% (масс.) катионообменной смолы фирмы Nafion® на поверхности SiO_2 . Преимуществом Nafion®/ SiO_2 является его повышенная термическая устойчивость (до $250\text{ }^\circ\text{C}$) и селективность при С-алкилировании. При использовании указанного катали-

затора при алкилировании *para*-крезола изобутином в мягких условиях конверсия достигает 80%.

В [35] предложены новые термостойкие высококислотные сульфокатионитные катализаторы, содержащие (предпочтительно до 100%) ароматические группы, имеющие как минимум две группы $-SO_2OH$. Предлагается использование этих катализаторов в кислотно-катализируемых реакциях при температурах до $180\text{ }^\circ\text{C}$. В частности, алкилирование бензола смесью 2-бутинов в присутствии такого катализатора дает конверсию бутинов 99% при температуре $130\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$.

Недостаток этих катализаторов — термическая неустойчивость — может быть преимуществом при получении фенилтерпеновых эфиров. Так, при использовании таких сильных минеральных кислот, как серная, хлорная, полифосфорная, фтористый бор, получение алкилфениловых эфиров возможно только при сравнительно низких

температурах (ниже $30\text{ }^\circ\text{C}$). В отличие от перечисленных катализаторов сульфокислоты, особенно нефтяные, действуют значительно мягче. При температуре $50\text{ }^\circ\text{C}$ массовая доля монотерпенофенолов не превышает 1%, а выход эфирной фракции составляет 85% [36].

Для получения 2,4-дизамещенных фенолов предлагается использовать гетерогенный катализатор [37], который состоит из стиролдивинильной полимерной смолы макросетчатой структуры, имеющей кислотные функциональные группы $-SO_3^-$. Кислотный твердый катализатор модифицирован феноксидом алюминия $Al(-OC_6R_5)_n$, где $n = 2\text{--}3$, R = алкил, циклоалкил, арилалкил.

В работе [38] изучена возможность применения лигносульфокислот (ЛСК) в реакции алкилирования. Катализатор ЛСК получен обработкой отходов производства сульфитной целлюлозы — лигносульфонатов кальция концентрированной серной кислотой и по основным показателям соответствовал сульфокатиониту КУ-2. Реакцию фенола с олефинами (дициклопентадиен, октен, циклогексен, 1,3-циклопентадиен) проводили в условиях, принятых при использовании катализатора КУ-2. При исследовании алкилатов установлено, что алкилирование фенола циклогексеном приводит к смеси *o*- и *n*-циклогексилфенолов (соотношение 2,6 : 1). Алкилаты реакции дициклопентадиена с фенолом представляют собой продукты О- и С-алкилирования. Содержание оксibenзола составляет от 41 до 74%, причем образование его и алкилфенола, как считают авторы, протекает параллельно, так как при нагревании индивидуального эфира в присутствии ЛСК при $140\text{ }^\circ\text{C}$ продукты С-алкилирования не образуются. Среди результатов этой работы необходимо отметить данные о преимущественном образовании *ortho*-изомеров при С-алкилировании фенола циклоолефинами в присутствии ЛСК и довольно небольшой выход продуктов реакции 35—65%.

Алкилирование ароматических соединений на цеолитах

Алкилирование ароматических соединений различными реагентами на цеолитах является одной из наиболее изученных и широко применяемых на практике реакций. Алкилирование в этих условиях предполагает использование в качестве реагентов алкенов, спиртов, галогеналкилов и проводится обычно в газовой фазе при высоких температурах (150–450 °С). Большой обзор [39] посвящен использованию цеолитов в органической химии, в том числе и при алкилировании ароматических соединений. Для этого используются различные виды крупнопористых цеолитов: X/Y-, ZSM-цеолит, пентасил и другие в реакциях в жидкой и газовой фазах. Направление реакции алкилирования может быть изменено путем модификации цеолитов щелочными или редкоземельными металлами, а также присоединением азот-содержащих гетероциклических соединений [40, 41]. Так, при изучении бутилирования фенола оказалось, что слабокислотный катализатор — цеолит-Y способствует получению *о*-алкилированного продукта, а сильнокислотные цеолиты приводят к образованию *мета-трет*-бутилфенола. С другой стороны, умеренно кислотные катализаторы, такие как SAPO-11, MCM-41, дают смесь *орто*- и *пара-трет*-бутилфенолов [40]. Кроме того, цеолиты являются весьма эффективными катализаторами для получения хроманов и 2H-1-бензопиранов [41]. Хотя известен ряд альтернативных методов синтеза этих бициклических веществ, в присутствии цеолита наблюдаются высокие выходы и селективность. Реакция лучше всего проходит с фенолами, содержащими электронодонорные группы. Тем не менее при высокой *пара*-селективности цеолитных катализаторов, при алкилировании в их присутствии не всегда имеет место высокая конверсия.

В работе [42] исследовали реакцию алкилирования бензола камфеном **27** $\{[\alpha]_{580} +12,5$ (с 11,6, CHCl_3) на широкопористом цеолите Бета при комнатной температуре с образованием соединения **38** — 2,2,3-эзо-триметил-5-эзо-фенилбицикло[2.2.1]гептана (выход 75%), строение которого доказано с помощью спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , и соединения **39** (схема 6).

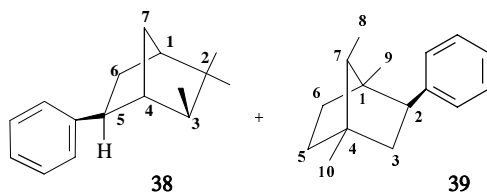
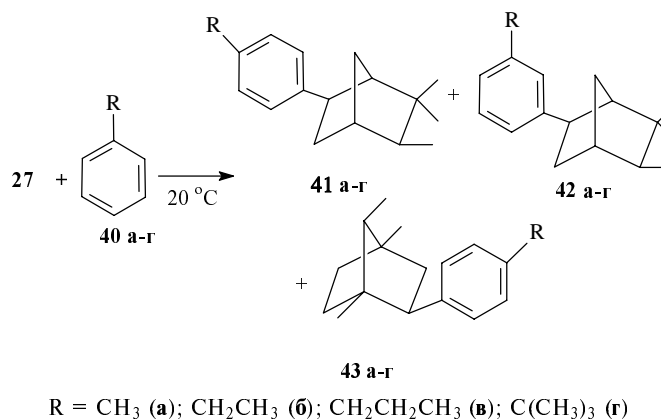


Схема 6

Роль цеолита не сводится только к кислотному катализу. Так в работе [43] показано, что скорость рацемизации камфена **27** на цеолите Бета в CH_2Cl_2 существенно выше, чем в смеси C_6H_6 — AsOH . Следует отметить, что в смеси: камфен **27**— C_6H_6 — AsOH при 20 °С наблюдаются только процессы рацемизации, а продукты алкилирования не образуются.

В реакцию с оптически активным олефином **27** на цеолите при комнатной температуре вступают также моноалкилзамещенные бензолы **40** и образуются рацемические соединения (схема 7).

Применение цеолитных катализаторов при алкилировании монозамещенных бензолов приводит в



R = CH₃ (а); CH₂CH₃ (б); CH₂CH₂CH₃ (в); C(CH₃)₃ (г)

Схема 7

большинстве случаев к преобладанию в реакционной смеси *пара*-изомеров, что указывает на *пара*-ориентирующий эффект цеолитов. Анализ реакционных смесей в работе [43] показывает, что с увеличением объема алкильного заместителя в моноалкилбензолах уменьшается суммарный выход продуктов реакции от 60% в случае R = Me до 20% в случае R = *t*-Bu. Основными продуктами во всех смесях являются *пара*-изомеры **42а—г**. Относительное содержание *мета*-изомеров **42а—г** в смеси возрастает с увеличением объема алкильного заместителя, при этом было показано, что *пара*- и *мета*-изомеры не переходят друг в друга в условиях реакции. Соединения **43** во всех случаях являются минорными.

При взаимодействии бензилового спирта (БС) с олефином **27** на цеолите Бета (3 ч, 40 °С) происходит не С-алкилирование, а О-алкилирование с образованием простых эфиров. При введении как электроноакцепторного, так и электронодонорного заместителей в ароматическое кольцо взаимодействие соответствующих спиртов с камфеном **27** отсутствует, что свидетельствует о нивелировании электронных эффектов заместителей при проведении гетерогенных реакций [44].

Изучение реакций камфена с *n*- или *m*-метилбензиловыми спиртами показало, что минимальные изменения в структуре реагента приводят к совершенно иному течению процесса. Данный факт не может быть объяснен только тепловыми эффектами образования *n*- и *m*-метилбензильных катионов из соответствующих спиртов и камфенильного катиона из **27**, так как различия в энергиях образования метилбензильных катионов невелики [43].

Реакции арилирования или алкоксилирования терпеноидов на алюмосиликатных катализаторах являются очень важными, так как многие из получающихся при этом продуктов используются далее как интермедиаты для синтеза душистых веществ. При арилировании камфена **32** фенолами с использованием в качестве катализатора глины асканит состав реакционной смеси зависит от температуры реакции [45]. При 160–180 °С смесь состоит только из терпенофенолов. При снижении температуры до 100 °С реакционная смесь содержит до 60% терпенофенольных эфиров (схема 8). Терпенофенольная фракция состоит в основном из *о*-терпенофенолов, причем терпеновый остаток имеет изокамфенильное **44** (74%) или изоборнилное **45** (26%) строение. При конденсации камфена с гваяко-

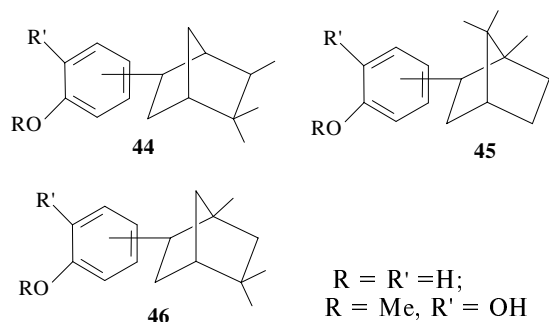


Схема 8

лом реакционная смесь наряду с этими соединениями содержит продукты **46** с изофенхильным остовом [46].

Алкилированием фенола, анизола и их метилзамещенных производных камфеном на широкопористом цеолите Бета получены соответствующие терпенилфенолы, терпениланизолы и терпенилфениловые эфиры [47]. В зависимости от строения фенолов и используемых растворителей реакция идет по пути С- или О-алкилирования. В случае С-алкилирования основной продукт имеет необычное строение терпенового остатка с 1,4,7-расположением метильных заместителей.

Низкую реакционную способность фенола в данных условиях (цеолит Бета, температура реакции 20—100 °С) связывают с адсорбцией фенола на те брэнстедовские центры цеолита, которые ответственны за стадию превращения олефина **27** в камфенгидрокатон, который является атакующей частицей процесса алкилирования.

Десорбция молекулы фенола может осуществляться либо при повышении температуры, либо путем использования растворителей, позволяющих «смыть» адсорбированные молекулы с центров, ответственных за протонирование реагента. Действительно, применение в реакции алкилирования фенола камфеном (**27**) на цеолите Бета смеси CH_2Cl_2 —бензол (1 : 1, по объему) приводит к образованию терпенилфениловых эфиров — 1,7,7-триметил-2-экто-феноксидибцикло[2.2.1]гептана **47** и 2,2,3-экто-триметил-5-экто-феноксидибцикло[2.2.1]гептана **48** с выходом 60% и 8% соответственно (схема 9).

Изомерные крезолы в системе метилхлорид—бензол также образуют эфиры с изоборнильным строением терпенового остатка. Крезолы (*para*- и *meta*-), как и фенол не взаимодействуют с олефином (**27**) в CH_2Cl_2 , тогда как *o*-крезол **49** в этих условиях образует продукты замещения в ароматическом кольце — 1,4,7-анти-триметил-2-экто-(3-метил-4-гидроксифенил)бицикло[2.2.1]гептан **50**, 2,2,3-экто-триметил-5-экто-(2-гидрокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан **51** и 1,7,7-триметил-2-экто-(2-гидрокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.1]гептан (**52**) (схема 10).

Увеличение количества метильных групп в феноле при переходе к диметилзамещенным производным приводит к результатам, отличным от результата алкилирования фенолов и крезолов. Дизамещенные фенолы не взаимодействуют с камфеном в системе CH_2Cl_2 —бензол и не образуют простые эфиры, даже не имея *ortho*-

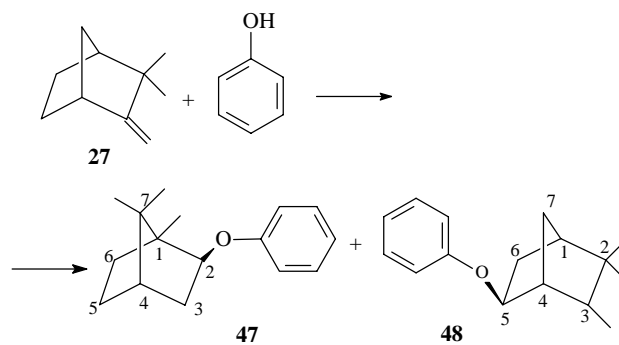


Схема 9

заместителей и, соответственно, стерических препятствий для О-алкилирования. В хлористом метиле все эти субстраты, кроме 2,4-диметилфенола, подвергаются С-алкилированию по ароматическому кольцу.

Анизол, 2-метиланизол, 3-метиланизол взаимодействуют с олефином **27**, образуя в качестве основных продукты *para*-замещения по отношению к метокси-группе. Терпеновый скелет имеет преимущественно 1,4,7-расположение метильных групп. 4-Метиланизол не вступает в реакцию в этих условиях.

Таким образом, в работе [47] показано, что при алкилировании фенола, анизола и их метилзамещенных производных камфеном на широкопористом цеолите Бета в зависимости от строения субстрата и применяемого растворителя возможны два типа процессов: О-алкилирование с преимущественным образованием терпенилфениловых эфиров с изоборнильным строением алициклического остатка и С-алкилирование с преимущественным образованием соответствующих терпенилфенолов и анизолов с необычным строением терпенового фрагмента — 1,4,7-расположением метильных групп в алициклическом остове, причем в этом случае наблюдается высокая *para*-селективность алкилирования ароматического реагента. Следует обратить особое внимание на тот факт, что если при алкилировании камфеном алкилзамещенных бензолов и жирноароматических спиртов продукты с 1,4,7-расположением метильных групп в терпеновом фрагменте образуются лишь как минорные соединения, то при алкилировании фенолов реакция протекает в основном по пути образования продуктов с необычным строением алициклического фрагмента.

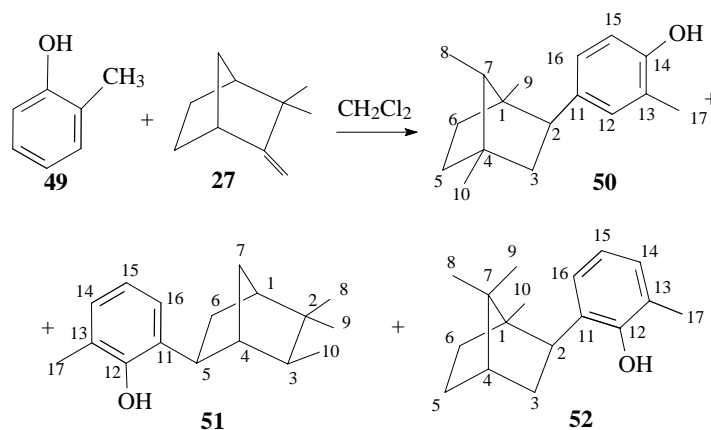


Схема 10

Можно сделать вывод, что роль гетерогенного катализатора не всегда сводится к чисто кислотному катализу, хотя в некоторых случаях именно эти свойства катализатора позволяют смягчить условия и повысить селективность и выход многих процессов. Основная же роль гетерогенного катализатора — придание молекуле определенной ориентации и одновременное снижение энергетических барьеров многих превращений, что часто направляет реакцию по необычному пути.

Терпенофенолы

Среди важнейших продуктов растительного происхождения привлекают внимание своим структурным разнообразием два класса — терпеноиды и фенольные соединения. Однако в природе найдено достаточно много соединений, являющихся продуктами смешанного биогенеза, сочетающие в себе структуры обоих классов, так называемые терпенофенолы. Многие из терпенофенолов обладают широким спектром физиологической активности. С химической точки зрения терпенофенолы сочетают в себе как гидрофильные (фенольная часть), так и липофильные свойства (изопреноидный остаток). Важнейшие виды физиологической активности терпенофенолов следующие:

- радиопротекторы, противораковые профилактические препараты;
- переносчики электронов в дыхательной цепи;
- психотропные соединения;
- ингибиторы роста патогенных грибов;
- экзогенные и эндогенные антиоксиданты, гепатопротекторы и т.д.

Эти, а также другие полезные свойства терпенофенолов обусловили интерес к их синтезу и изучению биологической активности [48].

Введение терпенового заместителя в ароматическое ядро фенолов обычно осуществляется взаимодействием фенолов с терпеновыми углеводородами, спиртами или галоидпроизводными в присутствии катализаторов кислотного характера, либо перегруппировкой фенилтерпеновых эфиров. По своему типу эти реакции являются одной из многочисленных разновидностей реакции Фриделя—Крафтса и подчиняются общим закономерностям, характерным для алкилирования фенолов. Однако использование терпеновых соединений, отличающихся необычайной склонностью к различным скелетным перегруппировкам, вносит своеобразие в реакции алкилирования и выделяет терпенофенолы из общего класса алкилфенолов.

В работе [49] представлен полный на время ее публикации обзор работ по синтезу терпенофенолов. Для алкилирования фенолов использовали ациклические, моноциклические и бициклические терпены. В качестве катализаторов применяли фторид бора и его соединения, минеральные кислоты, арилсульфокислоты, галогениды металлов, рассмотренные в предыдущих разделах активированные алюмосиликаты, ионообменные смолы, феноляты алюминия.

Л.А. Хейфиц с сотрудниками провели подробные исследования по алкилированию фенолов терпенами с целью получения из образующихся при этом терпенофенолов ценных душистых веществ [49—53].

Состав продуктов алкилирования фенолов камфеном очень сложен вследствие широких возможностей проявления разных видов изомерии.

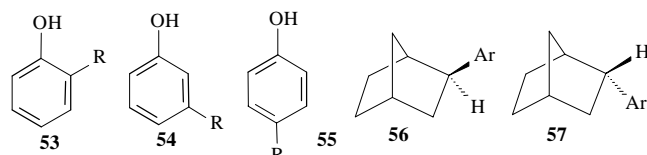


Схема 11

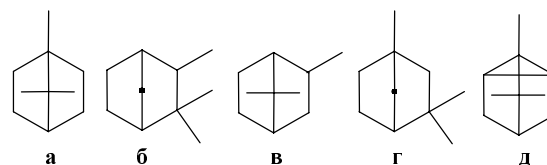


Схема 12

Каждый из изомеров положения 53—55 может быть смесью изомеров с различным строением терпенового заместителя R (схема 11). Возможно протекание многообразных скелетных перегруппировок камфена и образование в результате этого терпенофенолов с различной структурой терпенового заместителя 56, 57. Наиболее вероятным следует считать возникновение камфановой (а), изокамфановой (б), изоборнилановой (в), фенхановой (г) и, возможно, трицикленовой (д) структур заместителей (схема 12).

В работах [50—53] исследованы продукты конденсации фенола с камфеном при использовании в качестве катализатора 35% раствора трифторида бора в уксусной кислоте и фенолята алюминия. Были выделены изомерные 2-терпенофенолы (58 и 59, $t_{пл}$ 79 и 100 °С, соответственно) и изомерные 4-терпенофенолы (60 и 61, $t_{пл}$ 103 и 152 °С, соответственно), количественные соотношения между которыми изменяются в зависимости от природы применяемого катализатора (табл. 1, схема 13).

Терпеновый остаток в высокоплавких терпенофенолах 59 и 61 имеет камфановое строение, а сами фенолы 59 и 61 являются соответствующими изоборнилфенолами [50, 52]. Структуры терпеновых радикалов соединений 58 и 60 были установлены в результате изучения продуктов кислотного характера, образующихся при окислении этих низкоплавких фенолов [53]. В фенолах 58 и 60 терпеновый остаток имеет экзо-изокамфановое строение, а оксифенильный радикал находится у $C_{(5)}$.

Аналогичные исследования проводились и другими авторами [54, 55]. В работе [54] при алкилировании

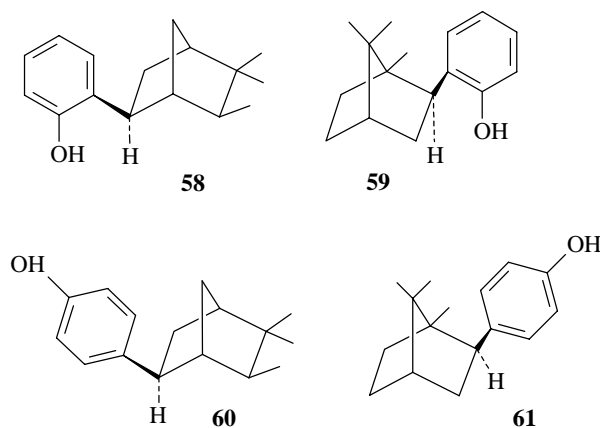


Схема 13

Таблица 1

Состав изомерных смесей терпенофенолов, образующихся из камфена и фенола в присутствии различных катализаторов

Катализатор	<i>орто</i> -Изомеры, %			<i>пара</i> -Изомеры, %		
	всего	60	59	всего	58	61
BF ₃ в уксусной кислоте	70	90	10	20	85	15
Полифосфорная кислота	75	30	70	25	80	20
(PhO) ₃ Al	95	20	80	5	—	—

фенола камфеном в присутствии BF₃ в уксусной кислоте отмечено образование не менее 9 изомерных терпенофенолов с различным типом замещения ароматического ядра и тремя различными терпеновыми остатками. Основными продуктами также являются *о*- и *п*-изокамфилфенолы. Кроме того, в работе [54] описано выделение терпенофенолов с изоборнилными и фенхильными радикалами. Соответствующие *мета*-замещенные фенолы образуются в количестве <1%.

Однако при алкилировании фенола камфеном в присутствии (PhO)₃Al картина резко меняется и основным продуктом реакции (76%) становится *о*-изоборнилфенол (табл. 1).

Исследование по составу и строению продуктов реакций камфена с изомерными крезолами [56] (табл. 2), ксиленолами, гваяколами [46] показало, что они аналогичны тем, что образуются при алкилировании фенола камфеном.

Таким образом при алкилировании фенолов камфеном образуются исключительно *экзо*-терпенофенолы, терпеновый заместитель которых может иметь камфановую (**а**), изокамфановую (**б**), фенхановую (**г**) и другие структуры [49].

Терпеновый заместитель может занимать *орто*-, *мета*- или *пара*-положения относительно фенольного гидроксильного. *Мета*-терпенофенолы образуются в ничтожно малых количествах. Исключением является алкилирование гваякола, приводящее к смеси *о*-, *м*- и *п*-терпеногваяколов, вследствие несогласованного действия примерно равных по ориентирующей способности гидроксильного и метоксильного заместителей [46, 57].

Авторы [49–53, 56] считают, что состав продуктов алкилирования качественно мало зависит от природы катализатора. При любом катализаторе увеличение его количества, температуры и продолжительности реакции приводит к уменьшению образования фенилтерпеновых эфиров, к увеличению содержания *п*-терпенофенолов за счет *о*-терпенофенолов и к увеличе-

нию содержания изокамфилфенолов за счет изоборнилфенолов.

В соответствии с данными о термодинамической устойчивости изомеров [49], с повышением температуры усиливается протекание изомеризационных процессов в направлении *орто* → *пара* → *мета*. Также происходит диспропорционирование моно-терпенофенолов до дитерпенофенолов и исходных фенолов и обратная реакция. Для терпенофенолов, полученных из камфена и фенолов, каждый из этих процессов может сопровождаться скелетной перегруппировкой терпенового заместителя. Кроме того, даже при отсутствии изомеризации, приводящей к изменению положения терпенового заместителя в ароматическом ядре, не исключена возможность изменения структуры терпенового заместителя вследствие перегруппировки, вызванной отщеплением гидрид-иона.

Алкилирование фенолов циклическими монотерпенами

Смесь продуктов реакции фенола с циклическими монотерпенами в присутствии кислотных катализаторов, нашла широкое применение в производстве фенольных изоляционных материалов и покрытий, термоизоляционных материалов, клей-расплавов (термоплавкие синтетические клеи, химическая структура которых не изменяется при склеивании) и эпоксидных смол. Обычно эти производства представляют собой многоступенчатый процесс, в котором сырую реакционную смесь вулканизируют или структурируют дальнейшей обработкой другим полиолефином, формальдегидом, эпихлоргидрином или солями переходных металлов. Реакция алкилирования фенола α-пиненом представляет значительный практический интерес для получения антиоксидантов и исходных продуктов для синтеза ценных душистых веществ.

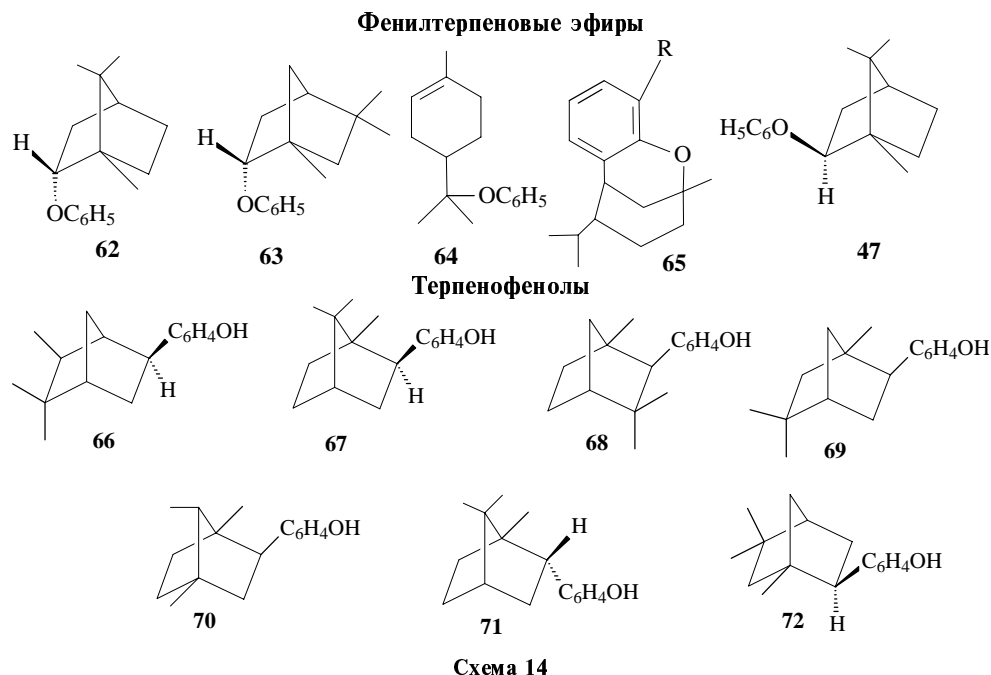
Производство некоторых высокоэффективных продуктов и полупродуктов для целлюлозно-бумажной, полиграфической, лакокрасочной и других отраслей промышленности может быть организовано на лесохимических предприятиях из скипидара. Для получения большинства терпенофенольных и политерпеновых смол используют, как правило, индивидуальные терпеновые углеводороды: β- и α-пинены, дипентен, в редких случаях их смеси (скипидары). Это связано, видимо с тем, что смолы из индивидуальных углеводородов имеют определенное химическое строение и благодаря этому требуемые свойства [58].

Таблица 2

Изомерный состав продуктов алкилирования фенолов камфеном в присутствии соответствующих фенолятов алюминия

Реагенты (моль : моль)	Содержание Al, % к массе исходного фенола	Условия реакции			Продукты реакции, %			
		Т, °С	Время, ч	Выход, %	<i>орто</i> -изомеры		<i>пара</i> -изомеры	
					Всего	Изокамфил- фенолы	Изоборнил- фенолы	Всего
Фенол : камфен (2 : 1)	3	160	4	57	95	20	75	5
<i>о</i> -Крезол : камфен (2,5 : 1)	1,4	155	4	67	84	42	42	16
<i>м</i> -Крезол : камфен (2,5 : 1)	2	175	4	71	94	17	77	6*
<i>п</i> -Крезол : камфен (2 : 1)	1,4	155	4	87	100	—	—	—

* В этом случае образуется 6% *п*-изокамфилфенола



Прямое алкилирование фенола α -пиненом в присутствии кислых катализаторов сопровождается значительным осмолением. В этих условиях основными продуктами являются изомерные фенольные соединения, включающие структуры 1,7-ди(оксифенил)-*n*-ментана, которые образуются при раскрытии четырехчленного цикла α -пинена. В отличие от камфена взаимодействие фенола с дипентеном или α -пиненом в присутствии катализатора — нефтяных сульфокислот — приводит к меньшему выходу фенилтерпеновых эфиров, что объясняется образованием значительных количеств терпенофенолов [36].

Применение в качестве катализатора катионообменной смолы КУ-2 дает возможность проводить конденсацию фенола и изомерных крезолов с α -пиненом в мягких условиях [59, 60] с образованием монозамещенных фенолов с терпеновым остатком в *орто*- и *пара*-положениях, причем количество *пара*-изомера преобладает. Соотношение *орто*- и *пара*-изомеров в продукте алкилирования фенола α -пиненом зависит от температуры проведения процесса. С повышением температуры реакционной смеси выход *пара*-изомера возрастает.

Отличительной особенностью реакций α -пинена с фенолами является образование значительного количества простых эфиров. В работе [61] изучен состав и строение продуктов алкилирования фенола α -пиненом

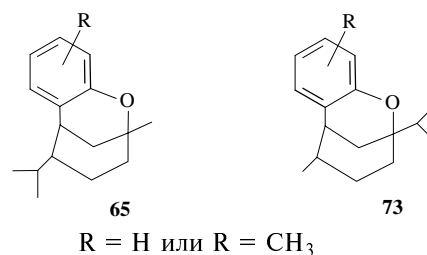
в присутствии эфира фтористого бора при 70 °С и 100 °С (схема 14, табл. 3). Продукт алкилирования, полученный при 70 °С, содержит 28% терпенилфениловых эфиров, 16% *о*-терпенофенолов, 2% *n*-терпенофенолов, 42% изомерных 1,7-ди(оксифенил)-*n*-ментанов и 12% полимерных веществ. Соотношение между этими группами веществ в продукте алкилирования при 100 °С составляет 14 : 14 : 4 : 52 : 16.

Из смесей терпенилфениловых эфиров и *о*-терпенофенолов выделены индивидуальные 2-окса-1-метил-6-изопропил-3,4-бензобифидро-[3,3,1]-нонан **65**, фениловый эфир α -терпинеола **64**, *о*-изофенхил-

фенол **72** и *о*-изокамфил-фенол **66**.

Кроме того, в продуктах алкилирования были идентифицированы: борниловый эфир **62** и изоборниловый эфир **47**, *эндо*-фенхил-фениловый эфир **63**, а также *о*-борнилфенол **71**, *о*-изоборнилфенол **59** и *о*-фенхилфенол **68** (схема 14). В этих же условиях было изучено алкилирование фенола α -пиненом в присутствии фенолята алюминия [62, 63]. Состав продуктов алкилирования представлен в табл. 3.

Представляет интерес образование терпенилфенилового эфира **65**, описанного в работах [64, 59]. Соединение **65** не образуется при алкилировании фенола камфеном.



Эфир **65** был получен с хорошим выходом (75—80%) в работе [65] при алкилировании фенола 3-кареном. В качестве катализатора также использован фенолят алюминия. Смесь эфиров **65** и **73** полу-

Таблица 3

Состав продуктов реакции α -пинена с фенолом

Условия реакции	Фенилтерпеновые эфиры								Терпенофенолы							Бисфенолы	
	Катализатор	Т, °С	Время, ч	Выход, %	Состав, %					Выход, %	Состав, %						
					62	47	63	64	65		66	67	68	69	70	71	не идент.
Al(OPh) ₃	70	6	56	100	—	—	—	—	34	—	18	—	10	—	60	12	10
Al(OPh) ₃	100	6	29	75	—	—	—	25	31	—	40	—	10	—	42	8	40
BF ₃ · O(C ₂ H ₅) ₂	70	6	28	23	30	8	21	18	18	31	9	13	18	4	5	20	42
BF ₃ · O(C ₂ H ₅) ₂	100	6	14	31	—	20	49	—	18	35	20	17	8	8	12	—	52

чали при алкилировании крезолов лимоненом в присутствии катионообменной смолы Amberlite IR 120 [66]. Авторы считают, что в этих условиях первоначально лимонен изомеризуется до α -терпинена, а затем идет образование эфиров **65** и **73**.

При алкилировании двухатомных фенолов (например, орцина) лимоненом и (или) α -пиненом в водном растворе слабой органической кислоты (например, муравьиной) с выходом 90% образуются циклические конденсированные фенолы, указанные на схеме 15.

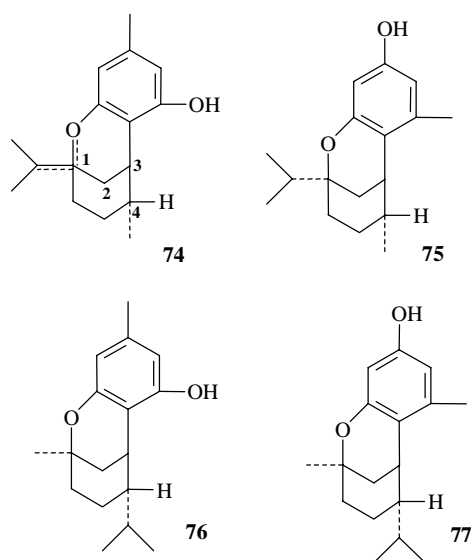
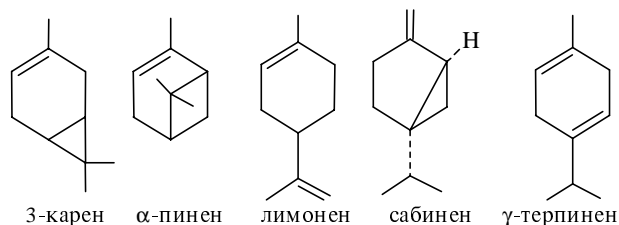


Схема 15

Выходы продуктов **74–77** составляют 18, 24, 24, 24%, соответственно. Этот метод используют для синтеза новых канбиноидных производных. Причем, как и при конденсации с лимоненом, так и с α -пиненом получены идентичные продукты. Известно, что в кислых растворах лимонен подвергается последовательным реакциям протонирования-депротонирования, давая терпинены и другие продукты. Идентичность продуктов, образующихся с лимоненом и α -пиненом, приводит к мысли, что в водной муравьиной кислоте α -пинен может быстро образовывать смесь терпенов, похожую по составу с той, что образуется из лимонена. Так, хромато-масс-спектральный анализ продуктов реакции, образующихся при нагревании α -пинена в 50%-ой водной кислоте [67], показал присутствие α -терпинена (22,4%), терпинолена (26,5%), γ -терпинена (19,25%) и минорных количеств α -пинена (2,1%), β -пинена (0,92%) и других. Таким образом, авторы этой работы представляют фенольную конденсацию как реакцию с промежуточными протонированными терпиненами и терпиноленом с образованием нециклических интермедиатов, которые затем образуют конечные продукты. Следует отметить, что в отличие от химических превращений дипентена или α -пинена в водных растворах кислот в

присутствии фенола порядок реакционной способности этих терпенов следующий: камфен > дипентен >> α -пинен [36].

Подробное исследование реакции конденсации фенола с монотерпенами:



проведено в работе [68]. Было изучено отношение между циклической структурой исходного монотерпена и структурой фенолсодержащих продуктов реакции (табл. 4). Условия реакции идентичны: 7 экв. фенола, 100 °С, 20 ч, катализатор ионообменная смола Amberlite 118.

В каждом случае независимо от структуры исходного терпена образуется смесь продуктов, которая содержит соединения **65**, **73**, **78–84** (схема 16). Во всех случаях преобладающими были бисфенолы **78** и **79**, на оба соединения приходится 45–60% от общего продукта. В то время как указанные выше условия реакции способствовали образованию продукта **79**, соотношение продуктов **78** и **79** изменяется в зависимости от исходного терпена. В реакции с 3-кареном это соотношение 3 : 1, а с α -пиненом только в 3 : 2. Кроме соединений, указанных на схеме 16, во всех случаях образовывались побочные продукты, которые не были идентифицированы. Сумма этих продуктов менялась от 10 до 15% от общего количества. Исключение составила реакция α -пинена с фенолом, где сумма побочных соединений была значительна (29%).

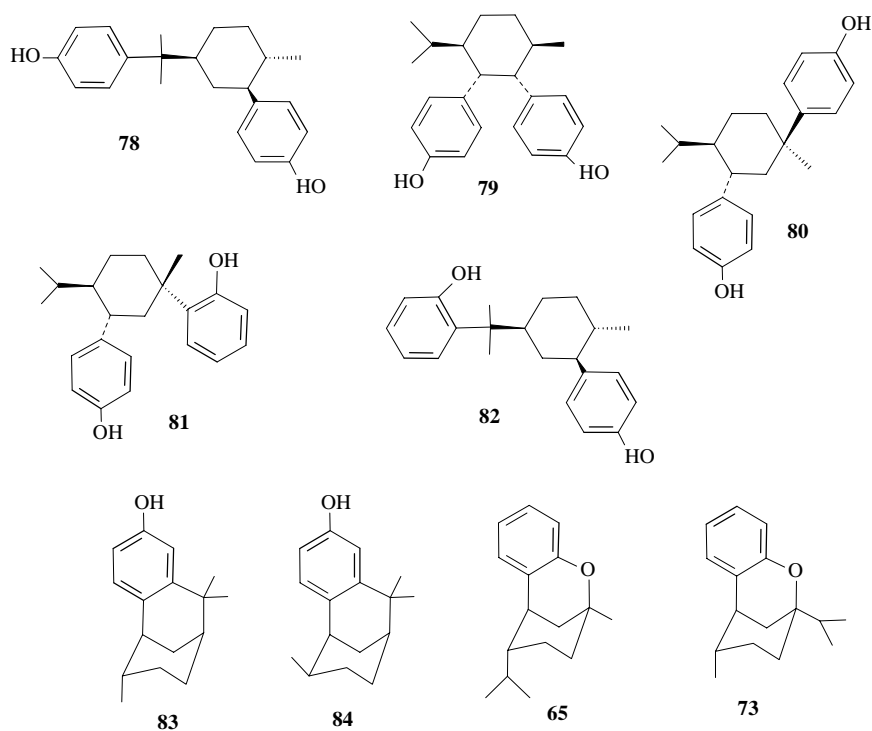


Схема 16

Продукты, полученные в реакциях фенола с циклическими монотерпенами

Исходные терпены	Продукты реакции, %									
	78	79	80	81	82	83	84	65	73	другие
γ-Терпинен	41,6	16,9	6,2	1,6	2,0	5,7	5,2	2,8	5,0	13,0
3-Карен	39,8	13,9	4,5	0,7	1,7	9,4	4,2	2,7	6,0	17,1
Сабинен	35,6	21,0	11,5	0,8	0,3	8,1	5,7	3,5	2,8	10,7
Лимонен	33,6	24,8	11,2	1,1	1,2	4,8	4,9	4,4	3,2	10,8
α-Пинен	26,9	18,4	6,9	1,2	1,1	4,7	4,9	3,8	3,1	29,0

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что терпенофенолы представляют несомненный теоретический интерес, вызванный многообразием структурных перегруппировок и изомерных превращений этого класса соединений. Накоплен значительный экспериментальный материал по алкилированию фенолов олефинами в присутствии различных катализаторов. Установлены стереохимические особенности протекания реакций и перегруппировок с участием терпеновых углеводов.

Алкилирование фенолов монотерпеновыми углеводородами под действием алкоксидных соединений алюминия

В работах [69, 70] изучены закономерности и оптимизированы условия селективного алкилирования фенолов терпенами в присутствии фенолятов алюминия и изучена перегруппировка фенилизоборнилфенола до терпенофенолов с использованием различных катализаторов.

При алкилировании фенола **85** камфеном **27** в присутствии фенолята алюминия (схема 17) в продуктах реакции содержится до 93% *орто*-терпенофенолов. Основным продуктом является *орто*-замещенный фенол **59** с изоборнильным строением терпенового радикала (80%). Для этой реакции фенолят алюминия является региоселективным катализатором.

При детальном исследовании продуктов реакции было установлено, что второй *орто*-терпенофенол **60** имеет изокамфильное строение заместителя, а оксифенильный фрагмент находится при атоме C₍₅₎.

Пара-изомер **61** и эфир **47** образуются в этих условиях в незначительных количествах. Терпеновый фрагмент этих соединений также имеет изоборнильное строение. Изоборнильное строение терпенового заместителя подтверждено рентгеноструктурным анализом, феноксильный заместитель находится в аксиальном положении по отношению к пятичленному циклу (рис. 1).

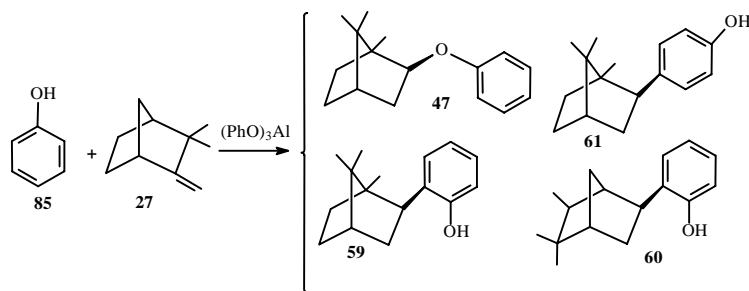
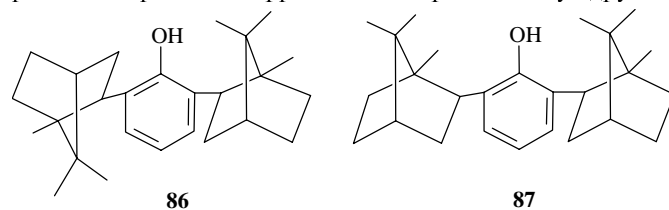


Таблица 4

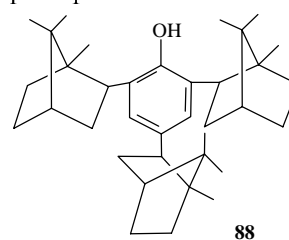
Кроме того, при алкилировании фенола камфеном образуются ди- и три-изоборнилфенолы. Ди-*орто*-терпенофенол был получен как основной продукт при использовании избытка камфена. Данные масс-спектрометрии этого соединения, выделенного в качестве индивидуального продукта методом колоночной хроматографии, свидетельствуют о

присоединении двух молекул камфена к одной молекуле фенола (*m/z* 366). Данные ЯМР-спектроскопии соединения соответствовали смеси диастереомеров **86**, **87**, которые образуются при присоединении двух хиральных терпеновых фрагментов к фенольному ядру.



Мы впервые выделили и описали один из диастереомеров. Рентгеноструктурный анализ подтвердил, что выделенный нами диастереомер **87** 2,6-диизоборнилфенола является (*R,S*)-формой (рис. 2). Спектры ПМР и ЯМР ¹³C соединения **87** имеют один набор сигналов.

При изучении продуктов алкилирования фенола **85** избытком камфена выделен и охарактеризован три-изоборнилфенол **88**. Масс-спектр соединения **88** подтвердил присутствие трех терпеновых заместителей. Спектральные характеристики полученного соединения однозначно свидетельствуют об образовании 2,4,6-триизоборнилфенола.



О-Алкилирование фенола камфеном в присутствии ФА происходит только при температуре реакционной

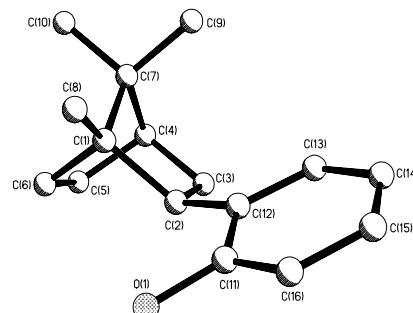


Рис. 1. Структура 2-изоборнилфенола 59

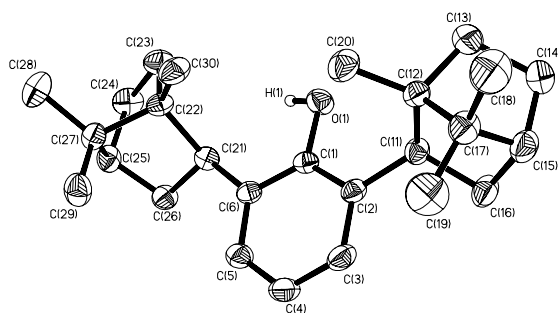


Рис. 2. Структура 2,6-диизоборнилфенола 87

смеси до 100 °С. В этом случае основным продуктом реакции является фенилизоборниловый эфир 47.

Представлялось интересным выяснить роль внутримолекулярной перегруппировки фенилизоборнилового эфира в процессе алкилирования фенола камфеном [71]. Для этого провели сравнение изомерных составов продуктов прямого алкилирования фенола и продуктов превращения алкилфенилового эфира в условиях, близких к условиям алкилирования (табл. 5).

При алкилировании фенола камфеном и перегруппировке соединения 47 в присутствии BF_3 в ледяной уксусной кислоте в одинаковых условиях образуется смесь *орто*- и *пара*-замещенных фенолов. Причем изомеры по положению заместителя относительно гидроксильной группы содержат по два изомера, отличающихся изоборнильным и изокамфилльным строением терпенового остатка (схема 18). В обоих случаях при алкилировании фенола и перегруппировке эфира 47 в кислых условиях образуется одинако-

вый набор продуктов. Для эфира 47 общее соотношение *орто*-*пара*-изомеров равно 2. В соответствии с литературными данными [72] это показывает, что перегруппировка проходит межмолекулярно, т.е. сначала происходит отщепление карбокатиона от атома кислорода и после этого идет алкилирование ароматического ядра.

Однако при конденсации фенола и камфена и перегруппировке эфира 47 в присутствии фенолята алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$ результаты реакции меняются. Для алкилирования фенола требуется более высокая температура, чем для перегруппировки эфира 47, и состав алкилата несколько отличается от состава продуктов перегруппировки (табл. 5). Соотношение *орто*- и *пара*-изомеров равно примерно 20 : 1 в обоих случаях. При перегруппировке эфира 47 продукты с изокамфилльным строением терпенового радикала не были обнаружены, тогда как при прямом алкилировании фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия соотношение *о*-изоборнилфенола к *о*-изокамфилфенолу составило 10 : 1.

Таким образом, при использовании в качестве катализатора фенолята алюминия алкилирование фенола и перегруппировка эфира 47 проходят селективно с образованием основного продукта — *орто*-изомера, имеющего изоборнильное строение терпенового заместителя. Эти данные могут служить косвенным подтверждением того, что реакция С-алкилирования проходит через образование эфира с последующей его перегруппировкой.

При перегруппировке фенилизоборнилового эфира 47 в присутствии фенолята алюминия сначала образуется координационная связь атома алюминия с атомом кислорода эфира, а затем происходит внутримолекулярная та-

Таблица 5

Изомерный состав продуктов алкилирования фенола камфеном и продуктов перегруппировки фенилизоборнилового эфира

Реагенты (моль : моль)	Условия реакции			Конверсия, %	Соотношение <i>орто</i> -/ <i>пара</i> - изомеров
	катализатор	T, °C	время, ч		
Фенол : камфен 1 : 1	35% BF_3 в AcOH , (10%)	80	3	85	1 : 1
Фенилизоборниловый эфир 47	То же	80	3	70	2 : 1
Фенол : камфен 1 : 1	$(\text{PhO})_3\text{Al}$, (10%)	160	6	90	20 : 1
Фенилизоборниловый эфир 47	То же	120	6	80	25 : 1

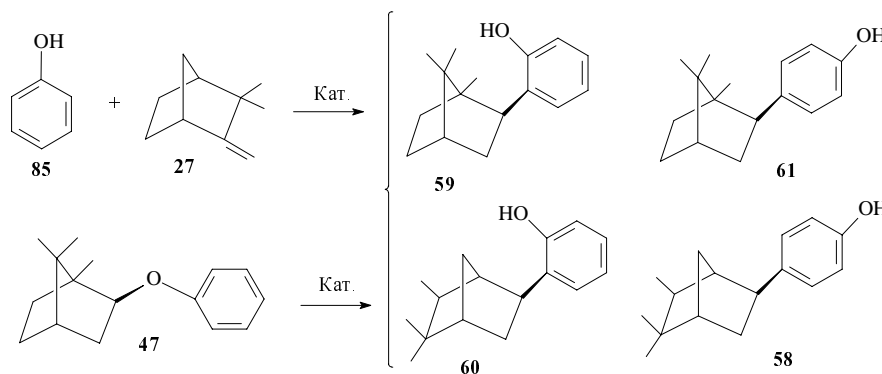


Схема 18

ндемная перегруппировка эфира в алкилфенол (подобно перегруппировке Кляйзена) и перегруппировка Вагнера—Меервейна терпенового фрагмента. Поэтому можно утверждать, что регио- и стереоселективность алкилирования фенола камфеном объясняется тем, что процесс проходит внутримолекулярно в организованной координационной сфере атома алюминия.

Сравнивая экспериментальные данные по перегруппировке эфира в кислых условиях и в присутствии ФА можно предположить, что в первом случае перегруппировка происходит предпочтительно межмолекулярно, а в случае фенолята алюминия — внутримолекулярно.

Состав продуктов реакции алкилирования крезолов камфеном

Соотношение крезол : камфен	Количество катализатора, %	T, °C	Время, ч	Конверсия, %	Состав продуктов реакции, %				
					эфирная фракция	орто-изоборнилкрезол	орто-изокамфилкрезол	пара-изоборнилкрезол	диалкил-крезол
				o-Крезол					
1 : 1	10	140	6	80	3	85	10	2	
1 : 1	10	160	6	90	3,5	77	12	4	2,5
1 : 1	3	160	6	30	43	48	2	1,5	
1 : 1	3	180	3	30	24	58	5	4	
2 : 1	10	180	4	95	5	35	39	20	
				m-Крезол					
2 : 1	10	160	6	70	7	74	14	2	
1 : 1	10	170	6	80	6,5	60	20	3	
				n-Крезол					
1 : 1	10	220	3	100		66	12		20
1 : 1	10	170	6	70	7	77	6		10
2 : 1	10	160	6	60	21	63	5		5
2 : 1	10	200	2	80	2,5	84	9		4,5

В работе [73] представлены результаты алкилирования *o*-, *m*- и *n*-крезолов камфеном в присутствии соответствующих изомерных крезолатов алюминия (табл. 6).

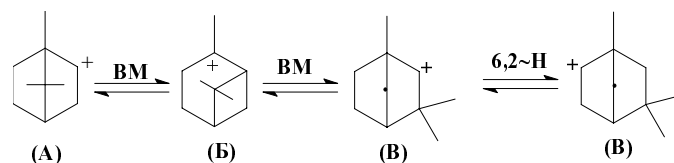
Выход и структура продуктов реакции алкилирования зависит от многих факторов, изменения в структуре исходного крезола приводят к совершенно иному протеканию процесса.

При алкилировании *o*-крезола максимальный выход соединения **89a** получен при эквимольных количествах исходных реагентов (схема 19).

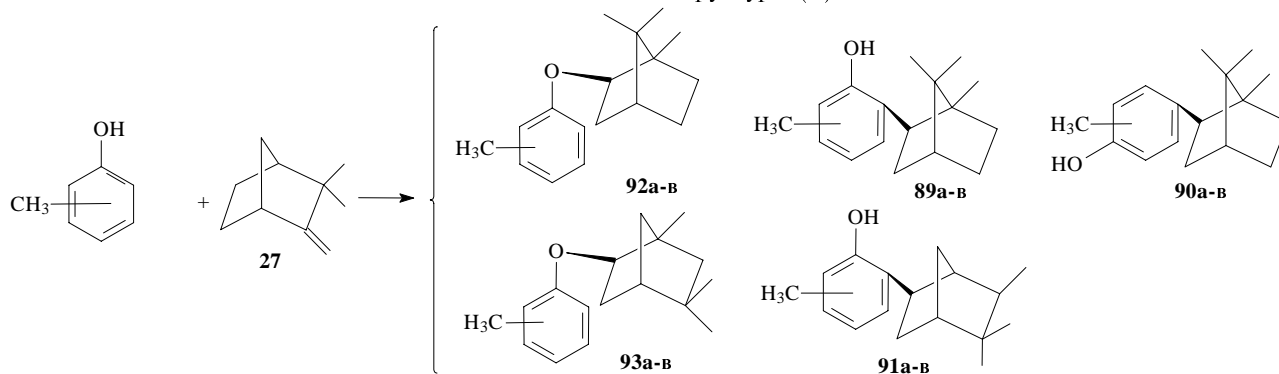
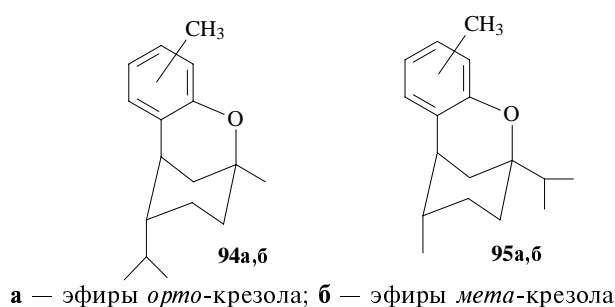
Значительное снижение селективности реакции происходит при использовании избытка *o*-крезола.

В этом случае основным продуктом является фенол **91a** с изокамфильным заместителем и увеличивается количество фенола **90a** с терпеновым заместителем в *para*-положении. В этом случае необычен состав эфирной фракции (5%). Из смеси эфиров выделен изоборниловый **92a** и изофенхиловый **93a** эфиры и два эфира хроманового типа **94a**, **95a**.

Известно, что переход от изокамфановой (А) к фенхановой структуре (В) может протекать через образование промежуточной пинановой структуры (Б) (ВМ — перегруппировка Вагнера-Меервейна; 6,2-Н — 6,2-гидридный сдвиг):



Следуя такому объяснению перегруппировок камфенгидроксиона, представляется логичным образование эфиров **94a** и **95a** хроманового типа при раскрытии четырехчленного цикла в катионе пинановой структуры (Б).



а — *орто*-крезол; **б** — *мета*-крезол; **в** — *пара*-крезол

Схема 19

Таблица 7

Условия и продукты реакции алкилирования гидрохинона **96** камфеном **27**

Соотношение 96 : 27	Время, ч	T, °C	Конверсия, %	Продукты реакции, %		
				Моноалкил- гидрохинон	Моноэфир	Другие продукты реакции
1 : 2	6	160	63	13,6, в том числе: 5,6 99 8,0 100	73,3	10,5 — диэфир 98 , 2 — диалкилхинон 101
1 : 1	10	170	75	80,5, в том числе: 71,0 99 9,5 100	5,7	—
2 : 1	6	160	80	69,2, в том числе: 48,4 99 19,8 100	7,6	10,8 — диалкил- хинон 101

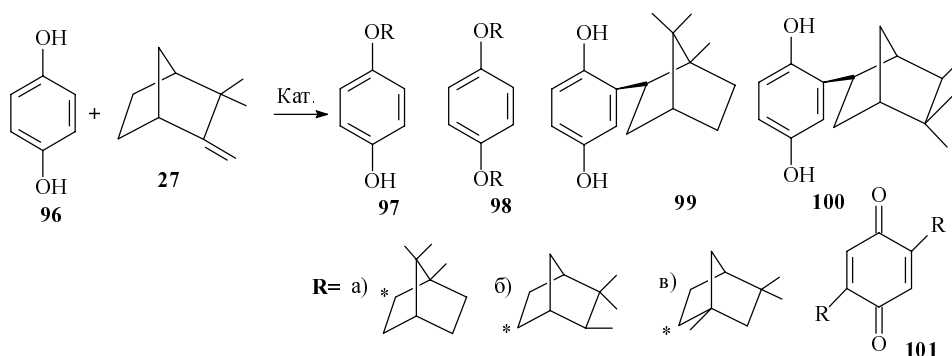


Схема 20

Алкилирование *мета*-крезола камфеном в присутствии *мета*-крезолята алюминия характеризуется сложным изомерным составом продуктов реакции. Их выход мало зависит от соотношения исходных компонентов.

Алкилирование *мета*-крезола камфеном в эквимольных количествах — менее селективный процесс. Фенольная фракция содержит до 5 изомеров. При использовании избытка *мета*-крезола (соотношение крезол : камфен 2 : 1) основной продукт — фенол **89б** с изоборнильным терпеновым заместителем (схема 19).

Для алкилирования *мета*-крезола камфеном характерно образование достаточно сложной смеси эфиров независимо от условий реакции. Обнаружены эфиры *мета*-крезола с изоборнильным, изокамфильным и изофенхильным терпеновыми остатками. Из продуктов реакции также выделены эфиры хроманового типа **94б**, **95б**.

При алкилировании *пара*-крезола селективность и скорость реакции значительно увеличиваются в присутствии избытка *пара*-крезола. При этом образуется 84% *пара*-крезола с изоборнильным заместителем в *орто*-положении относительно гидроксильной группы **89в**.

Таким образом алкилирование *мета*- и *пара*-крезолов камфеном проходит стереоселективно в присутствии избытка исходного фенола в отличие от алкилирования *орто*-крезола, для которого характерно резкое снижение селективности процесса в этих условиях.

Реакция алкилирования изомерных крезолов проходит в организованной координационной сфере алюминия. Этим объясняется регио- и стереоселективность алкилирования крезолов. Основной продукт реакции для всех изомерных крезолов — крезол с изо-

борнильным заместителем в *орто*-положении относительно гидроксильной группы.

В работе [74] впервые исследовано алкилирование гидрохинона **96** камфеном в присутствии фенолята алюминия (схема 20). Реакция проходит с хорошей конверсией с выходом основного продукта 70—80%, но изменение соотношения исходных реагентов приводит к существенному изменению состава алкилата (табл. 7).

Так при использовании избытка камфена в качестве основного продукта образуется моноэфир гидрохинона **97** (схема 20).

В этой реакции представляет интерес образование диэфиров гидрохинона **98**. Для диэфиров гидрохинона характерно образование диастереомеров при присоединении двух хиральных терпеновых фрагментов к фенольному ядру. Соотношение диастереомеров составляет 1 : 2, что было показано спектрально.

При эквимольных количествах гидрохинона и камфена реакция алкилирования проходит селективно с образованием моноалкилированных гидрохинонов, а основной продукт реакции — 2-изоборнилгидрохинон **99**.

Увеличение количества фенола (мольное соотношение гидрохинон : камфен = 2 : 1) приводит к увеличению скорости реакции, но при этом селективность процесса падает. Возрастает количество гидрохинона с изокамфильным радикалом **100** до 20%.

Среди продуктов этой реакции идентифицированы диэфиры с изокамфильным и изофенхильным заместителями **98б** и **98в**, но их содержание незначительно (~0,5%). При алкилировании гидрохинона камфеном в качестве побочного продукта был получен диалкилированный хинон **101**.

Алкилирование фенола α -пиненом и дипентеном

Соотношение фенол : терпен	Условия реакции			Конверсия, %	Продукты реакции, %	
	Количество катализатора, %	T, °C	Время, ч		Эфир	Алкилфенол
α-Пинен						
1 : 1	Ph(OH) ₃ Al (10%*)	170—175	7	60	70,0	20,8
2 : 1	Ph(OH) ₃ Al (5%*)	180—190	7	100	72	28
2 : 1	Ph(OH) ₃ Al (20%)	190	7	100	60	30,6
1 : 1	Смола КУ-2, колонка 13 см	120—130	1,5	75	35,75	48,8
Дипентен						
2 : 1	Ph(OH) ₃ Al (5%)	170	10	90	73	27
1 : 1	Ph(OH) ₃ Al (10%*)	170	7	70	75	15
1 : 1	Смола КУ-2, колонка 13 см	120—130	1,5	65	54	46

* %(масс.) катализатора к фенолу

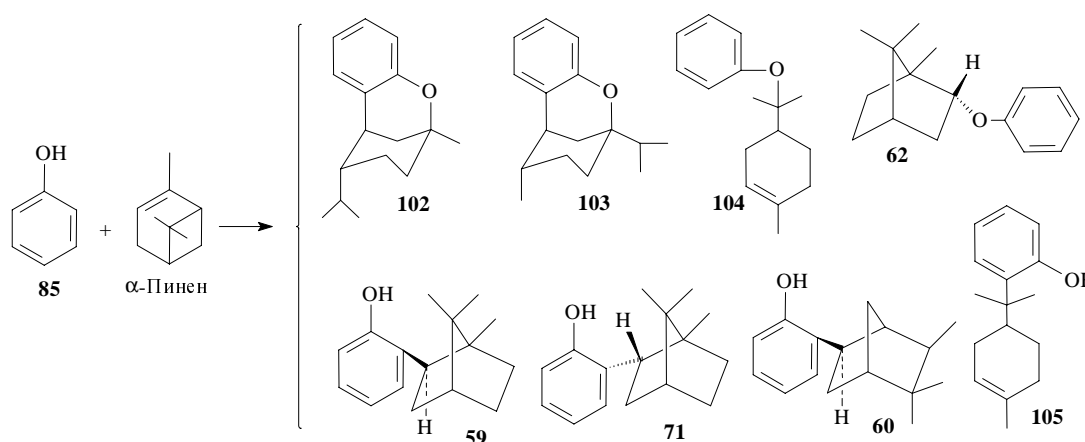


Схема 21

Как было показано выше, при алкилировании крезолов камфеном образуется ~1,5% хроманов, что объясняется образованием в ходе реакции катиона пинанового типа. В связи с этим мы предполагали получить целевые хромановые производные при алкилировании фенола α -пиненом (схема 21).

Оказалось, что в присутствии фенолята алюминия образуется до 70% терпенилфениловых эфиров и около 30% терпенофенолов (табл. 8). Состав и строение продуктов этой реакции значительно зависит от соотношения реагентов.

При эквимолярных количествах исходных реагентов основной продукт реакции — эфир хроманового типа **102** (46%). Кроме него обнаружены хроман **103** (~9%), борниловый эфир **62** и эфир с ментановым фрагментом **104** (по 8%).

Основной продукт фенольной фракции — терпенофенол **105** с ментановым строением терпенового заместителя (схема 21).

При избытке фенола алкилирование проходит с образованием эфиров и фенолов в близком к прежнему соотношению (2,6 : 1), но существенно меняется состав алкилата. Основные продукты этой реакции — эфиры хроманового типа, причем в наибольшем количестве образуется эфир **103** (32%). Фенольная фракция содержит равные количества *o*-борнилфенола **71**, *o*-изоборнилфенола **59**, *o*-изокамфилфенола **60**.

При алкилировании фенола дипентеном как и в случае с α -пиненом в основном образуются феноло-

вые эфиры, которые на 50% состоят из эфиров хроманового типа. Следовательно при использовании фенолята алюминия в реакции алкилирования фенола α -пиненом возможно преимущественное получение эфиров хроманового типа.

Из изложенного выше следует, что феноляты алюминия, создавая организованное пространство реакции, представляют собой регио- и стереоселективные катализаторы алкилирования фенолов монотерпеновыми углеводородами, реакции алкилирования проходят в координационной сфере алюминия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харламович Г.Д., Чуркин Ю.В. Фенолы. М.: Химия, 1974, 376 с.
2. Питлу Р., Дабс П. Патент Швейцарии № 2067972, 1996.
3. Пантух Б.И., Колесников С.В., Сурков В.Д. Патент РФ № 216509, 2001.
4. Сорокина И.В., Крысин А.П., Хлебникова Т.Б. и др. Аналит. обзор. СО РАН, Сер. Экология, 1997, вып. 46, 68 с. ГПНТБ. Ин-т орган. химии. Новосибирск.
5. Патент РФ № 1216944, 1996.
6. Патент РФ № 99104480, 2001.
7. Патент США № 4560809, 1985.
8. Патент Японии № 60218346, 1985.
9. Европейский патент № 0347710, 1989.
10. Европейский патент № 0281399, 1988.
11. Патент США № 5292970, 1994.
12. Гунько В.М., Роев Л.М. Теор. и эксперим. химия, 1982, № 1, с. 85—90.

13. Зорина А.В., Мичуров Ю.И., Гершанов Ф.Б. и др. Ж. орган. химии, 1980, т. 50, вып. 3, с. 581—586.
14. Козликовский Я.Б., Нестеренко С.А., Коцкий В.А. Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол., 1978, т. 21, вып. 5, с. 648—651.
15. Коцкий В.А., Козликовский Я.Б., Нестеренко С.А., Поливанов А.В. Там же, 1983, т. 26, вып. 7, с. 786—789.
16. Козликовский Я.Б., Коцкий В.А. Ж. орган. химии, 1984, т. 20, вып. 1, с. 121—124.
17. Козликовский Я.Б., Черняев Б.В., Литвин А.Л., Кофанова А.В. Там же, 1986, т. 22, вып. 7, с. 1469—1474.
18. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. Новосибирск: Наука, 2000, 664 с.
19. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. Казань, 2001, 376 с.
20. Pop E., Browne S.E., Nadler V. e. a. M.E. Bioorganic & Medical Chemistry Letters, 1996, v. 6, № 13, p. 1553—1558.
21. Pottier E. Bull. Soc. Chim. Fr., 1981, v. 2, № 9—10, p. 335—339.
22. Одинокое В.Н., Спивак А.Ю., Емельянова Г.А. и др. Изв. АН. Сер. хим., 2001, № 11, с. 2127—2130.
23. Кузаков Е.В., Шмидт Э.Н. Химия природ. соедин., 1998, с. 653—662.
24. Stern M.H., Regan Th.H., Maier D.P. J. Org. Chem., 1973, v. 38, № 7, p. 1264—1269.
25. Biénaute H., Ancel J.-E., Meilland P., Simonato J.P. Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, № 18, p. 3339—3343.
26. Козликовский Я.Б., Коцкий В.А., Бутов С.А. Ж. орган. химии, 1986, т. 22, вып. 3, с. 606—610.
27. Козликовский Я.Б., Коцкий В.А., Бутов С.А., Овсюк Т.Ф. Там же, 1988, т. 24, вып. 4, с. 827—830.
28. Патент Чехословакии № 111292, 1990.
29. Патент Чехословакии № 273290, 1992.
30. Патент Японии № 04-103550, 1978.
31. Международная заявка № 02055461, 2002.
32. Иноятков Ф.Х., Абубакиров Р.Ш., Микая А.И. и др. Изв. АН. Сер. хим., 1993, № 5, с. 992—994.
33. Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф. и др. Ж. орган. химии, 2000, т. 36, вып. 12, с. 1819—1823.
34. Harmer M.A., Sun Q. Applied Catalysis A: General, 2001, v. 221, p. 45—62.
35. Павлов С.Ю., Яблонская А.И., Смирнов В.А. и др. Патент РФ № 216507, 2001.
36. Седельников А.И., Тихонова Т.С., Полякова Н.П., Ларионов В.П. Гидролиз и лесохим. пром-сть, 1985, № 4, с. 12.
37. Патент США № 4628127, 1986.
38. Писаненко Д.А., Смирнов-Замков Ю.И. Ж. прикл. химии, 1999, т. 72, вып. 9, с. 1564—1566.
39. Holderich W., Hesse M., Naumann Fr. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1988, v. 27, p. 226—246.
40. Auuatterumal S., Nellutla S., Parasuraman S. Catalysis Lett., 2001, v. 72, № 3—4, p. 225—228.
41. Sen S.E. Tetrahedron, 1999, v. 55, p. 12657—12698.
42. Фоменко В.В., Титова Т.Ф., Корчагина Д.В. и др. Ж. орган. химии, 1995, т. 31, вып. 2, с. 300—301.
43. Титова Т.Ф., Фоменко В.В., Корчагина Д.В. и др. Там же, 1997, т. 33, вып. 5, с. 731—741.
44. Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Яровая О.И. и др. В.А. Там же, 1999, т. 35, вып. 7, с. 1031—1041.
45. Хейфиц Л.А., Молдованская Г.И., Шарипова Р.И., Ильина Г.И. Ж. орган. химии (спец. вып.). Ленинград: Наука, 1965, 101с.
46. Хейфиц Л.А., Аульченко И.С., Щеголева Г.М. Ж. орган. химии, 1966, т. 2, вып. 11, с. 2059—2064.
47. Фоменко В.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф. и др. Там же, 2000, т. 36, вып. 4—5, с. 564—576.
48. Кузаков В.Е., Шмидт Э.Н. Химия природ. соедин., 2000, № 3, с. 198—207.
49. Хейфиц Л.А., Аульченко И.С. В кн.: Химия и технология душистых веществ и масел. М., 1968, вып. 8, с. 142—190.
50. Хейфиц Л.А., Молдованская Г.И., Броун Э.В., Белов В.Н. Ж. общей химии, 1960, т. 30, № 5, с. 1716—1720.
51. Москвичев В.И., Хейфиц Л.А. Ж. орган. химии, 1973, т. 9, вып. 7, с. 1444—1447.
52. Молдованская Г.И., Хейфиц Л.А., Кохманский А.В., Белов В.Н. Ж. общей химии, 1963, т. 33, № 10, с. 3392—3398.
53. Хейфиц Л.А., Молдованская Г.И., Шулов Л.М. Ж. орган. химии, 1965, т. 1, вып. 6, с. 1057—1063.
54. Demoll Helvetica chem. acta, 1964, v. 47, № 41, p. 319—337.
55. Nayak U.R., Dalavoy V.S., Deodhar V.V. Ind. J. Chem., Sect. B, 1989, v.28: 1—11, p. 956—957.
56. Хейфиц Л.А., Шулов Л.М. Ж. орган. химии, 1965, т. 1, вып. 6, с. 1063—1067.
57. Аульченко И.С., Хейфиц Л.А. Там же, 1966, т. 2, вып. 11, с. 2055—2058.
58. Нестерова Е.Т., Седельников А.И., Куприна Л.Б., Боровкова Н.Н. Гидролиз и лесохим. пром-сть, 1988, № 3, с. 13.
59. Исагуляни В.И., Преображенская Н.В. Хим. пром-сть, 1965, № 10, с. 739—740.
60. Исагуляни В.И., Преображенская Н.В., Гаврыш Г.Н. В кн.: Сб.тр. Московского института нефтехимической и газовой пром-сти им. И.М. Губкина, 1967, вып. 72, с. 100—101.
61. Москвичев В.И., Хейфиц Л.А. Ж. Всес. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева, 1975, т. 20, № 4, с. 479—480.
62. Москвичев В.И., Хейфиц Л.А. Ж. орган. химии, 1973, т. 9, вып. 11, с. 2256—2259.
63. McCormick J.P., Barton D.L. Tetrahedron, 1978, v. 34, p. 325—330.
64. Аульченко И.С., Гаврилова Т.Ф., Москвичев В.И. и др. Ж. орган. химии, 1975, т. 11, вып. 4, с. 738—746.
65. Родионов В.Н., Козликовский Я.Б., Андрущенко В.А. Там же, 1991, т. 27, вып. 12, с. 2627.
66. Pottier E., Savidan L. Bull. Soc. Chim. Fr., 1977, v. 5—6, p. 557—559.
67. Stevens K.L., Jurd L., Manners G. Tetrahedron, 1974, v. 30, p. 2075—2076.
68. Schmidhauser J.C., Bryant G.L., Donahue P.E. e. a. J. Org. Chem., 1995, v. 60, p. 3612—3618.
69. Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Заявка РФ № 2003106390, приоритет 11.03.03, решение о выдаче 11.03.04.
70. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В. и др. Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения, 2003, № 1, с. 9—13.
71. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Ипатов Е.У. Там же, 2003, № 1, с. 14—15.
72. Подберезина А.С., Хейфиц Л.А. Ж. орган. химии, 1970, т. 6, вып. 5, с. 995—999.
73. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Борбулевич О.Я. Химия высокомолекулярных соединений, лесохимия и органический синтез. Тр. Коми научного центра УрО Российской АН. Сыктывкар, 2002, вып. 167, с. 102—116.
74. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Ипатов Е.У. Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения, 2003, № 1, с. 16—19.