

На правах рукописи

Чукичева Ирина Юрьевна

**АЛКИЛИРОВАНИЕ ФЕНОЛОВ  
МОНОТЕРПЕНОВЫМИ  
УГЛЕВОДОРОДАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук



Уфа – 2003

Работа выполнена в лаборатории лесохимии Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской Академии Наук.

Научный руководитель:

член-корр. РАН  
**Кучин А.В.**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,  
профессор  
**Куковинец О.С.**

кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
**Байбулатова Н.З.**

Ведущая организация:

Новосибирский Институт  
органической химии  
им. Воровцова Н.Н. СО РАН

Защита состоится 10 июня 2003 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской Академии Наук, по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат разослан "\_\_\_" мая 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета,  
доктор химических наук



Ф.А. Валеев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Терпенофенолы являются важным и весьма распространенным в природе классом соединений. Многие из них обладают такими важными биологическими свойствами, как переносчики электронов в дыхательной цепи, радиопротекторы, экзогенные антиоксиданты, гепатопротекторы и др. Терпенофенольные соединения широко используются в качестве антиоксидантов в различных отраслях промышленности, как исходные компоненты в синтезе антисептических препаратов, инсектицидов, душистых веществ.

Так как многие реакции с участием бициклических монотерпеноидов протекают как тандемные, т.е. одновременно с основной реакцией происходит и скелетная перегруппировка, разработка регио- и стереоселективных методик конденсации фенолов с терпенами приобретает особую актуальность в этом случае.

Работа выполнена в соответствии с планами Института химии Коми НЦ РАН как раздел комплексной темы лаборатории лесохимии «Синтез функциональных производных низкомолекулярных компонентов из растительного сырья (в том числе хиральных): изучение физиологических свойств полученных соединений» (№ 01.960.010009 и 01.2.00102723).

**Цель работы.** Изучение закономерностей и оптимизация условий селективного проведения реакции алкилирования фенолов терпенами в присутствии фенолятов алюминия и перегруппировки фенилизоборнилового эфира с использованием различных катализаторов.

**Научная новизна.** Изучена перегруппировка фенилизоборнилового эфира в условиях катализа кислотами и фенолятом алюминия и предложено объяснение высокой селективности превращения эфира в присутствии фенолята алюминия, основанная на тандемной перегруппировке типа Кляйзена и Вагнера-Меервейна. Впервые обнаружен эффект образования диастереомеров на ди- и тритерпенофенолах. Выяснено, что при алкилировании крезолов камфеном в присутствии крезолятов алюминия образуется крезол с изоборнильным заместителем в *орто*-положении относительно гидроксильной группы; на селективность процесса влияет положение метильной группы. Впервые изучено алкилирование гидрохинона камфеном; показано, что направление реакции по пути С- или О-алкилирования значительно зависит от соотношения исходных компонентов. Предложен метод синтеза эфиров хроманового типа, основанный на алкилировании фенола  $\alpha$ -пиненом в присутствии фенолята алюминия.

**Практическая ценность.** Разработаны и запатентованы технологические пути синтеза орто-терпенофенолов, основанные на высокой орто-селективности процесса алкилирования на оргааноалюминиевых катализаторах.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы были представлены на 6 международных и региональных конференциях: 12-ая Международная конференция по органическому синтезу, Венеция, 1998; Международная конференция природных продуктов и физиологически активных веществ, Новосибирск, 1998; Международная конференция им. И.Постовского по органической химии, Екатеринбург, 1998; Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ», Сыктывкар, 2000; XIX Европейская конференция по изопреноидам, Польша, 2001; II Всероссийская конференция «Химия и технология растительных веществ», Казань, 2002.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе один патент РФ, 5 статей, тезисы 7 докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на \_\_\_\_\_ страницах, содержит 11 рисунков, 21 таблицу и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, который включает 112 наименований. Первая глава представляет собой литературный обзор, где обобщены данные по алкилированию фенолов олефинами в присутствии различных катализаторов и подробно обсуждаются скелетные перегруппировки, характерные для терпенов. Вторая глава посвящена изложению и обсуждению результатов исследований. В третьей главе приведены экспериментальные данные.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Использование дешевых и легкодоступных исходных соединений для получения терпенофенолов имеет немаловажное значение. Нами исследовано алкилирование фенолов камфеном, который достаточно легко получается при изомеризации коммерчески доступного  $\alpha$ -пинена.

Процесс алкилирования проходит двумя путями: 1) посредством прямого замещения ароматического ядра (С-алкилирование); 2) через промежуточное образование алкилфениловых эфиров (О-алкилирование) с последующей перегруппировкой их в алкилфенолы (подобно перегруппировке Кляйзена).

Наиболее распространенными методами синтеза алкил- и терпенофенолов является взаимодействие фенолов с олефинами в присутствии кислотных катализаторов и фенолята алюминия (ФА). Эта

реакция сопровождается процессами изомеризации и приводит к сложным смесям изомерных алкилфенолов, отличающихся не только положением заместителя в ароматическом ядре, но и его строением.

В представленной работе исследовали алкилирование фенолов камфеном в присутствии соответствующих фенолятов алюминия и перегруппировку фенилизоборнилового эфира, с использованием в качестве катализаторов ФА и трехфтористого бора в ледяной уксусной кислоте.

### 1. Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия

В работе представлены результаты систематического исследования алкилирования фенола (1) камфеном (2) в присутствии фенолята алюминия (схема 1, табл.1).

Фенолят алюминия является региоселективным катализатором для этой реакции и в продуктах конденсации содержится до 93% *орто*-терпенофенолов. Основным продуктом является *орто*-замещенный фенол (4) с изоборнильным строением терпенового радикала (80%). Изоборнильное строение терпенового заместителя было доказано данными ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии и подтверждено рентгеноструктурным анализом: феноксильный заместитель находится в аксиальном положении по отношению к пяти-членному циклу.

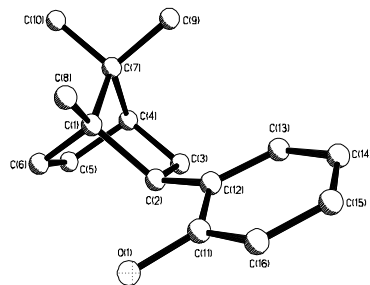


Рисунок 1. Молекулярное строение орто-изоборнилфенола (4)

При детальном исследовании продуктов конденсации было установлено, что второй *орто*-терпенофенол (5) имеет изокамфильное строение заместителя, а оксифенильный фрагмент находится при атоме  $\text{C}^5$ . В спектре ЯМР  $\text{C}^{13}$  соединения (5), снятом в режиме модуляции C-H взаимодействия (JMOD), наблюдаются сигналы атомов углерода  $\text{C}^6$  и  $\text{C}^7$  двух метиленовых групп (32.68 и 33.57 м.д., соответственно) и сигнал одного четвертичного атома углерода  $\text{C}^2$  (39.66 м.д.). Для метильных групп фенола (5) характерно слабopольное смещение сигналов в спектре ЯМР  $\text{C}^{13}$  (16.38, 24.88 и 27.74 м.д.). Химические сдвиги в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (5) хорошо согласуются с величинами, полученными путем расчета с учетом инкрементов заместителей в ароматическом кольце. Кроме того, полученные нами спектральные характеристики сходятся с литературными данными для соединений с изокамфильным строением терпенового фрагмента.

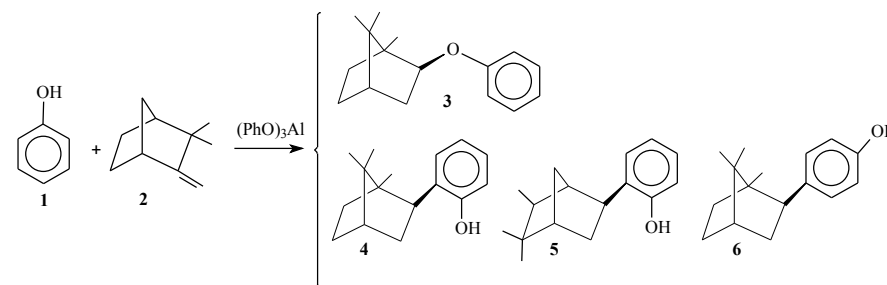


Таблица 1

Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия

Соотношение фенол: камфен	Количество $(\text{PhO})_3\text{Al}$ , %	Темп., °C	Время, час	Конверсия, %	Продукты реакции, %				
					Эфир	4	5	6	Диалкилфенол
2:1	10	160	3	95	2,5	79	12	3,5	2
1:1	3	160	3	70	12	70	7	1,0	
1:1	3	100	13	35	86	14			
1:1	10	160	6	90	3	80	8	4	
1:2	10	170	3	85	4	34	7		52
1:2	2	170	9	70	6	56	8		30

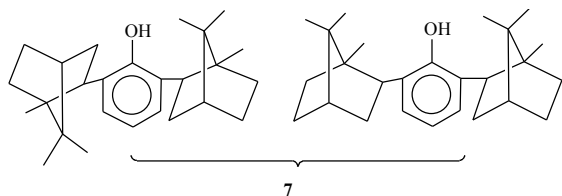
Присутствие побочного соединения (5) в реакционной смеси можно объяснить вторичными изомеризационными процессами.

Пара-изомер (6) был получен как побочный продукт в очень незначительных количествах. Терпеновый радикал *пара*-замещенного фенола также имеет изоборнильное строение. В ИК-спектре (6) присутствуют полосы поглощения, характерные для *пара*-замещения ароматического кольца ( $824\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в области ароматики наблюдаются только два сигнала незамещенных атомов углерода ароматического кольца (114.39 и 130.36 м.д.), каждый из сигналов соответствует двум эквивалентным атомам углерода, что свидетельствует о *пара*-замещении бензольного ядра. В ПМР-спектре наблюдаются сигналы АВ-системы протонов *пара*-замещенного фенола.

Кроме того, в реакции алкилирования фенола камфеном были получены ди- и три-изоборнилфенолы. *Орто,орто*-дитерпенофенол был получен как основной продукт при соотношении исходных реагентов 1÷2 (табл.1). Данные масс-спектрометрии соединения (7), выделенного в качестве

индивидуального продукта методом колоночной хроматографии, свидетельствуют о присоединении двух молекул камфена к одной молекуле фенола ( $m/z$  366).

По соотношению интенсивностей протонов в ПМР-спектре соединения (7) определили, что на 3 протона ароматического ядра приходится 18 протонов метильных групп двух терпеновых заместителей, что также коррелирует со структурой дизамещенного фенола. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ПМР было обнаружено удвоение сигналов. В спектре ПМР соединения (7) в области 3.0 – 3.2 м.д. наблюдаются два триплета с химическими сдвигами 3.05 и 3.12 м.д. с константами 8,8 и 9,1 Гц, соответствующие протонам при  $\text{C}^2$ . Протон гидроксильной группы также дает два сигнала при 4.7 и 4.75 м.д. Это удвоение сигналов соответствует диастереомерам, которые образуются при присоединении двух хиральных терпеновых фрагментов к фенольному ядру:



В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы некоторых углеродных атомов также представлены двумя линиями, близкими по химическим сдвигам, соответствующими сигналам атомов углерода диастереомеров. В частности наблюдается двойной сигнал для углеродов  $\text{C}^{10}$  и  $\text{C}^9$  метильных групп, атомов метиленовых групп  $\text{C}^6$  (33.99 и 34.43 м.д.) и  $\text{C}^3$  (40.03 и 40.14 м.д.), а также присутствует двойной сигнал арильного атома углерода, связанного с гидроксильной группой (155.80 и 154.09 м.д.).

Мы впервые выделили и описали одну из форм диастереомеров. Рентгеноструктурный анализ подтвердил, что выделенный нами диастереомер (8) орто,орто-диизоборнилфенола является (R,S)-формой (рис. 2). Спектры ПМР и ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения (8) имеют один набор сигналов.

При изучении продуктов реакции алкилирования фенола (1) избытком камфена был выделен и охарактеризован триизоборнилфенол (9). В соответствии с данными масс-

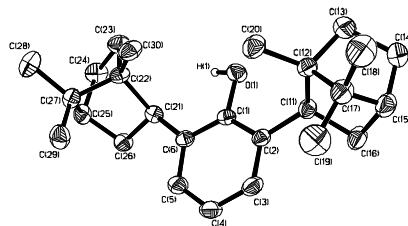
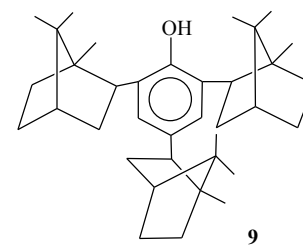


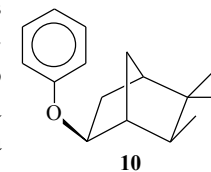
Рисунок 2. Молекулярная структура о,о-диизоборнилфенола (8)

спектрометрии в спектре соединения (9) присутствует молекулярный ион с  $m/z$  503, подтверждающий присутствие трех терпеновых заместителей.



Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ПМР полученного соединения однозначно свидетельствуют об образовании о,о,р-триизоборнилфенола. Соотношение интенсивностей сигналов протонов бензольного кольца и протонов терпеновых метильных групп (2:27) в ПМР-спектре, согласуется со структурой тризамещенного фенола (9).

О-алкилирование фенола камфеном в присутствии ФА происходит только при температуре реакционной смеси до  $100^\circ\text{C}$ . В этом случае основным продуктом реакции является фенилизоборниловый эфир (ФИЭ) (табл. 1). Структура полученного эфира (3) подтверждена данными ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре ФИЭ (3) наряду с исчезновением полосы валентных колебаний гидроксильной группы фенола в области  $3400\text{ см}^{-1}$  появляются интенсивные полосы валентных колебаний (асимметричные и симметричные) группы  $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$  простого эфира ( $1248\text{ см}^{-1}$  и  $1084\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  эфира (3) сигнал терпенового атома углерода, связанного с атомом кислорода наблюдается при 84.4 м.д. Доказательством изоборнильного строения терпенового радикала полученного эфира является идентичность сигналов терпеновых атомов углерода в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  изоборнилфенола (4) и фенилизоборнилового эфира (3). Кроме фенилизоборнилового эфира в реакции образуются следовые количества изокамфилфенилового эфира (10). Присутствие эфира (10) определили по сигналу атома  $\text{C}^5$ , связанного с кислородом (79.87 м.д.) в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ .



## 2. Перегруппировка фенилизоборнилового эфира до алкилированного фенола

В настоящей работе изучена перегруппировка ФИЭ в присутствии катализаторов, которые традиционно используются в реакции алкилирования. Был исследован ряд кислотных катализаторов, таких как минеральные кислоты ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), катионообменная смола (KY-2), титановый катализатор, фибан К-1.

Известно, что  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{BF}_3$  и некоторые другие кислотные катализаторы ориентируют алкильную группу главным образом в *para*-положение. Феноляты алюминия и окись алюминия, напротив, способствуют образованию ортозамещенных алкилфенолов.

Как показали наши исследования превращение ФИЭ в присутствии минеральных кислот приводит к образованию *орто*- и *пара*-изомеров алкилфенолов в соотношении 1:3 соответственно. Использование нанесенных катализаторов изменяет это соотношение до 1:2.

Выяснение роли внутримолекулярной перегруппировки фенилизоборнилового эфира в процессе алкилирования фенола камфеном представляет значительный интерес. Для этого провели сравнение изомерного состава продуктов прямого алкилирования фенола с продуктами превращения алкилфенилового эфира в условиях, близких к условиям алкилирования.

В представленной работе исследована перегруппировка фенилизоборнилового эфира и прямое алкилирование фенола камфеном с использованием одних и тех же катализаторов, в частности, трехфтористого бора в ледяной уксусной кислоте и фенолята алюминия (таблица 2).

Таблица 2

Реагенты (моль : моль)	Катализатор %	Темп., °С	Время, час	Конверсия, %	Соотношение <i>орто</i> - <i>пара</i> - изомеров
фенол : камфен 1 : 1	35% BF <sub>3</sub> AcOH, 10%	80	3	85	1 : 1
фенилизоборни- ловый эфир	35% BF <sub>3</sub> AcOH, 10%	80	3	70	2 : 1
фенол : камфен 1 : 1	(PhO) <sub>3</sub> Al, 10%	160	6	90	20 : 1
фенилизоборни- ловый эфир	(PhO) <sub>3</sub> Al, 10%	120	6	80	25 : 1

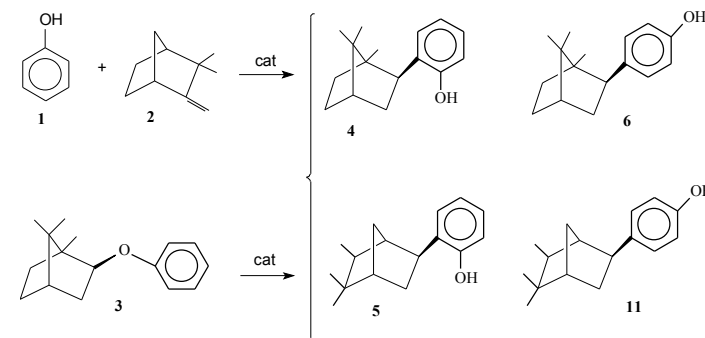
Установлено, что при алкилировании фенола камфеном и перегруппировке ФИЭ в присутствии BF<sub>3</sub> в ледяной уксусной кислоте образуется смесь *орто*- и *пара*-замещенных фенолов. Причем изомеры по положению относительно гидроксильной группы содержат по два изомера, отличающихся изоборнилным и изокамфильным строением терпенового заместителя (схема 2). В случае *орто*-замещения соотношение изоборнилфенола к изокамфилфенолу – 1:4, соответственно, а при *пара*-расположении терпенового остатка соотношение изоборнилфенола к изокамфилфенолу соответствует 1:2.

Структура всех полученных соединений однозначно установлена с привлечением ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ИК-спектральных методов анализа.

Кроме того, при перегруппировке эфира (3) общее соотношение *орто*-*пара*-изомеров равно 2 (табл. 2). По литературным данным это один из показателей того, что перегруппировка проходит межмолекулярно, т.е. сначала происходит отщепление карбокатиона от атома кислорода и только

после этого идет алкилирование ароматического ядра. Этим же объясняется то, что в присутствии BF<sub>3</sub> образуется смесь изомеров (4-6, 11).

Схема 2



Таким образом, при алкилировании фенола и перегруппировке ФИЭ в кислых условиях образуется одинаковый набор продуктов и С-алкилирование протекает в тех же условиях, что и перегруппировка эфира.

Однако при конденсации фенола и камфена и перегруппировке ФИЭ в присутствии фенолята алюминия (PhO)<sub>3</sub>Al результаты реакции меняются. Для алкилирования фенола требуется более высокая температура, чем для перегруппировки эфира (3) и состав алкилата несколько отличается от состава продуктов перегруппировки ФИЭ. Соотношение *орто*- и *пара*-изомеров равно примерно 20÷1 и при перегруппировке эфира, и при алкилировании фенола. При перегруппировке эфира (3) *орто*- и *пара*-фенолы (5) и (11) с изокамфильным 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.

Полученные экспериментальные данные могут служить косвенным подтверждением того, что реакция С-алкилирования проходит через образование эфира с последующей его перегруппировкой.

При перегруппировке фенилизоборнилового эфира (3) в присутствии фенолята алюминия на первой стадии идет образование координационной связи алюминия с атомом кислорода эфира. И только после этого происходит внутримолекулярная тандемная 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 алюминия.

Таким образом, при использовании в качестве катализатора фенолята алюминия алкилирование фенола и перегруппировка ФИЭ проходит селективно с выходом основного продукта – *орто*-изомера, имеющего *экзо*-конфигурацию и *изоборнильное* строение терпенового заместителя – до 80%.

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.

### 3. Алкилирование крезолов камфеном при участии крезолатов алюминия

В настоящей работе представлены результаты исследований по *орто*-алкилированию *о*-, *м*- и *п*-крезолов камфеном в присутствии соответствующих крезолатов алюминия (таблица 3).

Таблица 3

Условия и выходы продуктов реакции алкилирования крезолов камфеном

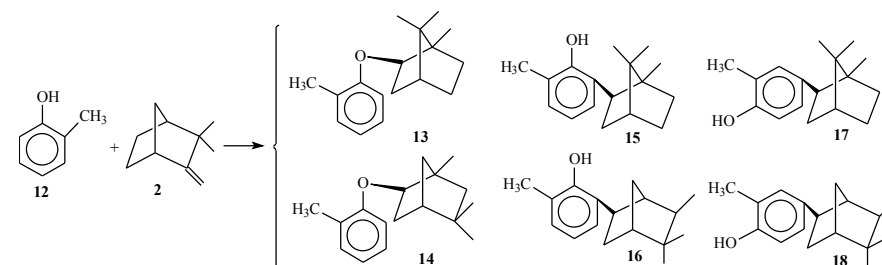
Соотношение крезол: камфен	Количество катализатора, %	Темп., °С	Время, час	Конверсия, %	Продукты реакции, %				
					Эфирная фракция	<i>орто</i> -изоборнил-крезол	<i>орто</i> -изокамфил-крезол	<i>пара</i> -изоборнил-крезол	Диалкил-крезол
<b><i>орто</i>-крезол</b>									
1:1	10	140	6	80	3	85	10	2	
1:1	10	160	6	90	3,5	77	12	4	2,5
1:1	3	160	6	30	43	48	2	1,5	
		180	3		24	58	5	4	
2:1	10	180	4	95	5	35	39	20	
<b><i>мета</i>-крезол</b>									
2:1	10	160	6	70	7	74	14	2	
1:1	10	170	6	80	6,5	60*	20	3	
<b><i>пара</i>-крезол</b>									
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

Выход и структура продуктов реакции алкилирования зависит от многих факторов и даже небольшие изменения в структуре исходного реагента приводит к совершенно иному течению процесса. Это и было показано на примере алкилирования крезолов.

При алкилировании *о*-крезола максимальный выход соединения (15) получен при эквимольных количествах исходных реагентов. При повы-

шении температуры до 160°C увеличивается содержание (16) и *пара*-изомеров (17) и (18) за счет перегруппировки (15) (схема 3).

Схема 3



Образующийся в этих условиях основной продукт (15) и эфир *орто*-крезола имеют *изоборнильное* строение терпенового заместителя, что было установлено методами ИК-, ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ , масс-спектрологии. Рентгеноструктурный анализ фенола (15) подтвердил *изоборнильное* строение заместителя и *экзо*-положение фенильного фрагмента относительно мостиковой связи (рис.3). 2,6-Замещенный фенол (16) имеет *изокамфильное* строение терпенового остатка.

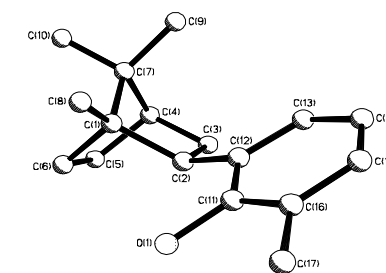
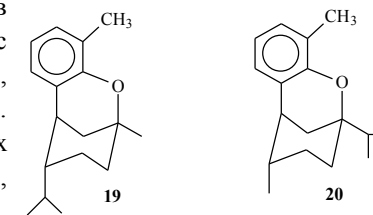


Рисунок 3. Молекулярная структура 6-изоборнил-2-метилфенола (15)

Значительное снижение стереоселективности реакции происходит при использовании избытка *о*-крезола (табл. 3). В условиях этой реакции является необычным состав эфирной фракции (5%). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  смеси эфиров можно выделить четыре группы сигналов, характерных для *изоборнилового* (13), *изофенхилового* (14) эфиров и двух эфиров хроманового типа (19 и 20).

Данные ЯМР  $^{13}\text{C}$  однозначно свидетельствуют об образовании хроманов (19) и (20). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (смеси эфиров) снятом в режиме модуляции C-H взаимодействия (JMOD) наблюдаются два сигнала тетразамещенных углеродных атомов терпенового фрагмента, связанных с атомом кислорода при 74.31 и 78.79 м.д., соответствующих эфирам (19) и (20). Кроме того наблюдаются сигналы трех атомов углерода –CH<sub>2</sub>- групп: 19.95, 30.56, 34.77 (C<sup>3</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup>) и 23.80,

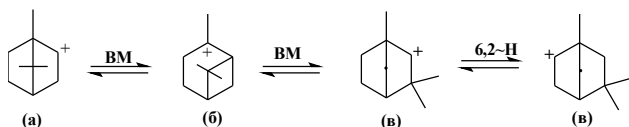


24.99, 29.32 ( $C^3$ ,  $C^2$ ,  $C^6$ ) в соединениях (19) и (20). В ПМР-спектре наблюдаются характерные сигналы метиновых протонов при атоме  $C^5$  в области 2.77 м.д. и 3.09 м.д. соединений (20) и (19), в то время как сигналы протонов  $-CH-$  групп, связанных с ароматическим кольцом в эфирах (13) и (14), наблюдаются в области 4.11 м.д. и 4.38 м.д. соответственно. Соотношение интенсивностей метиновых протонов позволяет утверждать, что эфиры (13), (14) и (19) находятся в смеси примерно в одинаковых количествах, в то время как содержание хромана (20) больше примерно в 1,5 раза. Вывод о количественном составе эфиров, сделанный по данным ПМР-спектроскопии не противоречит данным, полученным при ГЖХ анализе исследуемой смеси.

Спектральные данные соединения (14) соответствуют изофенхильной структуре заместителя. Для структуры (14) характерно слабopольное смещение сигналов метильной группы при  $C^8$  (29.43 м.д.) и метиленовой группы при  $C^3$  (49.61 м.д.), а также сильнопольное смещение четвертичного атома углерода  $C^2$  гем-диметильного фрагмента (37.03 м.д.).

Известно, что переход от изокамфановой (а) к фенхановой структуре (в) может протекать через образование промежуточной пинановой структуры (б):

Схема 4



Исходя из такого объяснения перегруппировок камфенгидрокатиона, является логичным образование эфиров (19) и (20) хроманового типа при раскрытии четырехчленного цикла в катионе пинановой структуры (б).

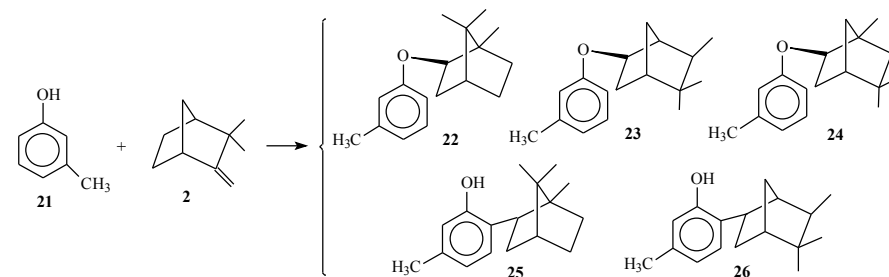
Образование до 20% 4-изоборнил-2-метилфенола (17) полностью подтверждается спектральными данными. В ИК-спектре деформационные колебания бензольного кольца наблюдаются при  $1122\text{ см}^{-1}$  (характерно только для 1,2,4-замещения),  $896\text{ см}^{-1}$  и  $820\text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  происходит слабopольное смещение сигналов метильной группы  $C^{10}$  (14.58 м.д.) и атома  $C^2$  метиновой группы (51.95 м.д.).

Методом ГЖХ анализа и по соотношению интенсивностей протонов  $-CH-$  групп в ПМР-спектре установлено, что среди продуктов реакции содержится 2% 4-изокамфил-2-метилфенола (18).

Снижение селективности алкилирования орто-крезола с увеличением его количества объясняется увеличением кислотности реакционной смеси. Крезол выступает как кислота и его избыток направляет реакцию по пути кислотного катализа.

Реакция алкилирования *мета*-крезола (21) камфеном в присутствии *мета*-крезолята алюминия характеризуется сложным изомерным составом. Реакционная способность *м*-крезола возрастает в результате совпадения активации *орто*- и *пара*-мест бензольного ядра, видимо поэтому выход продуктов реакции мало зависит от соотношения исходных реагентов (схема 5).

Схема 5

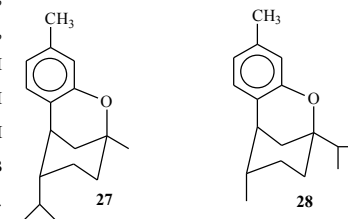


Основным продуктом реакции при использовании избытка *мета*-крезола (соотношение крезол:камфен 2:1) является фенол (25) с изоборнильным строением терпенового заместителя. 6-Изокамфил-3-метилфенол (26) образуется как побочный продукт, соотношение (26):(25) составляет 1:5,5. Структура этих фенолов установлена спектральными методами анализа. Принципиальный вид спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  соединений (25, 26) имеет схожую картину с соответствующими спектрами фенолов (15, 16), отличие составляют лишь сигналы атомов метильной группы *мета*-крезола и *орто*-крезола.

Отнесение сигналов протонов терпенового заместителя было проведено при помощи эксперимента НХСО.

Для реакции алкилирования *мета*-крезола камфеном характерно образование достаточно сложной смеси эфиров независимо от условий реакции. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  эфирной фракции можно выделить сигналы, характеризующие образование эфиров *мета*-крезола с изоборнильным (22), изокамфильным (23) и изофенхильным (24) строением терпенового остатка. Сигналы терпенового атома углерода, связанного с кислородом при 84.30 м.д., 79.57 м.д. и 82.38 м.д., соответственно, согласуются со спектральными данными, полученными нами для *орто*-крезола и фенола, а также с литературными данными для соединений с подобным строением терпенового остова. Среди продуктов реакции обнаружены хроманы (27) и (28).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (JMOD) позволяет



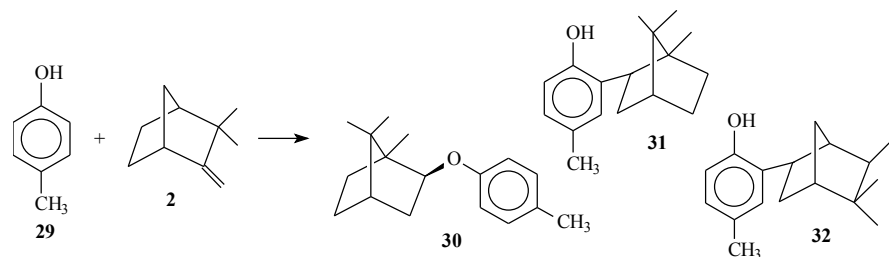
различить сигналы четвертичных атомов углерода, характерные для эфиров (27) и (28) хроманового типа (74.49 и 78.99 м.д.).

Менее селективным процессом является алкилирование мета-крезола камфеном в эквимольных количествах. При этом фенольная фракция содержит до пяти изомеров, три из которых содержатся примерно в одинаковом количестве – 20-30 %. Судя по  $R_f$ , это смесь 6-терпенил-3-метилфенолов (значения  $R_f$  очень близки, поэтому не удалось хроматографически разделить изомеры) с разным строением терпенового заместителя. Основными компонентами смеси являются фенолы (25) и (26), структуру которых установили ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  спектральными методами анализа.

Таким образом, алкилирование мета-крезола, в отличие от *o*-крезола, проходит селективно в присутствии избытка исходного фенола.

Для *para*-крезола (29), как и для *m*-крезола, характерно снижение селективности процесса при соотношении исходных реагентов 1:1. Селективность и скорость реакции существенно увеличивается в присутствии избытка *para*-крезола и нагревании реакционной смеси до 200°C. Основным продуктом является *para*-крезол (31) с изоборнильным заместителем в орто-положении относительно гидроксильной группы. В качестве побочных продуктов образуется 2-изокамфил-4-метилфенол (32) и изоборниловый эфир *n*-крезола (30) (схема 6).

Схема 6



Для алкилирования *n*-крезола характерно образование *o,o*-диалкил-4-метилфенолов, чему способствуют строение исходного фенола (29) и достаточно высокая температура проведения процесса.

Алкилирование *мета*- и *пара*-крезолов камфеном проходит стереоселективно в присутствии избытка исходного фенола, чем отличается от алкилирования *орто*-крезола, для которого характерно резкое снижение стереоселективности процесса в этих условиях.

Строение 2-метилфенола способствует снижению его кислотности за счет образования внутримолекулярных водородных связей. Как было рассмотрено выше, при использовании в качестве катализатора фенолята

алюминия на первой стадии происходит образование координационной связи алюминия с кислородом фенола:



Прочность связи O-H в комплексе (A) определяет возможные пути реакции: если  $\text{H}^+$  связан с комплексом прочно, то реакция идет по пути прямого алкилирования, что мы и наблюдали при алкилировании *орто*-крезола. Кроме того немаловажную роль в случае *o*-крезола сыграли стерические препятствия для встраивания 2-метилфенола в координационную сферу алюминия. Скорость образования комплекса (A) для орто-крезола значительно меньше и при избытке 2-метилфенола (является слабой кислотой) регио- и стереоселективность алкилирования орто-крезола камфеном значительно уменьшается.

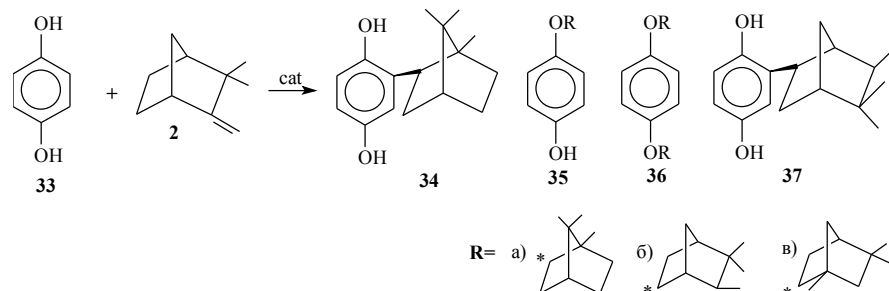
Таким образом реакция алкилирования изомерных крезолов проходит в организованной координационной сфере алюминия. Этим объясняется и селективность алкилирования крезолов: основной продукт реакции – крезол с изоборнильным заместителем в *орто*-положении относительно гидроксильной группы (75-80%). И этим же можно объяснить зависимость состава алкилата от строения исходного фенола.

#### 4. Алкилирование гидрохинона

Пространственно-затрудненные двухатомные фенолы нашли наибольшее применение как антиокислители, обладающие высокой эффективностью, термической стабильностью, низкой токсичностью и дешевизной. В природе чаще всего встречаются двухатомные фенолы (гидрохинон, пирокатехин) и их производные. Фенольные соединения, содержащие в молекуле изопреноидный фрагмент, представляют интерес в плане изучения их биологической активности, о чем свидетельствует ее широкий спектр для природных терпенофенолов. Фенолы растительного происхождения – эффективные антиоксиданты, мощные радио- и гепатопротекторы; известно также, что алкилрезорцин и алкилпирокатехин проявляют ювенильногормональные и противоопухолевые свойства. Эти несомненные достоинства двухатомных фенолов обусловили наш интерес к синтезу терпенофенолов и изучению селективности реакций между фенолами и терпенами.

В настоящей работе исследовано алкилирование гидрохинона (33) камфеном в присутствии фенолята алюминия. Направления реакции алкилирования гидрохинона можно представить схемой 7.





В таблице 4 представлены экспериментальные данные. Реакция проходит с хорошей конверсией с выходом основного продукта 70-80%, но изменение соотношения исходных реагентов приводит к существенному изменению состава алкилата: основными продуктами реакции является либо 2-изоборнил-1,4-диоксibenзол (**34**), либо моно-изоборниловый эфир гидрохинона (**35a**).

Таблица 4

## Условия и продукты реакции алкилирования гидрохинона камфеном

№	Отношение гидрохинон : камфен (моль)	Время реакции, температура, °С	Конверсия, %	Продукты реакции, %		
				моноалкил-гидрохинон	моноэфир	другие продукты реакции
1	1 : 2	6 ч 160	63	13,6 5,6 – (34) 8,0 – (37)	73,3	10,5-диэфир (36) 2-диалкилхинон
2	1 : 1	10 ч 170	75	80,5 71,0 – (34) 9,5 – (37)	5,7	-
3	2 : 1	6 ч 160	80	69,2 48,4 – (34) 19,8 – (37)	7,6	10,8 - диалкилхинон

При использовании избытка камфена (табл. 4 строка 1) в качестве основного продукта выделили моноэфир гидрохинона (**35a**, схема 7), что было подтверждено спектральными данными. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения (**35a**) имеется сигнал при 85.16 м.д. – сигнал терпенового атома углерода простого эфира, а также происходит слабopольное смещение (152.14 м.д.) сигнала бензольного атома углерода, связанного с эфирным атомом кислорода, в то время как атом углерода ароматического кольца, связанный с гидроксильной группой дает сигнал при 148.99 м.д. Строение терпенового заместителя моноэфира (**35a**) – изоборнильное. В качестве побочных

продуктов образуются моноэфиры гидрохинона с изокамфильным (**35б** – 2%) и изофенхильным (**35в** – 1.5%) терпеновым радикалом.

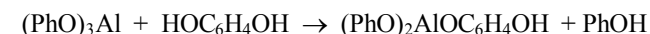
В этой реакции интересно образование диэфиров гидрохинона (**36**), структуру которых также подтвердили спектральными данными. В спектре ПМР соединения (**36a**) обнаружен двойной набор сигналов метильных групп изоборнильного заместителя. Это «удвоение» сигналов соответствует двум диастереомерам, которые образуются при присоединении двух хиральных терпеновых фрагментов к фенольному ядру. Соотношение диастереомеров составляет 1:2 (по интенсивности протонов при  $\text{C}^2$  в ПМР-спектре).

Среди продуктов этой реакции идентифицированы диэфиры (**36б** и **36в**) с изокамфильным и изофенхильным заместителями, но их содержание незначительно ~0,5%. Кроме того, образуется диалкилированный хинон с изоборнильным строением терпеновых заместителей.

При эквимолярных количествах гидрохинона и камфена реакция алкилирования проходит селективно с выходом моноалкилированных 1,4-диоксibenзолов (**34**) и (**37**) 80,5%. Основным продуктом реакции является 2-изоборнил-1,4-диоксibenзол (**34**) (71%). Наблюдаемый в масс-спектре фенола (**37**) молекулярный ион  $m/z$  246, а также соотношение в ПМР-спектре интенсивностей протонов ароматического ядра и протонов терпенового фрагмента (3:17) подтверждает моноалкилирование гидрохинона. Терпеновый радикал в соединении (**34**) имеет изоборнильное строение. В качестве побочного продукта образуется алкилированный гидрохинон (**37**) с изокамфильным строением терпенового остатка.

Увеличение количества фенола (мольное соотношение гидрохинон ÷ камфен – 2÷1) приводит к увеличению скорости реакции, но при этом селективность процесса падает. Количество гидрохинона с изокамфильным радикалом возрастает до 20%.

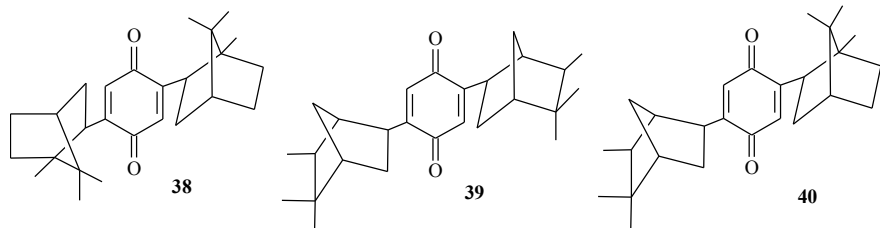
При алкилировании двухатомных фенолов в присутствии фенолята алюминия происходит обмен феноксидных групп катализатора и реагента:



Обменом феноксидных групп катализатора объясняется и тот факт, что во всех реакциях в качестве побочного продукта образуется *орто*-изоборнил-фенол (5%).

Кислотность катализатора увеличивается при координации вокруг алюминия большего числа молекул гидрохинона за счет образования межмолекулярных водородных связей. Этим можно объяснить уменьшение селективности и увеличение скорости процесса при увеличении количества гидрохинона.

В минорных количествах в этой реакции были обнаружены диалкилированные хиноны. В ИК-спектре соединения (**38**) присутствует интенсивная полоса в области  $1654\text{ см}^{-1}$ , характерная для хинонов. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются сигналы 188.9 и 188.3 м.д., соответствующие связи  $\text{C}=\text{O}$ . По соотношению интенсивности протонов хиноидного цикла и протонов терпенового фрагмента в ПМР-спектре (2:34) можно утверждать, что это диалкилированный хинон.



Причем кроме хинона (**38**) с изоборнильным строением терпеновых заместителей образуется хинон (**39**) с изокамфильными заместителями. Исходя из спектральных данных мы считаем, что в смеси также присутствует хинон (**40**) с разными терпеновыми фрагментами.

Таким образом, алкилирование гидрохинона камфеном в присутствии фенолята алюминия проходит селективно с хорошим выходом основного продукта (70-80%), но направление реакции значительно зависит от соотношения исходных компонентов.

### 5. Алкилирование фенола $\alpha$ -пиненом и дипентеном

Алкилирование фенола  $\alpha$ -пиненом представляет практический интерес с точки зрения получения антиоксидантов и исходных продуктов для синтеза душистых веществ.

Ароматические соединения, содержащие конденсированные бензольное и пирановое кольцо, повсеместно распространены в природе. Многие из них обладают биологической активностью или играют важную роль в регуляции биохимических реакций живой материи. Как было показано в литературном обзоре данные, касающиеся синтеза аналогов витамина Е немногочисленны.

В представленной работе показана возможность алкилирования фенола  $\alpha$ -пиненом в условиях катализа фенолятом алюминия.

При алкилировании крезолов камфеном мы получили 1,5% хроманов, что объяснили образованием в ходе реакции катиона пинанового типа. В связи с этим нами предполагалось получение целевых хромановых производных при алкилировании фенола  $\alpha$ -пиненом. Также не исключалась

возможность нестандартного протекания реакции по сравнению с алкилированием камфеном.

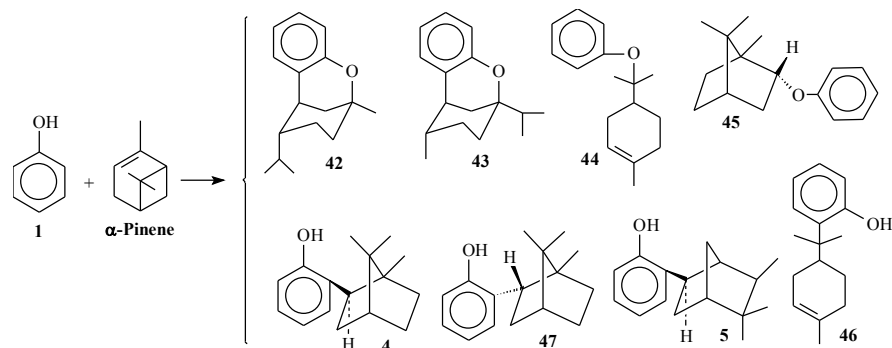
Установлено, что в присутствии фенолята алюминия образуется до 70% терпенилфениловых эфиров и около 30% терпенофенолов (табл. 5). Состав и строение продуктов этой реакции значительно зависит от соотношения реагентов.

Таблица 5

Алкилирование фенола  $\alpha$ -пиненом и дипентеном

№ п/п	Соотношение фенол : $\alpha$ -пинен	Количество катализатора, %	Температура и время реакции	Конверсия, %	Продукты реакции, %	
					эфир	алкил-фенол
<b><math>\alpha</math>-пинен</b>						
1	1 : 1	$\text{Ph}(\text{OH})_3\text{ Al}$ , 10%	170-175 °С; 7 час	60	70,0	20,8
2	2 : 1	$\text{Ph}(\text{OH})_3\text{ Al}$ , 10%	180-190 °С; 7 час	полная	72	28
3	2 : 1	$\text{Ph}(\text{OH})_3\text{ Al}$ , 20%	190°С; 7 час	полная	60	30,6
4	1 : 1	КУ-2, колонка 13см	120-130 °С; 1,5 час	75	35,75	48,8
<b>дипентен</b>						
5	2 : 1	$\text{Ph}(\text{OH})_3\text{ Al}$ , 10%	170°С; 10 час	90	73	27
6	1 : 1	$\text{Ph}(\text{OH})_3\text{ Al}$ , 10%	170°С; 7 час	70	75	15
7	1 : 1	КУ-2, колонка 13 см	120-130 °С; 1,5 час	65	54	46

При эквимолярных количествах исходных реагентов основным продуктом реакции является эфир хроманового типа (**42**) (46%) (схема 8). Кроме этого эфира в реакции обнаружили хроман (**43**) (~9%) и эфиры (**44**) и (**45**) (по 8%). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  смеси соединений (**42**) и (**43**) было проведено при сопоставлении их с литературными данными. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  смеси эфиров (**42** и **43**) присутствуют характерные сигналы терпеновых атомов углерода, связанных с кислородом (74.8 м.д. и 79.1 м.д.), причем по методике JMOD это четвертичные углеродные атомы. Молекулярный ион  $m/z$  230 в масс-спектре этих соединений подтвердил присоединение к молекуле фенола одной молекулы терпена.



Для эфира (44) характерно появление в ПМР спектре сигнала протона двойной связи в области 5.37 м.д. и смещение сигнала протонов метильной группы при олефиновом фрагменте в слабое поле (1.26 м.д.). В то время как сигналы протонов *гем*-диметильной группы наблюдаются в виде двух дублетов при 0.85 и 0.97 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения (44) наблюдается сигнал четвертичного терпенового атома углерода (по методике JMOD), связанного с кислородом при 76.81 м.д., а также слабopольное смещение сигналов метильных групп (23.47, 27.69 и 32.40 м.д.). Сигнал четвертичного атома углерода  $^{13}\text{C}$  при двойной связи наблюдается в области 133.41 м.д., а сигнал атома углерода  $-\text{C}^2\text{H}$ -группы также находится в слабopольной области при 126.74 м.д.

Основной продукт фенольной фракции – терпенофенол (46). В спектре ПМР соединения (46) наблюдается сигнал протона двойной связи (5.22 м.д.) и синглет в области 1.5 м.д., соответствующий протонам метильной группы при олефиновом фрагменте. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеются сигналы двух углеродных атомов  $^{13}\text{C}$  и  $^{2}\text{C}$  олефинового фрагмента в слабом поле (135.65 и 117.49 м.д. соответственно).

При соотношении фенол ÷ α-пинен – 2÷1 алкилирование проходит с образованием эфиров и фенолов в прежнем соотношении (таблица 5 строка 2), но существенно меняется состав алкилата. Основными продуктами этой реакции являются эфиры хроманового типа, причем в этом случае мажорным является эфир (43) (32%). Выход эфира (42) составил 13%. Фенольная фракция содержит равные количества *о*-борнилфенола (47), *о*-изоборнилфенола (4), *о*-изокамфилфенола (5) (схема 8).

Увеличение количества катализатора дает незначительное увеличение выхода алкилфенолов.

Из литературы известен непрерывный метод конденсации фенола с α-пиненом в присутствии катионита КУ-2. При воспроизведении этого

способа было установлено, что реакция идет в сторону образования терпенофенолов. При неполной конверсии образуется достаточно сложный состав продуктов реакции, при этом преобладает смесь *n*-алкилированных фенолов.

Также было исследовано алкилирование фенола дипентеном. Как и в случае с α-пиненом в основном образуются фенольные эфиры, эфирная фракция на 50% состоит из эфиров хроманового типа. Состав алкилата соответствует составу продуктов, полученных при алкилировании фенола α-пиненом.


Таким образом при использовании фенолята алюминия в алкилировании фенола α-пиненом возможно целенаправленное получение эфиров хроманового типа.

## ВЫВОДЫ

1. Выполнен цикл исследований по селективному синтезу *орто*-терпенофенолов с различным структурным типом терпенового заместителя.
2. При использовании фенолята алюминия показано, что прямое алкилирование фенола камфеном проходит селективно с образованием *орто*-изоборнилфенола с выходом 80%.
3. Проведено исследование перегруппировки фенилборнилфенолового эфира до терпенофенола в присутствии различных катализаторов и показано, что перегруппировка эфира в кислых условиях приводит к образованию *орто*- и *пара*-изомеров в сопоставимых количествах. Перегруппировка эфира в присутствии фенолята алюминия является регио- и стерео-селективным процессом.
4. Установлено, что при алкилировании изомерных крезолов камфеном в присутствии крезолов алюминия присоединение терпенового радикала идет в *орто*-положение и заместитель имеет изоборнильное строение; на селективность процесса влияет положение метильной группы. Алкилирование *мета*- и *пара*-крезолов проходит селективно при использовании избытка исходного крезола. Для *орто*-крезола характерно снижение селективности в этих условиях.
5. Показано, что фенолят алюминия является селективным катализатором для алкилирования гидрохинона, но направление реакции по пути *С*- или *О*-алкилирования значительно зависит от соотношения исходных компонентов.
6. Получены эфиры хроманового типа при алкилировании фенола α-пиненом и дипентеном в присутствии фенолята алюминия.
7. Получены индивидуальные хиральные терпенофенолы, строение которых установлено с применением рентгеноструктурного анализа и показаны диастереомерные эффекты методом ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Способ получения *орто*-терпенофенолов // Патент РФ № 2003106390 приоритет от 11.03.2003.
2. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Борбулевич О.Я., Чураков А.В., Белоконов А.И. Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2003. № 1. – С. 9-13.
3. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Ипатова Е.У. Перегруппировка фенилизоборнилового эфира в терпенофенолы // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2003. № 1. – С. 14-15.
4. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Ипатова Е.У. Алкилирование гидрохинона камфеном // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2003. № 1. – С. 16-19.
5. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Борбулевич О.Я. Алкилирование фенолов терпеновыми углеводородами // «Химия высокомолекулярных соединений, лесохимия и органический синтез». Труды Коми научного центра УрО Российской АН. Сыктывкар. 2002. – №167. – С. 102-116.
6. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Дворникова И.А. Перегруппировка фенилизоборнилового эфира в алкилфенол // Научные доклады. Коми научный центр УрО Российской АН. – Сыктывкар. 1993. – Вып.314. – 12 с.
7. Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V., Spirikhin L.V. Selective tandem Claisen-Wagner-Meerwein rearrangement during phenol alkylation by camphene // 12th International conference on organic synthesis: Book of abstracts. – Venezia. 1998. – P. 464.
8. Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V., Spirikhin L.V. Selective tandem rearrangement during Phenol alkylation by Camphene // International conference on Natural Products and Physiologically Active Substances: Book of abstracts. – Novosibirsk. 1998. – P.110.
9. Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V., Spirikhin L.V. Claisen-Wagner-Meerwein rearrangement in the alkylation of phenol with camphene // International Memorial I. Postovsky Conference on Organic Chemistry: Book of abstracts. – Ekaterinburg. 1998. – P.101.
10. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В. Алкилирование фенола  $\alpha$ -пиненом // Химия и технология растительных веществ: Тез.докладов. – Сыктывкар. 2000. – С.157.
11. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В. Алкилирование крезолов камфеном с участием крезолятов алюминия // Химия и технология растительных веществ: Тезисы докладов. - Сыктывкар. 2000. – С.156.
12. Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V., Spirikhin L.V. The Alkylation of Phenols by bicyclic Monoterpenes in the Presence of  $(\text{PhO})_3\text{Al}$  // XIX Европейской конференция по изопреноидам: Book of abstracts. – Гданьск-Юрата, Польша. 2001. – С.68.
13. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В. Селективное алкилирование гидрохинона камфеном // Материалы II Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ»: Тезисы докладов. – Казань. 2002. – С.8.

Соискатель  Чукичева И.Ю.

Лицензия № 0047 от 10.01.1999

Заказ № 43

Тираж 100 экз.

Издательство Коми научного центра УрО РАН  
167982, ГСП, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.