

На правах рукописи

ЧУКИЧЕВА ИРИНА ЮРЬЕВНА

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ АЛКИЛИРОВАНИЯ ФЕНОЛОВ
МОНОТЕРПЕНОИДАМИ И НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ
ТЕРПЕНОФЕНОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Сыктывкар 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук

Научный консультант: доктор химических наук, член-корр. РАН, профессор
Кучин Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Злотин Сергей Григорьевич, доктор химических наук, профессор, заместитель директора Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва)

Катаев Владимир Евгеньевич, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань)

Кочетков Константин Александрович, доктор химических наук, заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (г. Москва)

Ведущая организация: Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

Защита состоится 12 ноября 2013 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.102.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте физиологически активных веществ Российской академии наук по адресу: 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ИФАВ РАН.

Отзывы на автореферат просим направлять в 2-х экземплярах по адресу: 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

Автореферат разослан _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



С.В. Афанасьева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Значительное количество исследований и публикаций, посвященных проблемам окислительной деструкции органических материалов, включая биосистемы, приводят к выводу, что необходимым условием устойчивости и долговечности любой органической системы является наличие в ней функционально разнообразных антиоксидантов. Фенольные соединения природного и синтетического происхождения занимают особое место среди антиоксидантов.

В настоящее время фенольные стабилизаторы широко применяются в различных отраслях промышленности (полимерной, резинотехнической, косметической, пищевой). Поскольку большинство фенольных соединений нетоксичны, они находят применение в производстве медицинского оборудования, пищевых упаковок, а также продуктов питания и кормов. Препараты антиоксидантного типа действия составляют новую фармакологическую группу лекарственных средств, обладающих разнообразным спектром биологической активности. Важнейшим классом экзогенных антиоксидантов являются низко- и высокомолекулярные фенольные соединения.

Основным путем синтеза фенольных антиоксидантов является алкилирование ароматических соединений олефинами, спиртами, галогенпроизводными в присутствии катализаторов: минеральных или органических кислот, катионообменных смол, галогенидов металлов, алюмосиликатов и других соединений кислого характера. Селективность реакции и получение продуктов с заданной структурой обеспечивается подбором условий процесса, которые учитывают особенности структуры исходных фенолов и алкилантов, а также применяемых катализаторов. Высокой селективностью *орто*-алкилирования фенолов обладают некоторые алюминийсодержащие гомогенные катализаторы, среди которых одним из наиболее активных является фенолят алюминия.

Природные терпенофенолы (они же меротерпеноиды) – важный и весьма распространенный в природе класс соединений. Они являются переносчиками электронов в дыхательной цепи, радиопротекторами, экзогенными антиоксидантами, гепатопротекторами и кардиопротекторами. Методы выделения терпенофенолов из природных источников зачастую являются трудоемкими и неэффективными. В связи с этим разработка подходов к синтезу труднодоступных биологически активных фенолов, поиск новых активных катализаторов для получения замещенных фенолов, исследование химических свойств фенолов и выявление возможностей их применения в препаративной химии является перспективным направлением исследований. Использование в качестве алкилирующих агентов терпеновых соединений, отличающихся необычайной склонностью к различным скелетным перегруппировкам, вносит большое своеобразие в реакции алкилирования и выделяет терпенофенолы из общего класса замещенных фенолов. Многие реакции с участием терпеноидов протекают как тандемные, в ходе которых одновременно с основной реакцией происходит и скелетная перегруппировка, поэтому разработка регио- и стереоселективных методов получения терпенофенолов приобретает особую актуальность.

Цель работы заключается в выявлении закономерностей алкилирования фенолов терпеноидами и разработке на их основе методов селективного синтеза терпенофенольных соединений¹.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

- 1) исследование алкилирования фенолов монотерпеноидами в присутствии различных гомогенных алюминийсодержащих катализаторов и гетерогенных кислотных катализаторов;
- 2) изучение продуктов реакции;
- 3) оптимизация условий для направленного синтеза терпенофенолов с учетом выявленных закономерностей;
- 4) исследование антиоксидантных и фармакологических свойств синтезированных соединений.

Научная новизна. Установлены основные принципы регулирования направления реакции алкилирования фенольных соединений монотерпенами и монотерпеноидами. Разработаны селективные методы направленного синтеза полусинтетических терпенофенолов различных структурных типов.

В ходе изучения перегруппировки фенилизоборнилового эфира в условиях катализа кислотами и фенолятом алюминия установлено, что вероятной причиной высокой селективности превращения эфира в присутствии фенолята алюминия является тандемная внутримолекулярная перегруппировка типа Кляйзена и Вагнера-Меервейна, проходящая в организованной сфере катиона алюминия.

Впервые изучено влияние соотношения исходных компонентов и температуры реакционной смеси на селективность алкилирования изомерных крезолов камфеном в присутствии соответствующих крезолятов алюминия. Определены оптимальные условия синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола – перспективной фармакологической субстанции.

Показано, что направление взаимодействия двухатомных фенолов (гидрохинона, пирокатехина и резорцина) камфеном (С- или О-алкилирование) в присутствии фенолята алюминия или изопропилата алюминия в значительной степени определяется соотношением исходных компонентов. Установлено влияние типа катализатора на состав продуктов алкилирования дигидроксибензолов камфеном в присутствии гомогенных алюминийсодержащих и гетерогенных кислотных катализаторов.

Установлено, что при алкилировании 1-нафтола и 2-нафтола камфеном в присутствии алюминийсодержащих катализаторов соотношение исходных реагентов влияет на региоселективность реакции, а структура терпенового заместителя в образующемся алкилнафтоле зависит от типа органоалюминиевого катализатора. Для получения 2-изокамфил-1-нафтола и 1-изокамфил-2-нафтола эффективным катализатором является фенолят алюминия; нафтолят алюминия – селективный катализатор для получения 6-изокамфил-2-нафтола, в то время как изопропилат алюминия способствует образованию изоборнилнафтолов.

¹ Терпенофенолы (здесь и далее) – продукты алкилирования фенолов монотерпеноидами.

Впервые определены условия для селективного синтеза оптически активных 2-борнилфенола и фенилборнилового эфира при алкилировании фенола (-)-(S)- β -пиненом или (+)- α -пиненом с использованием фенолята алюминия.

Впервые установлены закономерности алкилирования фенолов монотерпенами в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов (волоконистого сульфокатионита ФИБАН К-1 и монтмориллонитовой глины, цеолитов). При использовании глины KSF и ФИБАН К-1 для алкилирования *n*-крезола камфеном выделен ранее не описанный продукт – 2,2,3-триметил-5-(5-метил-2-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)фенил)-бицикло[2.2.1]гептан. Глина KSF является селективным катализатором для получения 2-изокамфил-4-метилфенола и 4-изокамфил-1,2-дигидроксibenзола.

Предложен новый метод синтеза терпенофенолов путем алкилирования терпеновыми спиртами фенолята алюминия или фенола в присутствии эквимольных количеств изопропилата алюминия. Состав продуктов алкилирования свидетельствует, что реакция проходит в организованной сфере алюминия, причем определяющую роль в селективности процесса играет структура алкилирующего агента.

Впервые получены и охарактеризованы индивидуальные диастереомеры дитерпенофенолов, осуществлено препаративное разделение на энантиомеры изоборнилфенолов.

Практическая значимость. На основании полученных результатов разработаны методы синтеза хиральных и оптически активных *орто*-терпенофенолов с различным строением терпенового заместителя, терпенилфениловых эфиров.

Из ряда синтезированных терпенофенолов выявлены перспективные соединения для создания лекарственных препаратов:²

Впервые показано, что 2,6-диизоборнил-4-метилфенол (Диборнол®) обладает антиоксидантной, гемореологической, эндотелийпротекторной, церебропротекторной активностью, проявляет нейропротекторные и ретинопротекторные свойства. Проведенные доклинические исследования 2,6-диизоборнил-4-метилфенола с изучением острой, хронической и репродуктивной токсичности, установлением иммунотоксичных, алергизирующих и мутагенных свойств определили Диборнол® как перспективную фармакологическую субстанцию с низкой токсичностью и мультитаргетным механизмом действия. Разработан лабораторный регламент на производство 2,6-диизоборнил-4-метилфенола.

Показано, что моно- и диалкилированный резорцин с изоборнильным заместителем и *орто*-геранилфенол проявляют антиоксидантные, адаптогенные и антитоксические свойства.

Выявлено цитотоксическое действие (-)-энантиомера 2-изоборнил-4-метилфенола на модели *in vitro* в отношении клеток немелкоклеточного рака легкого линии A549 (IC₅₀ 35.00±1.05 мкМ). Исследования терпенофенолов и их производных на противовоспалительную активность показали достоверный противовоспалительный

² Совместные исследования с НИИ фармакологии Сибирского отделения РАМН, Кировской государственной медицинской академией и Институтом технической химии УрО РАН.

эффект для рацемических *орто*-изоборнилфенола и 2-морфолинометил-6-изоборнил-4-метилфенола.

Показано, что синтезированные терпенофенолы являются перспективными антиокислителями и стабилизаторами в шинной и резинотехнической промышленности, нефтепереработке, производстве полимеров, пищевой промышленности.³ Установлено, что применение 2,6-диизоборнил-4-метилфенола и 3-изоборнилпирокатехина позволяет с высокой эффективностью и меньшим удельным расходом (0.005-0.025% масс.) ингибировать нежелательный процесс термополимеризации продуктов нефтепереработки. Показано, что основная роль терпенофенолов при стабилизации ПВХ-пластиков заключается в резком замедлении процесса накопления гидропероксидов при автоокислении сложных эфиров. В составе резиновой смеси терпенофенолы сыграли роль бифункциональной добавки, сочетающей эффект противостарителя и усилителя клейкости эластомерной композиции.

Таким образом, продемонстрирована перспективность синтеза терпенофенолов с целью получения новых фармакологических субстанций, антиоксидантов и стабилизаторов технического назначения, полученные результаты представляют несомненный интерес для дальнейших фундаментальных исследований в области синтеза аналогов природных соединений.

Личный вклад автора состоит в постановке проблемы, формулировке целей и задач исследования, определении путей и методов их достижения; проведении ключевых экспериментов по алкилированию; интерпретации результатов спектральных исследований полученных соединений; анализе и обобщении литературных данных и результатов собственных исследований по алкилированию фенолов монотерпеноидами.

Апробация работы. Результаты исследований были представлены в виде пленарных и секционных докладов на II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, 2007 г.), II Международной конференции по Зеленой химии (IUPAC ICGC-2008, Москва-Санкт-Петербург, 2008 г.), Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (Санкт-Петербург, 2008), Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2006, 2008, 2012 гг.), VII и VIII Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2006, 2010), II Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010, 2012 гг.), IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006 г.), Всероссийской конференции «Химия и медицина», (Уфа, 2007, 2009 гг.), Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ» (Саратов, 2004 г.; Уфа, 2008 г., Санкт-Петербург, 2010 г., Сыктывкар 2002, 2006, 2011 гг.), Всероссийской конференции «Химия растительных веществ и органический синтез» (Сыктывкар, 2009), Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2009), VII Международном Симпозиуме по фенольным соединениям: фундаментальные и прикладные аспекты (Москва, 2009, 2012), молодежном научном форуме «Ломоносов-2010», XIV и XV Молодежной конференции по

³ Совместно с Ангарским заводом полимеров, Институтом технической химии УрО РАН, Волгоградским государственным техническим университетом, Башкирским Государственным Университетом.

органической химии (Екатеринбург 2011 г., Уфа 2012 г.), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011 г.), 1 International symposium on Secondary metabolites: chemical, biological and biotechnological properties (ISSMET) (2011. Denizli. Turkey), Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (2011, Новый Свет, АР Крым, Украина).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 44 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, 15 патентов РФ на изобретение.

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии Коми НЦ РАН по темам «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез хиральных функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов для получения новых материалов и физиологически активных веществ» (регистрационный № 0120.0604259); «Органический синтез новых веществ и материалов; получение физиологически активных веществ на основе функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов; асимметрический синтез. Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья» (регистрационный № 01.2.00950779). Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации: «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов» (НШ-1206.2006.3; НШ-4028.2008.3); грантов РФФИ № 05-03-33005 «Синтез новых оптически активных полифункциональных терпеноидов», № 06-03-08168 «Разработка каталитических путей синтеза терпенофенольных антиоксидантов», № 07-03-01132 «Спектральное и химическое изучение алкилирования фенолов линейными и циклическими терпеноидами и получение оптически активных производных», № 10-03-01129 «Дизайн и методы получения энантиомеров терпенофенолов и функциональных производных на их основе», № 12-03-00900-а «Асимметрический синтез терпенофенолов и новых оригинальных производных на их основе». Работа поддержана Российской академией наук в рамках программ Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект 09-П-3-1024) и «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» (проект 09-П-3-1010); программы ОХНМ-09 «Биомедицинская и биомолекулярная химия» (проект 09-Т-3-1023) и фундаментальных исследований, выполняемых в Учреждениях Российской академии наук Уральском отделении РАН (проект 09-И-3-2003); Федеральным агентством по науке и инновациям (государственные контракты 02.512.11.2025, № 02.512.12.0011, № 02.512.11.2229); Министерством образования и науки Российской Федерации (государственный контракт № 02.740.11.0081).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 290 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, посвященного каталитическим системам для алкилирования фенолов, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части и выводов, содержит 44 таблицы, 70 схем, 13 рисунков. Список цитируемой литературы составляет 383 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

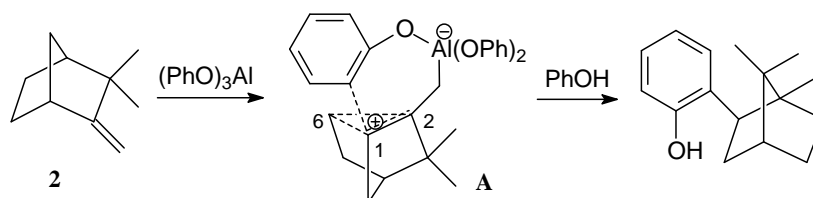
В представленной работе изучено алкилирование одно- и двухатомных фенолов, нафтолов монотерпеноидами в присутствии органоалюминиевых катализаторов: фенолята алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и изопропилата алюминия $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и некоторых гетерогенных кислотных катализаторов.

Была изучена зависимость алкилирования фенолов монотерпеноидами от следующих факторов:

- структуры алкилирующего реагента, в частности от структуры карбокатиона, образующегося при действии катализатора;
- от структуры исходного фенола;
- соотношения исходных компонентов;
- условий проведения процесса (температурный режим, время реакции);
- структуры алюминийсодержащего катализатора;
- природы катализатора.

1. Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия

В 60-х годах прошлого столетия Л.А. Хейфиц с сотрудниками проводили исследования по алкилированию фенолов терпенами с целью получения из образующихся при этом терпенофенолов ценных душистых веществ. Для объяснения регио- и стереоселективности процесса алкилирования фенолов камфеном в присутствии фенолята алюминия ими было высказано предположение о том, что акцептором электронной пары является сам катализатор, который и образует с катионом переходный циклический комплекс \mathbf{A}^4 :



В переходном циклическом комплексе \mathbf{A} , в образовании которого участвует камфенгидрокатион, в результате пространственной близости *орто*-положения фенола к электрофильному центру C(1) создаются благоприятные условия для *орто*-алкилирования, сопровождающегося перегруппировкой Вагнера-Меервейна.

Подтверждением прохождения алкилирования в координационной сфере алюминия является регио- и стереоселективность процесса. О протекании реакции вне сферы алюминия говорит *пара*-алкилирование фенола, каскад внутримолекулярных перегруппировок исходного терпена, в некоторых случаях наличие продуктов полимеризации.

В настоящей работе проведено сравнительное исследование алкилирования фенола $\mathbf{1}$ камфеном $\mathbf{2}$, а также перегруппировка фенилзоборнилового эфира $\mathbf{3}$ (схема 1) при катализе трехфтористым бором в ледяной уксусной кислоте и фенолятом алюминия.

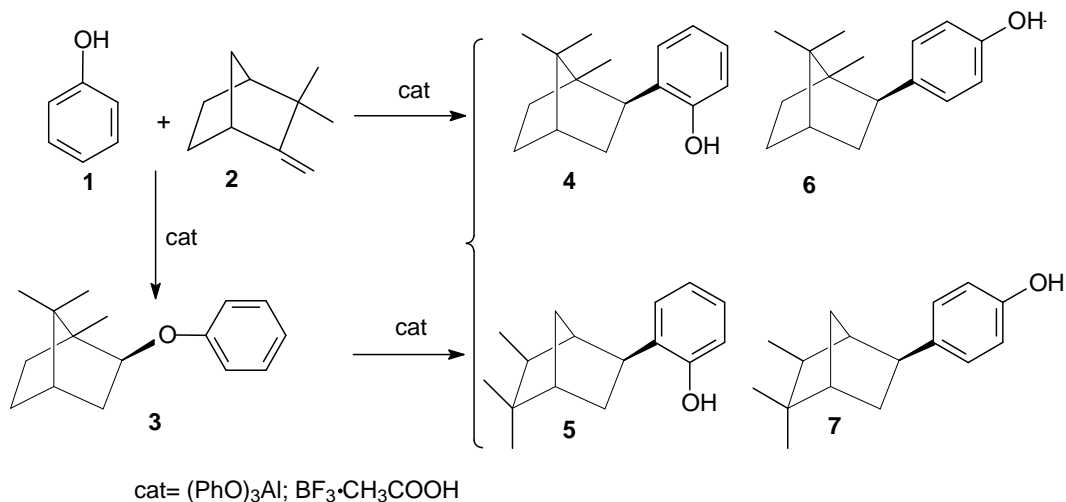
Основным направлением реакции алкилирования фенола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при $160\text{ }^\circ\text{C}$ является C-алкилирование с образованием до 80% *орто*-

⁴ Л.А. Хейфиц, Г.И. Молдованская, Л.М. Шулов // ЖОрХ. 1965. I. 1057.

изоборнилфенола **4** (схема 1). В качестве побочных продуктов образуются *орто*-изокамфилфенол **5** и *пара*-изоборнилфенол **7** с выходом 12% и 4% соответственно. Появление в реакционной смеси небольших количеств изокамфилфенола **5** объясняется алкилированием фенола изокамфилкатионом, который образуется под действием кислоты $\text{Al}(\text{OPh})_4$, а присутствие соединения **6** в реакционной смеси можно объяснить вторичными изомеризационными процессами. Структура всех полученных соединений однозначно установлена с привлечением спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК.

Фенилизоборниловый эфир **3** образуется при алкилировании фенола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при температуре реакционной смеси до $100\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 1



Установлено, что и при алкилировании фенола камфеном, и при перегруппировке эфира **3**, катализируемым $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_3\text{COOH}$ при $80\text{ }^\circ\text{C}$, образуется смесь *орто*- и *пара*-замещенных фенолов, причем каждый изомер по положению относительно гидроксильной группы представлен парой изомеров, отличающихся изоборнильным и изокамфильным строением терпенового заместителя (схема 1). В случае *орто*-замещения соотношение 2-изоборнилфенола **4** к 2-изокамфилфенолу **5** – 1:4, соответственно, а при *пара*-расположении терпенового заместителя соотношение 4-изоборнилфенола **6** к 4-изокамфилфенолу **7** составляет 1:2. При перегруппировке эфира **3** общее соотношение *орто*- : *пара*-изомеров равно 2:1, что по литературным данным является одним из признаков межмолекулярной перегруппировки⁵. Сначала происходит отщепление карбокатиона от атома кислорода эфира и только после этого идет алкилирование ароматического ядра. Этим же объясняется и то, что в присутствии BF_3 образуется смесь изомеров **4-7**, т.е. алкилфениловые эфиры не являются промежуточными соединениями по отношению к алкилфенолам.

Таким образом, при алкилировании фенола **1** и перегруппировке эфира **3** в кислых условиях образуется одинаковый набор продуктов и C-алкилирование протекает в тех же условиях, что и перегруппировка эфира **3**.

Нами установлено, что при взаимодействии фенола **1** и камфена **2** и перегруппировке **3** в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ состав продуктов реакции отличается. Кроме того, для

⁵ А.С.Подберезина, Л.А.Хейфиц. // ЖорХ. – 1970. - Т.6. Вып.5. – С. 995-999.

алкилирования фенола **1** требуется более высокая температура, чем для перегруппировки эфира **3**. Соотношение *орто*- и *пара*-изомеров равно примерно 20:1 и при перегруппировке эфира и при алкилировании фенола **1**. При перегруппировке эфира **3** *орто*- и *пара*-фенолы **5** и **7** с изокамфилльным строением терпенового фрагмента не были обнаружены. При алкилировании фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия соотношение *орто*-изоборнилфенол **4** : *орто*-изокамфилфенол **5** составило 10:1.

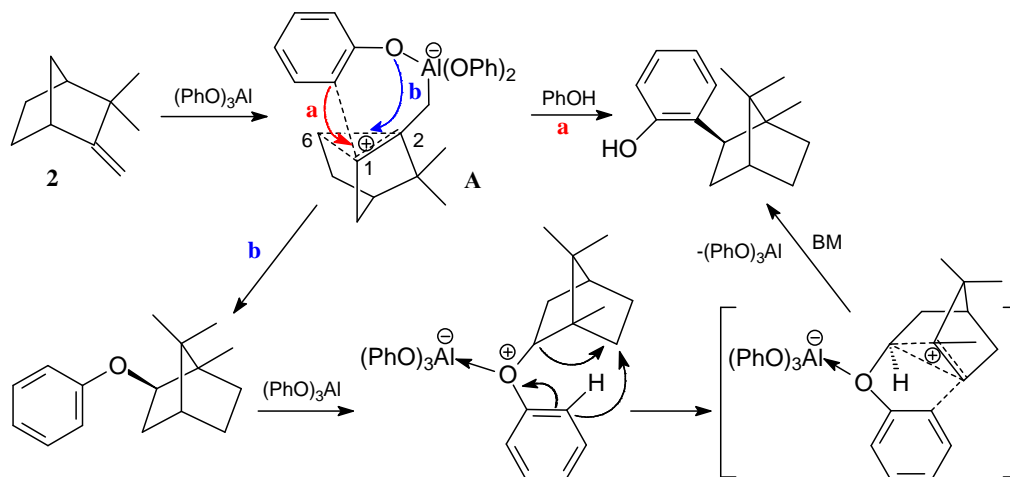
Полученные экспериментальные данные могут служить косвенным подтверждением того, что реакция С-алкилирования в присутствии фенолята алюминия проходит через образование эфира с последующей его перегруппировкой. На первой стадии атом алюминия в феноляте координирует дополнительную молекулу фенола. Ион H^+ локализуется в сфере комплекса катализатора в зоне действия атомов кислорода, что и приводит к образованию эфира **3**. Проведение реакции при низкой температуре позволяет остановить реакцию на стадии О-алкилирования, и в этом случае возможно селективное получение фенилизоборнилового эфира. Повышение температуры приводит к перегруппировке эфира в алкилфенол.

Перегруппировка фенилизоборнилового эфира **3** в присутствии фенолята алюминия проходит с образованием на первой стадии 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.

При использовании в качестве катализатора $(PhO)_3Al$ алкилирование фенола **1** и перегруппировка фенилизоборнилового эфира **3** проходит селективно с образованием основного продукта – *орто*-замещенного фенола **4**, имеющего *экзо*-конфигурацию и изоборнильное строение терпенового заместителя – с выходом 80%.

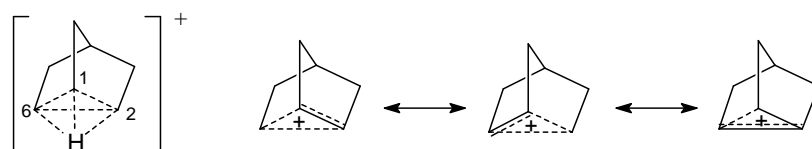
Таким образом, сравнивая экспериментальные данные по перегруппировке эфира **3** в кислых условиях и в присутствии $(PhO)_3Al$ можно предположить, что в первом случае перегруппировка происходит, предпочтительно, межмолекулярно, а в случае $(PhO)_3Al$ – внутримолекулярно.

Высокую регио- и стереоселективность процесса можно объяснить протеканием тандемной перегруппировки типа Кляйзена и Вагнера-Меервейна, проходящей внутримолекулярно в организованной сфере алюминия первоначально образующегося фенилизоборнилового эфира (схема 2). Путь **a** – схема селективного получения *орто*-изоборнилфенола, предложенная Л.А. Хейфицем с сотр. Путь **b** – представляет аналогичное получение фенилизоборнилового эфира в сфере фенолята алюминия (что подтверждается присутствием следовых количеств изокамфилфенилового эфира, который может образоваться при перегруппировке исходного карбокатиона) и дальнейшая перегруппировка эфира в *орто*-изоборнилфенол также проходит внутримолекулярно в координационной сфере алюминия. Это предположение было нами подтверждено экспериментально при исследовании алкилирования различных фенолов монотерпеноидами с использованием органоалюминиевых соединений в качестве катализаторов.



Для объяснения механизма процессов, протекающих при алкилировании фенолов камфеном, можно было бы использовать общие представления о механизме реакций фенолов с олефинами в присутствии протонных и апротонных кислот. Но механизм алкилирования фенолов терпенами еще более сложен.

Представления о неклассических карбокатионах, возникающих из камфена и норборнена, были привлечены для объяснения высокой стереоспецифичности реакций и многообразия структур терпеновых заместителей в терпенофенолах. Эти представления разработаны на основе кинетических и стереохимических исследований реакций сольволиза, гидрогалогидирования, галогидирования, гидратаций и других реакций бициклических монотерпеноидов.⁶ Для объяснения структурных перегруппировок с участием промежуточного карбокатиона используют нортрициклониевый ион, в котором атомы С 1,2,6 полностью эквивалентны. Распределение электронной плотности в неклассическом мостиковом карбокатионе можно представить следующим образом:



Структура подобных мостиковых катионов с делокализованным положительным зарядом отражает широкие возможности стереоспецифических 1,2 и 1,3-сдвигов углеродных и водородных атомов, приводящих к миграции электрофильных центров и к перестройке структуры (перегруппировка Вагнера-Меервейна, перегруппировка Наметкина, 1,3-гидридные и метильные сдвиги).

Исходный ион карбония можно генерировать разными способами, например, воздействием электрофильного агента на олефин, спирт, эфир или галогидпроизводное. Структура этого карбокатиона может влиять на ход молекулярной перегруппировки. Все описанные выше перегруппировки могут дать объяснение образованию различных терпенофенолов при взаимодействии фенола с камфеном.

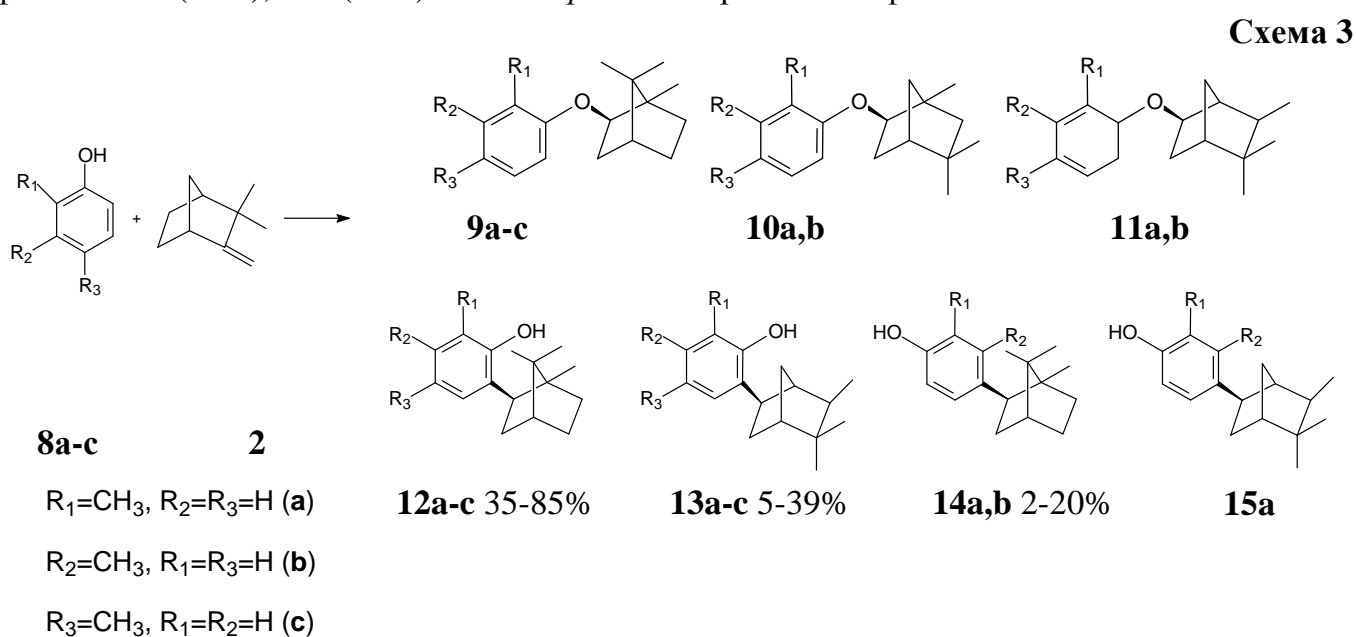
⁶ В.А. Бархаш. Современные проблемы карбониевых ионов // Новосибирск. - 1975. - 411 с.; Т.И. Темникова, С.Н. Семенова. Молекулярные перегруппировки в органической химии. - Л.: Химия. - 1983; William F. Erman. Chemistry of the Monoterpenes. An Encyclopedic Handbook. Dekker, New York. 1985. Part B.

2. Алкилирование крезолов камфеном при участии крезолатов алюминия

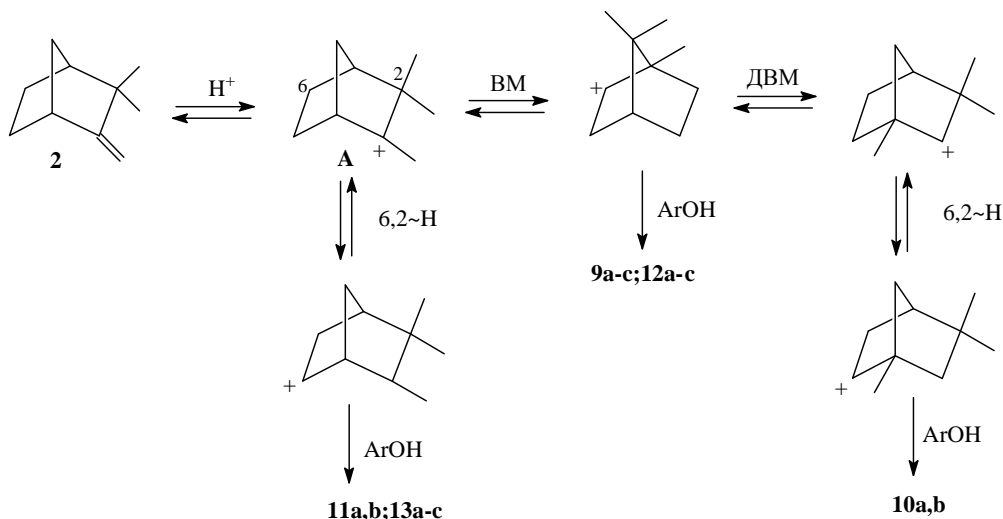
Выход и структура продуктов реакции алкилирования зависит от многих факторов, и даже небольшие изменения в структуре исходного реагента приводит к совершенно иному течению процесса. Это и было показано нами на примере алкилирования изомерных крезолов камфеном в присутствии крезолатов алюминия: замещение происходит по *орто*-положению и заместитель имеет изоборнильное строение; на селективность процесса влияет положение метильной группы ароматического соединения. Кроме того, была изучена зависимость состава продуктов реакции от соотношения исходных компонентов.

При алкилировании *о*-крезола **8a** максимальный выход соединения **12a** (85%) получен при эквимольных количествах исходных реагентов и температуре реакции 140 °С. При повышении температуры до 160 °С увеличивается содержание **13a** (12%) и *para*-изомеров **14a** и **15a** (6.5%) за счет перегруппировки **12a**. Образующийся в этих условиях основной продукт **12a** и эфир *орто*-крезола **9a** имеют изоборнильное строение терпенового заместителя (схема 3).

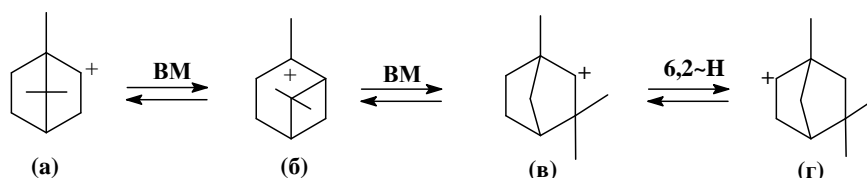
Значительное снижение стереоселективности реакции происходит при использовании избытка *о*-крезола. В условиях этой реакции образуются эфиры (**9a,10a,11a**) (суммарный выход 5%). Фракция фенолов содержит примерно в равных количествах *орто*-замещенные фенолы **12a** (35%), **13a** (39%) и 20% *para*-алкилированного фенола **14a**.



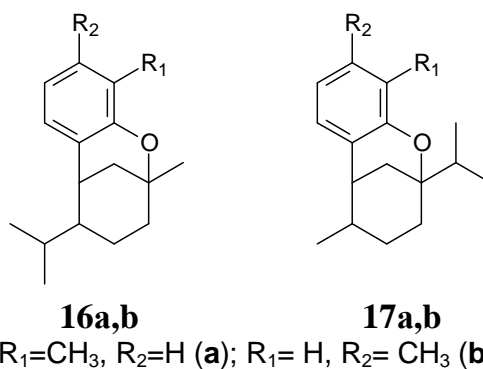
Как видно из [схемы 4](#), если образование соединений с изоборнильным и изокамфильным заместителями можно описать одностадийными перегруппировками первоначально образующегося камфенгидроксианиона **A** (перегруппировка Вагнера-Меервейна и 6,2-гидридный сдвиг соответственно), то соединение **10** может образоваться только в результате тандемных или многошаговых перегруппировок иона (**A**).



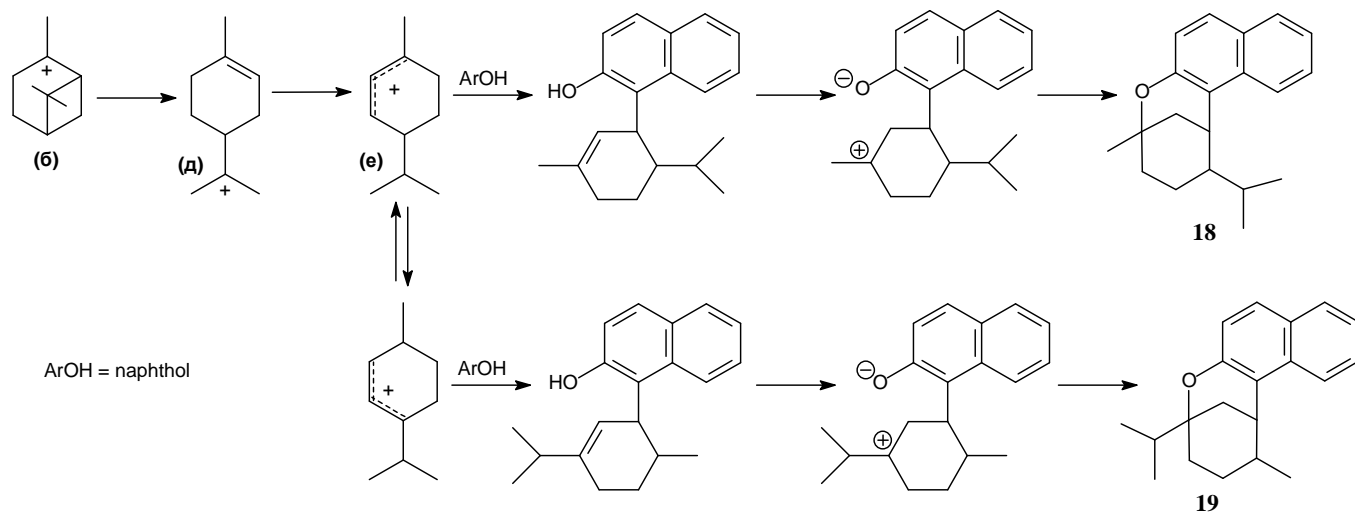
Переход от изокамфановой (а) к фенхановой (г) структуре может протекать многостадийным процессом через образование промежуточной пинановой структуры (б):



В рамках этой гипотезы получает объяснение образование эфиров хроманового типа **16a,b** и **17a,b** при раскрытии четырехчленного цикла в катионе пинановой структуры (б):



Эфиры **18** и **19** хроманового типа – результат аналогичных превращений при алкилировании 2-нафтола камфеном в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и AlCl_3 (схема 5).



Эфиры хроманового типа были получены в качестве основных продуктов при алкилировании фенола α - и β -пиненами, лимоненом, которые образуют идентичные карбкатионы.

Для реакции алкилирования *мета*-крезола **8b** камфеном характерно образование сложной смеси эфиров независимо от условий реакции. Реакционная способность *м*-крезола возрастает в результате совпадения активации *орто*- и *пара*-положений бензольного ядра, видимо поэтому выход продуктов реакции мало зависит от соотношения исходных реагентов.

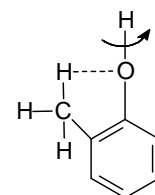
При избытке *мета*-крезола (соотношение крезол:камфен 2:1) камфен быстро вступает в алкилирование и основным продуктом реакции является фенол **12b** с изоборнильным строением терпенового заместителя (74%). Менее селективным процессом является алкилирование *мета*-крезола камфеном в эквимольных количествах. При этом фенольная фракция содержит до пяти изомеров, три из которых содержатся примерно в одинаковом количестве – 20-30%. Хроматографически разделить смесь 6-терпенил-3-метилфенолов не удалось, поскольку значения R_f очень близки, основными компонентами смеси являются фенолы **12b** и **13b** (установлено методом ЯМР спектроскопии).

Для *пара*-крезола **8c**, как и для *м*-крезола **8b**, характерно снижение селективности процесса при соотношении исходных реагентов 1:1. Селективность и скорость реакции существенно увеличивается в присутствии избытка *пара*-крезола и нагревании реакционной смеси до 200°C. Основным продуктом является фенол **12c**, в качестве побочных продуктов образуется 2-изокамфил-4-метилфенол **13c** и изоборниловый эфир *п*-крезола **9c** (схема 3).

Для алкилирования *п*-крезола характерно образование 2,6-диизоборнил-4-метилфенола, чему способствуют строение исходного фенола **8c** и достаточно высокая температура проведения процесса. Использование двукратного избытка камфена при 180 °C приводит к образованию 2,6-диизоборнил-4-метилфенола с выходом 84 %.

Было установлено, что 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 увеличению его кислотности за счет образования слабой внутримолекулярной водородной связи с участием метильной группы в *орто*-положении. В результате связь О-Н несколько сильнее поляризуется, и диссоциация происходит легче. Поэтому при избытке 2-метилфенола, когда значительное количество его находится в свободном виде, происходит уменьшение регио- и стереоселективности алкилирования *орто*-крезола камфеном.



Таким образом, в большей степени реакция алкилирования изомерных крезолов проходит в организованной сфере алюминия. Этим объясняется регио- и стереоселективность алкилирования крезолов: основной продукт реакции – крезол с изоборнильным заместителем в *орто*-положении относительно гидроксильной группы (75-85%).

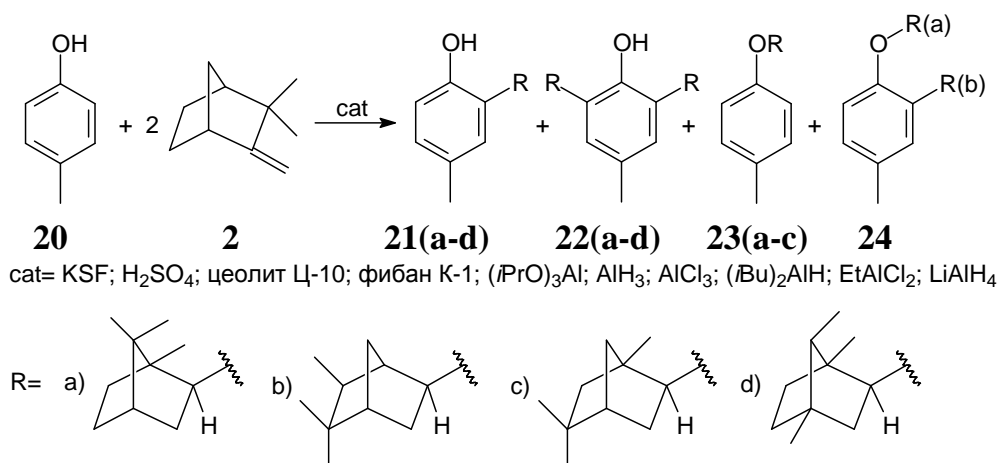
Было показано, что алкилирование *n*-крезола двукратным избытком камфена в присутствии крезольята алюминия проходит с высокой конверсией (95%) и селективностью – с выходом до 84 % образуется 2,6-диизоборнил-4-метилфенол.

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

В связи с этим возникает практическая задача разработки технологичного и эффективного метода синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола **22a**. Для разработки технологичного метода синтеза проведен цикл исследований по изучению различных кислотных катализаторов (Н-кислот и кислот Льюиса) гомогенного и гетерогенного характера.

В качестве катализаторов для алкилирования *n*-крезола **20** камфеном **2** исследовали: монтмориллонит KSF, цеолит Ц-10, волокнистый сульфокатионит ФИБАН К-1 и серную кислоту; $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, AlH_3 , AlCl_3 , $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, EtAlCl_2 , LiAlH_4 (схема 6).

Схема 6



При использовании $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, по всей видимости, сначала происходит образование смешанного алкоксида изопрропилата и фенолята алюминия $(i\text{-PrO})_{3-n}\text{Al}(\text{OPh})_n$, который затем координирует фенолят-анион, подвергающийся алкилированию.

Известно, что кислота Льюиса AlCl_3 и алюминийорганические соединения более активные катализаторы, использование которых позволяет значительно уменьшать температуру реакции. Взаимодействие *n*-крезола с камфеном проходит с практически полной конверсией, однако селективность синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола с использованием этих соединений невысокая. Так при использовании AlCl_3 в качестве катализатора образуется смесь моно- **21** и диалкилированных **22** продуктов с изоборнильным (**a**), изокамфильным (**b**) и изофенхильным (**c**) заместителями. Снижению селективности способствует также выделение HCl . Наличие H^+ приводит к повышению интенсивности протекания побочных реакций. При добавлении пиридина или триэтиламина к реакционной смеси для связывания выделяющейся соляной кислоты алкилирование не идет. Можно предположить, что происходит координация атома азота на атоме алюминия, что препятствует прохождению процесса алкилирования фенола

камфеном в организованной координационной сфере алюминия, т.е. имеет место ингибирование катализатора.

Использование гидридов алюминия AlH_3 и $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ приводит к взаимодействию исходного фенола с гидридами с образованием смешано-лигандного комплекса (например, $(i\text{-Bu})_{2-n}\text{Al}(\text{OPh})_n$), который в дальнейшем и выступает в качестве катализатора. Предполагалось снизить температуру реакционной смеси до $100\text{ }^\circ\text{C}$ при использовании гидридов алюминия. Однако преобладающими продуктами реакции в этих условиях являются фенилизоборниловый эфир **23a** и 2-изоборнил-4-метилфенол **21a** примерно в равных количествах. Исследованные катализаторы выступают в качестве доноров протона, в первую очередь, и реакция проходит вне координационной сферы алюминия.

Следует отметить, что при добавлении к крезолату алюминия в качестве сокатализатора этилдихлоралюминия при $150\text{ }^\circ\text{C}$ селективность процесса падает и образуется целый набор продуктов О- и С-алкилирования с различным строением терпенового заместителя. Для этой реакции отмечено образование значительных количеств продуктов осмоления.

Таким образом, крезолат алюминия и изопропилат алюминия являются селективными катализаторами для целевого получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола. Однако к недостаткам гомогенных органоалюминиевых соединений можно отнести необходимость дополнительной обработки реакционной смеси и невозможность регенерации катализатора.

Алкилирование *n*-крезола **20** камфеном **2** в присутствии монтмориллонитовой глины KSF (глина из группы слоистых силикатов) проходит с хорошей конверсией (98–100 %). Однако селективность этого катализатора недостаточно высока. При $40\text{ }^\circ\text{C}$ происходит образование эфиров **23(a-c)** с различным строением терпенового заместителя с суммарным выходом до 64% и образуется 2-изоборнил-4-метилфенол **21a** с выходом до 35%, при полном отсутствии диалкилированных продуктов **22**. При $70\text{ }^\circ\text{C}$ в качестве основного продукта образуется ранее не описанное соединение **24** с выходом 47 %, этот продукт был также получен при использовании ФИБАНа К-1 (36%). При повышении температуры реакции до $100\text{ }^\circ\text{C}$ в качестве основного продукта образуется моноалкилированный *n*-крезол с изокамфилльным заместителем **21b**, выход дизамещенных крезолов увеличивается до 33%, причем преобладает фенол **22b**.

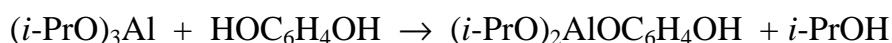
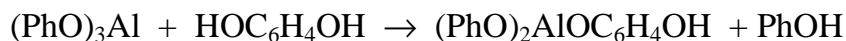
Использование цеолитов Ц-10 приводит в основном к образованию продуктов О-алкилирования независимо от температурного режима. Использование в качестве катализатора сульфокатионита ФИБАН К-1 способствовало С-алкилированию с перегруппировкой исходного камфена до изоборнильной, изокамфилльной и 1,4,7-анти-триметилбицикло[2.2.1]гептильной структуры терпенового заместителя.

В результате был предложен способ получения изокамфилфенолов с использованием глины монтмориллонит KSF. Однако для селективного синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола эффективным катализатором является крезолат алюминия.

3. Алкилирование двухатомных фенолов камфеном

Закономерности протекания реакции, обусловленные структурой карбокатиона и исходного фенола, установленные на примере алкилирования фенола и изомерных крезолов, прослеживаются и при алкилировании двухатомных фенолов.

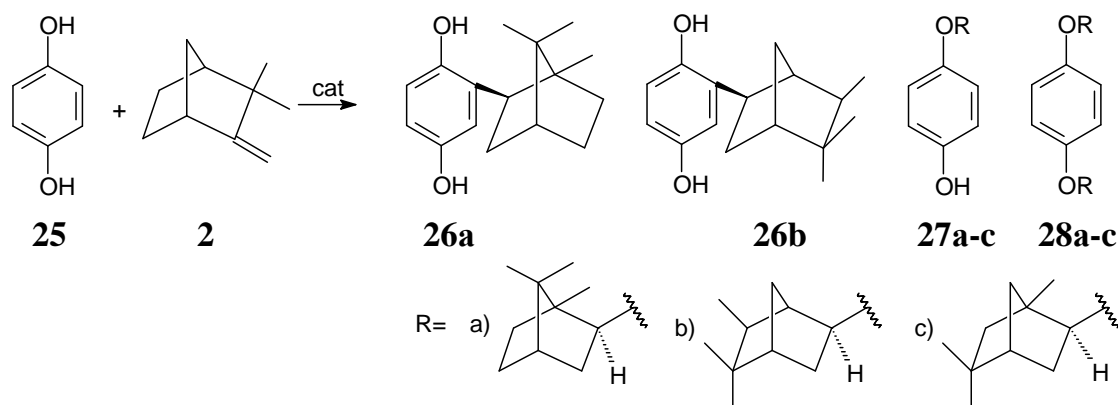
Нами исследовано алкилирование пирокатехина, резорцина и гидрохинона камфеном в присутствии фенолята алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и изопропилата алюминия $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, которые использовали как источник алюминия для получения *in situ* смешанных феноксидов алюминия, действующих в качестве катализаторов:



Обменом феноксидных групп катализатора объясняется и тот факт, что во всех реакциях в качестве побочного продукта образуется *орто*-изоборнилфенол (5%). В случае $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ эти побочные продукты не образуются, что является преимуществом данного катализатора.

Направления алкилирования гидрохинона **25** камфеном можно представить [схемой 7](#).

Схема 7



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 являются либо 2-изоборнил-1,4-диоксибензол **26a**, либо моно-изоборниловый эфир гидрохинона **27a**.

При использовании избытка камфена в качестве основного продукта выделили моноэфир гидрохинона **27a**, в качестве побочных продуктов образуются моноэфиры гидрохинона с изокамфильным (**27b** – 2%) и изофенхильным (**27c** – 1.5%) терпеновым фрагментом. В этой реакции интересно образование диэфиров гидрохинона **28** с различным строением терпенового заместителя.

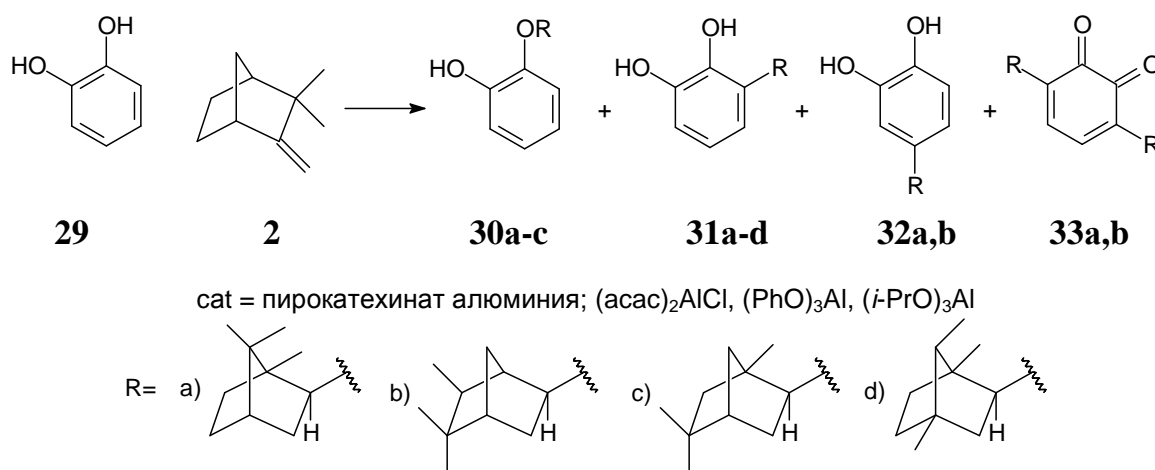
При эквимольных соотношениях гидрохинона и камфена реакция алкилирования проходит селективно с выходом моноалкилированных 1,4-диоксибензолов **26a** и **26b** 80.5%. Основным продуктом реакции является 2-изоборнил-1,4-диоксибензол **26a** (71%). Увеличение количества фенола (мольное соотношение гидрохинон:камфен – 2:1) приводит к увеличению скорости реакции, но при этом селективность процесса падает. Количество гидрохинона с изокамфильным заместителем возрастает до 20%.

Уменьшение селективности и увеличение скорости процесса в случае избытка гидрохинона можно объяснить увеличением концентрации доноров протонов.

Таким образом, алкилирование гидрохинона камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ проходит селективно с хорошим выходом основного продукта **26a** или **27a**; изменение соотношения исходных компонентов значительно влияет на направление реакции.

Показано, что при алкилировании пирокатехина камфеном в присутствии гомогенных алюминийсодержащих и гетерогенных кислотных катализаторов на селективность и состав продуктов реакции влияет тип катализатора. Так в результате взаимодействия пирокатехина и камфена в присутствии фенолята алюминия при 160-170 °С образуется с выходом до 76 % продукт О-алкилирования – моноэфира пирокатехина с изоборнилным строением терпенового заместителя **30a** (схема 8). Было установлено, что в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ С-алкилирование пирокатехина происходит только при достаточно высокой температуре (200 °С). Вероятно, в этом случае каталитическое влияние $(\text{PhO})_3\text{Al}$ отсутствует, а действует термодинамический фактор перегруппировки эфира пирокатехина. Кроме продукта **31a** образуются фенол с изокамфильным заместителем **31b** и алкилированный фенол **32a**.

Схема 8



В присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ С-алкилирование с образованием 3- и 4-алкилированных фенолов **31a** (50%), **31b** (22%) и **32a** (16%) возможно при 200 °С и соотношении исходных реагентов 1:1 либо при использовании избытка пирокатехина.

Использование пирокатехината алюминия в этой реакции при 120 °С подобно $(\text{PhO})_3\text{Al}$ способствует преимущественному образованию изоборнилового эфира пирокатехина **30a** (78%). С повышением температуры реакционной смеси до 160 °С селективность процесса снижается и получены смеси продуктов О- и С-алкилирования с различными терпеновыми заместителями.

Попытка сдвинуть реакцию в сторону С-алкилирования с использованием $(\text{асас})_2\text{AlCl}$ ведет к образованию почти в равных количествах продуктов О- и С-алкилирования с изоборнильным и изокамфильным терпеновым заместителем. Снижению селективности способствует выделение HCl . Наличие H^+ приводит к повышению интенсивности протекания побочных реакций.

С целью селективного получения С-алкилированного пирокатехина мы исследовали в алкилировании пирокатехина **29** камфеном **2** гетерогенные кислотные катализаторы.

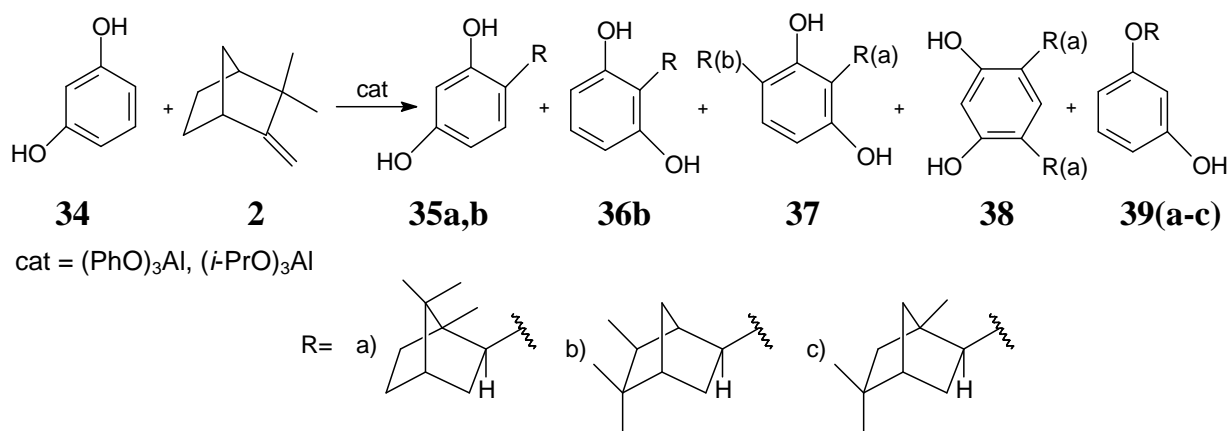
Взаимодействие двухатомного фенола **29** с камфеном с участием сульфокислотного катионита ФИБАН К-1 при кипячении в CH_2Cl_2 протекает с высокой селективностью и дает один продукт – моноэфир пирокатехина **30a** с выходом до 99%. Отмечено, что повышение температуры реакционной смеси (кипячение в гексане и в гептане) приводит к уменьшению селективности процесса с образованием сложной смеси продуктов О- и С-алкилирования с различным строением терпенового заместителя. Двухатомные фенолы легко подвергаются окислению и этим можно объяснить появление в этих условиях продуктов окисления (18 %), в том числе диалкилированных хинонов (**33a,b**).

Интересной особенностью алкилирования пирокатехина камфеном в присутствии монтмориллонитовой глины KSF является преимущественное образование продуктов с изокамфильным (**b**) терпеновым заместителем. Кроме того, независимо от температурного режима и соотношения исходных реагентов основным продуктом является 4-изокамфил-1,2-дигидроксибензол **32b** (38-57%). При взаимодействии пирокатехина с избытком камфена получена сложная смесь 3,6- и 4,6-диалкилированных фенолов. Причем в этом случае не были обнаружены продукты с изоборнилальным заместителем.

Однако, проведение реакции при 40 °С (CH_2Cl_2) способствует селективному образованию эфира **30a**, как и в случае с ФИБАНом К-1.

Алкилирование резорцина **34** камфеном **2** проводили с участием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при 120 °С, 160–170 °С (схема 9).

Схема 9



Взаимодействие фенола **34** с терпеном **2** (мольное соотношение 1:1; 2:1) независимо от используемого катализатора приводит к образованию в качестве основного продукта 4-замещенного резорцина с изоборнилальным строением терпенового заместителя **35a** с выходами 50–80%. Повышение температуры реакционной смеси при использовании эквимольных количеств резорцина и камфена приводит к уменьшению селективности процесса и увеличивает выход диалкилированных резорцинов **37** и **38**. В условиях избытка резорцина и температуре реакции 160–170 °С в присутствии любого из исследуемых катализаторов кроме продукта алкилирования **35a** получены фенолы с изокамфильным строением терпенового заместителя **35b** и **36b**, кроме того происходит образование смол (до 7%).

При взаимодействии резорцина с избытком камфена при 160 °С получены несимметрично замещенный резорцин **37** и симметричный **38**. Алкилирование при 120 °С в этом

случае является неселективным процессом. Указанные закономерности сохраняются при использовании обоих катализаторов.

Образование смеси моноэфиров (**39a-c**), основным из которых является эфир с изофенхильным строением терпенового заместителя **39c** является интересной особенностью алкилирования резорцина камфеном **2** (схема 9). При алкилировании пирокатехина и гидрохинона изофенхильные эфиры были выделены в качестве побочных продуктов.

Вследствие согласованного ориентирующего эффекта гидроксигрупп резорцина реакция проходит значительно быстрее, чем в случае пирокатехина и характеризуется высоким выходом дизамещенного резорцина **38** независимо от соотношения реагентов. Более сложный изомерный состав продуктов алкилирования – следствие прохождения реакции вне сферы алюминия. Кроме того, был выделен диалкилированный резорцин **37**, в молекуле которого присутствуют одновременно изоборнильный и изокамфильный заместители.

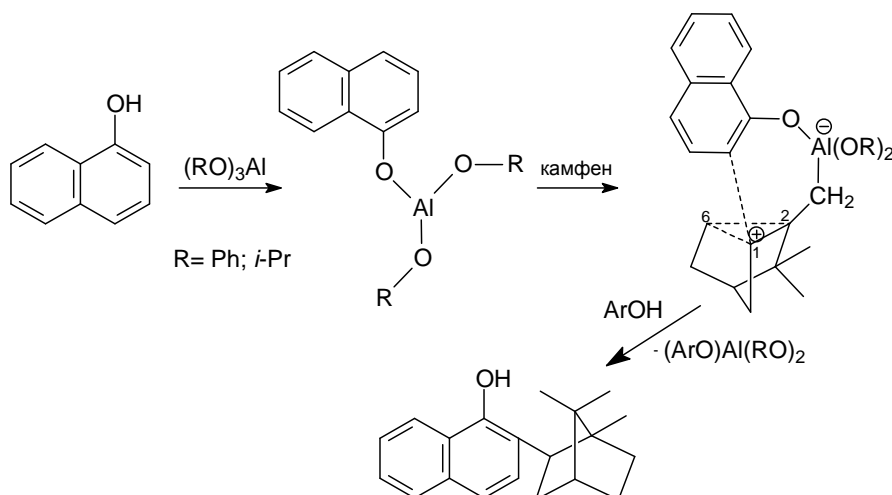
Таким образом, изучены закономерности алкилирования дигидроксибензолов камфеном в присутствии гомогенных алюминийсодержащих и гетерогенных кислотных катализаторов. Установлено влияние типа катализатора на селективность и состав продуктов реакции. Показано, что фенолят алюминия является селективным катализатором для алкилирования гидрохинона, но направление реакции по пути С- или О-алкилирования значительно зависит от соотношения исходных компонентов. Образование моноэфира пирокатехина с изоборнильным строением терпенового заместителя происходит селективно в присутствии гомогенных органоалюминиевых соединений. Этот же эфир получен с использованием низкотемпературного режима в присутствии гетерогенных катализаторов глины KSF и сульфокатионита ФИБАН К-1. Наиболее селективным гетерогенным катализатором для получения С-алкилированного пирокатехина с изокамфильным заместителем является монтмориллонит KSF.

Показано, что состав продуктов алкилирования резорцина камфеном в значительной степени определяется соотношением исходных компонентов и не зависит от структуры алюминий содержащего соединения. Это подтверждает образование *in situ* смешанных феноксидов алюминия или феноксиалкоксидов алюминия (в случае $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$), выполняющих в дальнейшем роль катализаторов.

4. Алкилирование нафтолов камфеном

Закономерности, установленные в реакциях алкилирования фенолов, были подтверждены при направленном синтезе терпенонафтолов.

В представленной работе алкилирование 1-нафтола **40** камфеном **2** изучено в присутствии каталитических количеств органоалюминиевых соединений $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при различных соотношениях исходных реагентов и температурах 100 и 160 °С. Механизм протекания алкилирования 1-нафтола камфеном в присутствии алюминийсодержащих катализаторов можно представить схемой 10 (взаимодействие приведено без учета возможного процесса димеризации феноксидов алюминия).

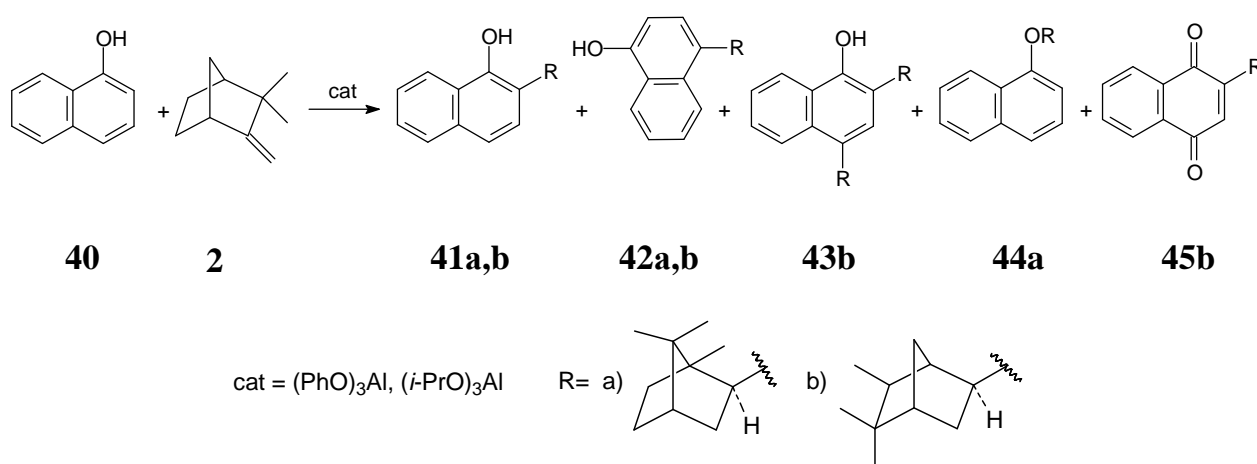


Вероятно, в реакционной смеси нафтол частично замещает фенокси-группы в $(\text{PhO})_3\text{Al}$ (или изопропильную в $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$) и образуется смешанный феноксид алюминия, в организованной сфере которого в дальнейшем и происходит алкилирование 1-нафтола камфеном (схема 10).

Предположение о том, что реакция проходит в организованной сфере алюминия, подтверждается алкилированием нафтола в положение-2 относительно гидроксильной группы. Однако в присутствии фенолята алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при $160\text{ }^\circ\text{C}$ основным продуктом алкилирования является терпенонафтол с изокамфилным заместителем **41b** (выход 62%) (схема 11), в отличие от алкилирования фенолов, где в качестве основного продукта образуется *орто*-алкилированный фенол с изоборнильной структурой.

Кроме того, получен 2,4-диизокамфил-1-нафтол **43b** (19%), что может быть объяснено стерическими факторами в смешанном феноксинафтоляте алюминия, показанном на схеме 10. Нафтол, являясь слабой кислотой, может выступать донором протона и активировать молекулу камфена, находящуюся вне сферы алюминия, и, тем самым, обуславливая образование карбокатионов различного строения. Образование сложной смеси продуктов С-алкилирования с различным строением терпенового заместителя, в том числе значительного количества 4-замещенного 1-нафтола **42** (51%), при алкилировании избытком камфена является подтверждением высказанному предположению.

Схема 11



Алкилирование избытка 1-нафтола камфеном при температуре реакционной смеси 160 °С также приводит к образованию основного продукта 2-изокамфилнафтола **41b** (63%). Побочными продуктами являются алкилированный нафтол **41a** с изоборнильным строением терпенового фрагмента, 4-алкилнафтолы с изокамфильной **42b** и изоборнильной **42a** структурой терпенового заместителя. Окисление нафтолов приводит к нафтохинону **45b**.

Следует подчеркнуть, что использование $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ в качестве катализатора алкилирования 1-нафтола камфеном при эквимолярном соотношении исходных компонентов и 160 °С приводит к преимущественному образованию *орто*-алкилированного нафтола **41a** (66%). Полученный результат является доказательством влияния организованной сферы алюминия в процессе алкилирования. Изопропилат анион в $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ легче, чем фенолят анион замещается нафтолом с образованием нафтолята алюминия, и реакция проходит значительно быстрее без вторичных внутримолекулярных перегруппировок терпенового заместителя.

При избытке нафтола преобладают 2-замещенные нафтолы **41a,b** (57%), а также образуется значительное количество 4-алкилнафтолов **42a,b** (32%). Алкилирование нафтола избытком камфена в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ проходит неселективно, как и в реакции с участием $(\text{PhO})_3\text{Al}$.

Снижение температуры до 100 °С приводит, как и следовало ожидать, к образованию нафтилизоборнилового эфира **44a** (45% в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и 36% с использованием $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$), кроме того выделен 2-изоборнил-1-нафтол **41a** (39% и 46% соответственно).

Таким образом, нами впервые показано, что алкилирование 1-нафтола камфеном с использованием фенолята и изопропилата алюминия в качестве катализаторов проходит как в организованной сфере алюминия, так и вне ее. Состав продуктов алкилирования 1-нафтола камфеном зависит от строения алюминийсодержащего катализатора, температуры реакции и соотношения исходных реагентов. Установлено, что при алкилировании 1-нафтола камфеном в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ при 160 °С преобладающим продуктом является 2-алкилированный нафтол с изокамфильным строением терпенового фрагмента **41b**, а с использованием $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ – нафтол с изоборнильным заместителем **41a**.

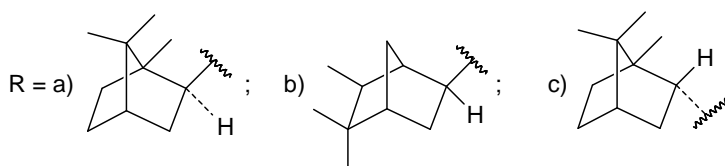
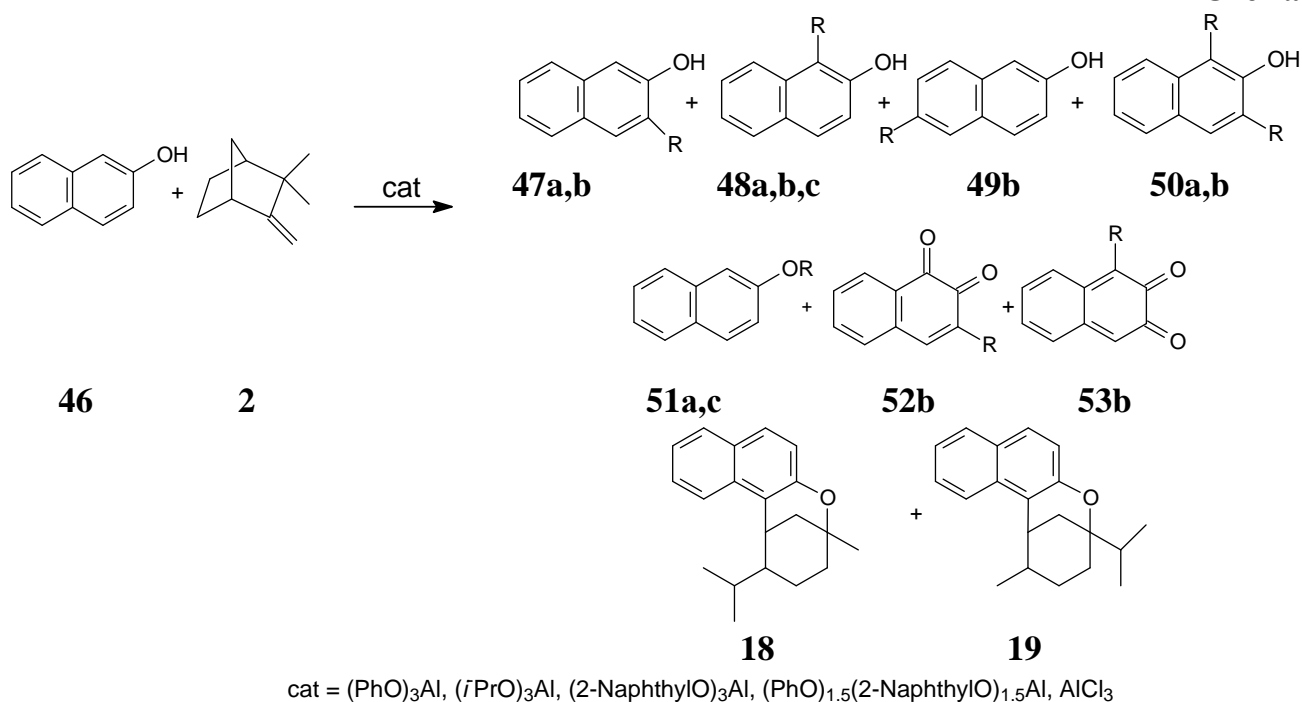
Тем же закономерностям подчиняется алкилирование 2-нафтола **46** камфеном **2** с использованием различных алюминийсодержащих катализаторов: $(\text{PhO})_3\text{Al}$, $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$, $(\text{PhO})_{1.5}(2\text{-NaphthylO})_{1.5}\text{Al}$ (схема 12).

При эквимолярном соотношении исходных реагентов в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ (160 °С) преобладающим продуктом является нафтол **47b** с изокамфильным строением терпенового фрагмента (выход 39%). Взаимодействие двукратного избытка нафтола с камфеном способствует образованию 1-изокамфил-2-нафтола **48b** с выходом 70% (схема 12). Однако, при избытке камфена при температуре 160 °С получена смесь продуктов C-алкилирования с изоборнильным и изокамфильным заместителем.

Состав продуктов алкилирования 2-нафтола камфеном в присутствии нафтолята алюминия позволяет предположить, что реакция протекает вне сферы алюминия. Так при взаимодействии эквимолярных количеств 2-нафтола и камфена с использованием $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$ образуются 3- и 1,3-алкилированные нафтолы с изокамфильным и

изоборнильным строением терпенового заместителя (**47a,b** и **50b**) в количестве 30%, 21%, 17% соответственно. Вероятно, в этом случае значительную роль играют стерические факторы: объемные молекулы нафтола экранируют алюминий и не позволяют подойти к нему реагентам. При избытке нафтола в присутствии $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$ с выходом 40% выделен 6-изокамфил-2-нафтол (**49b**), а также хроманы (**18** и **19**) и хиноны (**52b**, **53b**) примерно в равных количествах. Следует отметить, что при использовании данного катализатора выделено достаточно большое количество продуктов окисления – хинонов. Такой состав продуктов реакции подтверждает протекание реакции вне координационной сферы алюминия. Избыток нафтола способствует протонированию исходного камфена с образованием катиона и его дальнейшей перегруппировке до изокамфильной структуры с получением 6-замещенного-2-нафтола (**49b**).

Схема 12



Особенностью взаимодействия эквимольных количеств 2-нафтола и камфена в присутствии $(2\text{-NaphthylO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ ($160\text{ }^\circ\text{C}$) является образование 1-замещенного нафтола с борнильной структурой терпенового фрагмента **48c** с выходом 10-24 %, что не характерно для алкилирования фенолов и 1-нафтола камфеном. Образование эфира **51a** в этих условиях является подтверждением гипотезы, что реакции алкилирования фенолов камфеном проходят как тандемные перегруппировки Кляйзена и Вагнера-Меервейна. Однако большие объемы нафтоксильного заместителя препятствуют образованию комплекса катализатора с эфиром, что в свою очередь не позволило в полной мере пройти перегруппировке эфира **51a** в алкилированный нафтол.

Состав реакционной смеси при использовании $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ в качестве катализатора данной реакции при соотношении исходных реагентов 2:1 и 1:2 и $160\text{ }^\circ\text{C}$ схож с составом

продуктов реакции, полученными в присутствии фенолята алюминия. Реакции протекают неселективно.

Использование смешанного катализатора $(\text{PhO})_{1.5}(2\text{-NaphthylO})_{1.5}\text{Al}$ при температуре $160\text{ }^\circ\text{C}$ приводит к 3-терпенил-2-нафтолам **47** с выходом до 46% и 1-терпенил-2-нафтолам **48** (32%) с содержанием 1-борнил-2-нафтола **48c** 26%.

Хлорид алюминия является селективным катализатором для получения эфиров хроманового типа (**18** и **19**), которые образуются с выходом до 75%, кроме того был выделен 6-изокамфил-2-нафтол **49b**. В этом случае влияние на реакцию оказывает HCl, образование которого вполне возможно в условиях реакции.

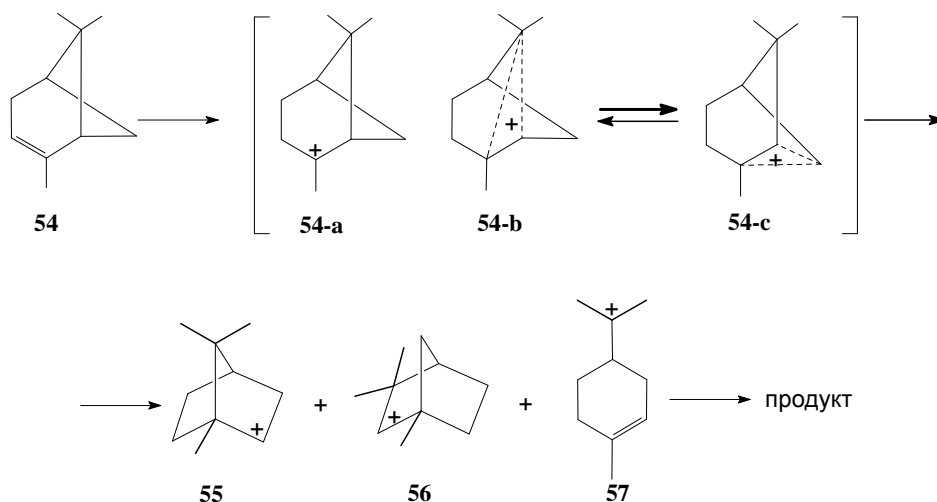
Образованию нафтилизорборнилового эфира (**51a**) с выходом до 96% способствует проведение реакции при $100\text{ }^\circ\text{C}$, независимо от структуры катализатора, однако, наиболее селективным катализатором для получения эфира (**51a**) является $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$.

Таким образом, впервые исследовано алкилирование 2-нафтола камфеном с использованием алюминийсодержащих катализаторов. Установлено, что алкилирование 2-нафтола камфеном зависит от строения катализатора и соотношения исходных реагентов. Фенолят алюминия является селективным катализатором для получения 1-изокамфил-2-нафтола **48b** в реакции с избытком 2-нафтола. Особенностью алкилирования 2-нафтола камфеном в присутствии изопропилата и нафтолята алюминия является образование 1-борнил-2-нафтола **48c**. Для получения нафтилизорборнилового эфира **51a** необходимым условием является проведение реакции при $100\text{ }^\circ\text{C}$.

5. Алкилирование фенола пиненами

Известно, что протонирование α -пинена **54** инициирует перегруппировки, давая три вида продуктов (схема 13): (I) производные камфана из катиона **55** путем миграции связи C6–C1 в соединении **54**, (II) фенхановые производные из катиона (**56**), образованного при C7–C1 сдвигах в α -пинене, (III) производные моноциклического *n*-ментана из катиона **57** образованного при разрушении связи C6–C1 в **54**.⁷

Схема 13

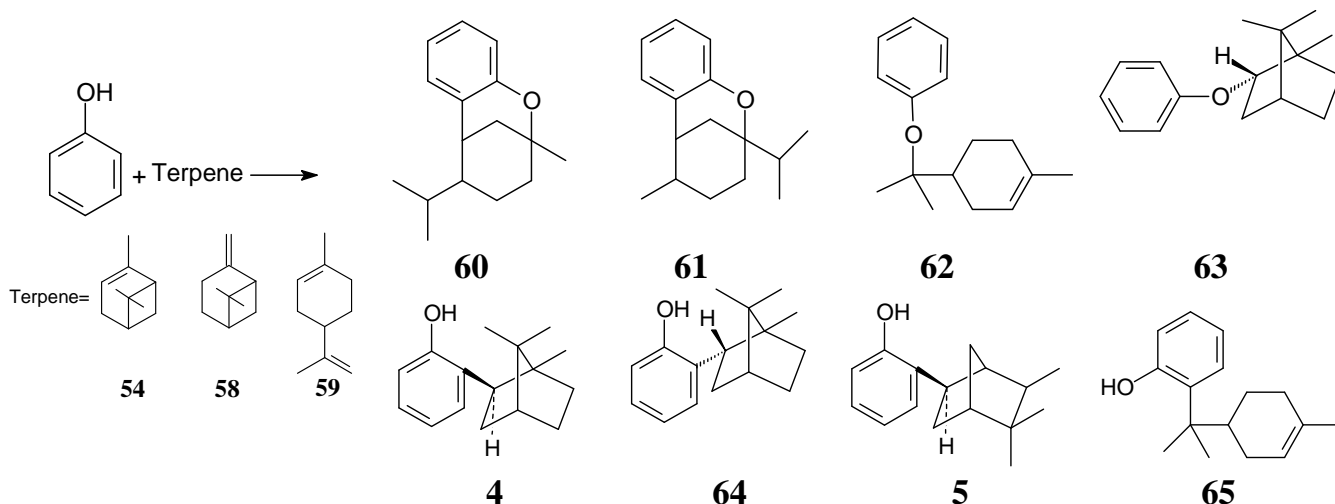


Первоначально образующиеся карбокатионы **54a-c** имеют одинаковые стерические возможности.

⁷ Ryonosuke Muneyuki, Yokho Yoshimura, Kazuo Tori, Yoshiro Terui, J.N. Shoolery. // J.Org. Chem. 1988. V. 53. P. 358-36

В результате алкилирования фенола α -пиненом **54** в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ была получена смесь продуктов реакции, состав которой свидетельствует об образовании всех указанных карбкатионов. Установлено, что реакция проходит при температуре не менее $160\text{ }^\circ\text{C}$, полной конверсии удалось достигнуть при $190\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 ч, образуется до 70% терпенилфениловых эфиров и около 30% терпенофенолов. Состав и строение продуктов этой реакции существенно зависит от соотношения исходных реагентов. При эквимольных количествах фенола и α -пинена основными продуктами реакции являются эфиры хроманового типа **60** и **61** (46% и 9% соответственно) (схема 14). В фенольной фракции преобладает терпенофенол с *para*-ментеновой структурой терпенового фрагмента **65**. При соотношении фенол: α -пинен 2:1 (нагрев $190\text{ }^\circ\text{C}$) основными продуктами алкилирования являются эфиры хроманового типа, причем в этом случае мажорным является эфир **61** (48%). Выход эфира **60** составил 25%. Фенольная фракция содержит равные количества *o*-борнилфенола **64**, *o*-изоборнилфенола **4**, *o*-изокамфилфенола **5**.

Схема 14



Алкилирование фенола двукратным избытком (+)- α -пинена при температуре реакции $160\text{ }^\circ\text{C}$ является селективным методом получения оптически активных соединений с борнильной структурой терпенового заместителя **63** и **64**. Выход *ortho*-борнилфенола **64** составил 46%, борнилового эфира **63** – 30%. Стоит обратить особое внимание на то, что при температуре реакционной смеси $100\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ происходит изомеризация исходного α -пинена до лимонена, а продукты алкилирования образуются в следовых количествах.

Аналогичный состав продуктов, за исключением эфира **62** и фенола **65** с *n*-ментеновым заместителем, был получен при алкилировании фенола оптически активным (-)- β -пиненом **58**, который отличается от α -пинена наличием *экзо*-циклической двойной связи. Катализ данной реакции проводили фенолятом алюминия при температурах 100 и $160\text{ }^\circ\text{C}$ (схема 14).

Алкилирование фенола двукратным избытком (-)- β -пинена также является селективным методом получения оптически активных соединений с борнильной структурой терпенового заместителя **63** и **64**. При температуре реакции $160\text{ }^\circ\text{C}$ выход *ortho*-борнилфенола **64** составил 49%, фенилборнилового эфира **63** – 35%. При температуре реакционной смеси $100\text{ }^\circ\text{C}$ были получены фенилборниловый эфир **63** (46%),

орто-борнилфенол **64** (22%). Трициклические эфиры **60** и **61** в этих условиях получены с суммарным выходом 32%.

При соотношении фенол: β -пинен 1-2:1 основными продуктами являются эфиры хроманового типа (**59,60**) с суммарным выходом до 77% (при 160 °С) до 55% (при 100 °С). Кроме того, в этих условиях был получен *орто*-изоборнилфенол **4** (14-35%), при нагревании до 100 °С и соотношении исходных компонентов 1:1 выделен *пара*-изоборнилфенол **6** (порядка 10%) и *орто*-изокамфилфенол **5** (выход 9%).

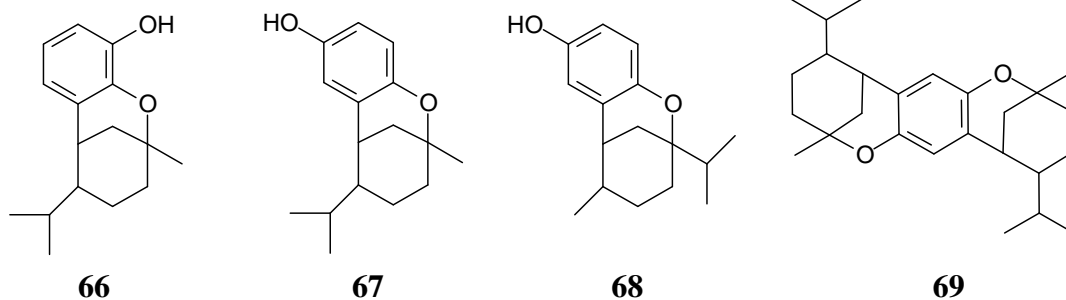
Алкилирование 2-нафтола **46** (-)- β -пиненом **59** в присутствии фенолята алюминия при температурах 100 и 160 °С показало, что происходит преимущественное образование эфиров хроманового типа (**18** и **19**) с суммарным выходом 66-80 % аналогично алкилированию фенола β -пиненом, где выход хроманов составил 77 % (схема 12). Кроме того, в данной реакции получены соединения с борнильным строением терпенового заместителя **48с** (до 10%) и **51с** (8-18%).

Аналогично алкилированию α - и β -пиненами при взаимодействии фенола с дипентеном (лимоненом) **59** в основном образуются эфиры хроманового типа (до 80%). Однако для проведения этой реакции необходима относительно высокая температура (180 °С), в противном случае наблюдается неполная конверсия. При избытке лимонена происходит образование изомерных карбкатионов при протонировании экзо-циклической двойной связи, в связи с чем селективность алкилирования уменьшается. В результате выделены терпенофенолы с *п*-ментеновым заместителем, *эндо*-циклическая двойная связь лимонена в их образовании не участвует.

Таким образом, состав продуктов алкилирования фенола и 2-нафтола β -пиненом свидетельствует о большой реакционной способности его *экзо*-циклической двойной связи и протекании реакции вне координационной сферы алюминия.

Ароматические соединения, содержащие конденсированные бензольное и пирановое кольца (хроманы) повсеместно распространены в природе. *Орто*-пренилфенолы способны образовывать гетероциклическую систему бензофурана. Многие из них обладают биологической активностью или играют важную роль в регуляции биохимических реакций живой материи. В биосинтезе хроманов могут принимать участие и более сложные изопреноиды. Например, 20-звенная углеродная цепь геранилгераниола служит предшественником при построении α -токоферола (витамин Е), каннабиноиды также относятся к группе пренилированных фенолов и производных хромана. Поэтому направленный синтез эфиров хроманового типа является перспективным направлением получения аналогов природных соединений.

В связи с этим представляет интерес получение подобных эфиров путем алкилирования двухатомных фенолов β -пиненом при 160 °С. Установлено, что хроман **66** (20%) образуется при алкилировании пирокатехина β -пиненом в присутствии (*i*-PrO)₃Al. С участием Ph(OH)₃Al получены эфиры гидрохинона с одним **67** и **68** (40%) или двумя **69** (~30%) пирановыми фрагментами.

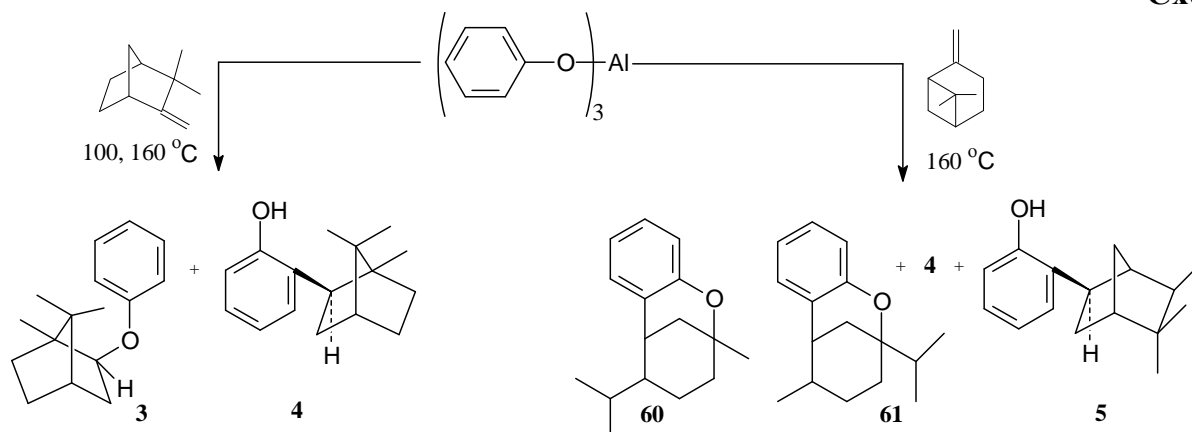


Алкилирование фенолята алюминия терпенами

Как развитие концепции проведения реакций в организованной среде катализатора в представленной работе изучено алкилирование фенолята алюминия бициклическими ненасыщенными терпенами (камфен, α - и β -пиненами).

Было установлено, что при взаимодействии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ с камфеном при 100 °С основным продуктом является фенилборнилфеновый эфир **3** (77%, [схема 15](#)). Выход *орто*-алкилированного фенола с изоборнильным строением терпенового заместителя **4** составил 23%. При повышении температуры до 160 °С реакция проходит с образованием в основном продуктов С-алкилирования (95%), преобладающим из которых является фенол **4** (73%). Выход продуктов О-алкилирования **3** составил всего 5%. Полученные результаты соответствуют результатам, полученным при алкилировании фенола камфеном с использованием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$.

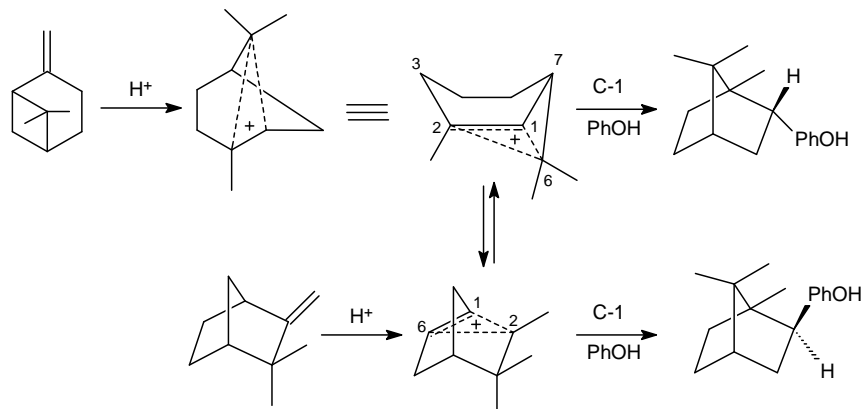
Схема 15



Выход продуктов хроманового типа **60** и **61** (37%) при алкилировании фенолята алюминия β -пиненом меньше, чем при алкилировании фенола β -пиненом в тех же условиях (160 °С, 2 часа), кроме того образуются *орто*-изоборнилфенол **4** (34%) и *орто*-изокамфилфенол **5** (10%). Из продуктов реакции выделено 16 % *пара*-алкилированного фенола, что не характерно для реакций с участием $(\text{PhO})_3\text{Al}$. В результате проведения этого процесса при 100 °С в основном образуются продукты О-алкилирования, среди которых преобладает фенилборнилфеновый эфир (20%), общий выход хроманов составил 23%, также были выделены 2-борнилфенол и 2-изоборнилфенол (22 и 17 % соответственно). Эти результаты отличаются от представленных выше данных для алкилирования с участием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$. При увеличении времени реакции до 6 часов состав продуктов алкилирования не меняется.

В случае пинена кроме каталитического влияния $(\text{PhO})_3\text{Al}$ на процесс алкилирования оказывает влияние структура неклассического карбкатиона, образующегося из исходного терпена (схема 16): пространственно более предпочтительной является атака молекулы фенола со стороны, противоположной мостиковой связи с образованием борнилфенола.

Схема 16



Для подтверждения влияния кислотных свойств фенола на образование карбкатиона из α -пинена в данной работе также изучено алкилирование $(\text{PhO})_3\text{Al}$ α -пиненом при 100 и 160 °С. Анализ продуктов алкилирования показал, что реакция проходит в организованной сфере фенолята алюминия. Взаимодействие $(\text{PhO})_3\text{Al}$ с α -пиненом происходит с полной конверсией уже при 100 °С с образованием в качестве основных продуктов оптически активных фенилборнилового эфира **63** и *орто*-борнилфенола **64** (при алкилировании с использованием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$ терпенофенолы обнаружены в следовых количествах). Поскольку в реакционной смеси фенол не присутствует в свободном виде, образование карбкатиона из α -пинена происходит в сфере фенолята алюминия, который является акцептором электронной пары. При повышении температуры до 160 °С происходит раскрытие напряженного четырехчленного цикла α -пинена с преимущественным образованием эфиров **60** и **61** (суммарный выход 57%), а также *орто*-замещенных фенолов (**4**, **5**, **64**). Эти результаты отличаются от представленных выше данных для алкилирования фенола α -пиненом с участием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$.

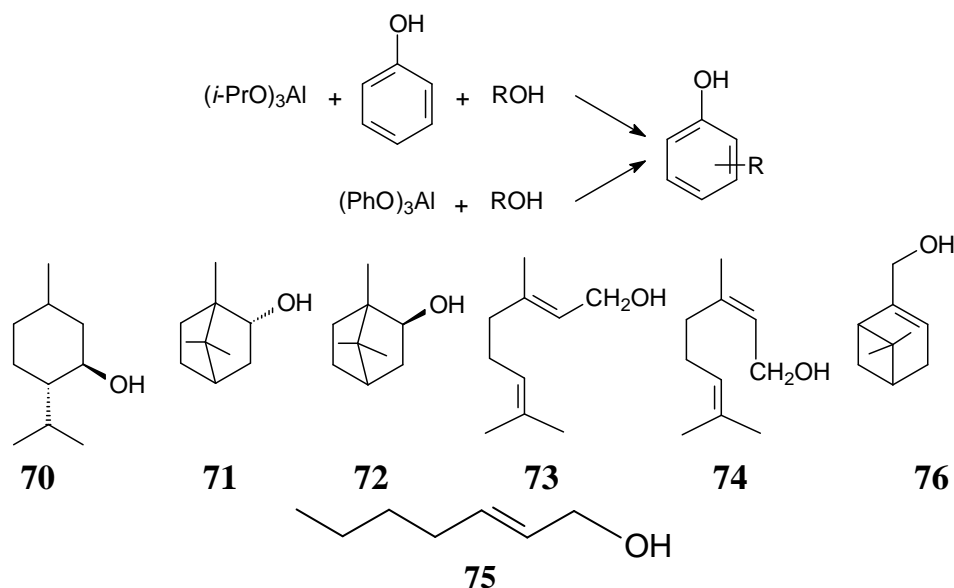
Попытка провести перегруппировку фенилборнилового эфира с использованием в качестве катализатора $(\text{PhO})_3\text{Al}$, как это было сделано в случае с фенилизорборниловым эфиром **3**, не увенчалась успехом. Перегруппировку фенилборнилового эфира удалось осуществить только в присутствии AlCl_3 и эфирата VF_3 при нагреве до 100 и 160 °С. В результате образуется 2-изокамфилфенол **5** с выходом 30-80% и трудноразделимая смесь *орто*- и *пара*-замещенных фенолов (20-65%) с различным строением терпенового заместителя. Полученные результаты являются еще одним подтверждением влияния строения карбкатиона β -пинена на результаты алкилирования.

6. Терпеновые спирты как алкилирующие агенты

Взаимодействие фенолов с терпеновыми спиртами – одна из стратегий получения аналогов природных соединений. Актуальность этого исследования обусловлена

практической значимостью продуктов реакции и доступностью сырья. Нами предложена новая реакция феноксида алюминия с терпеновыми спиртами.

Схема 17

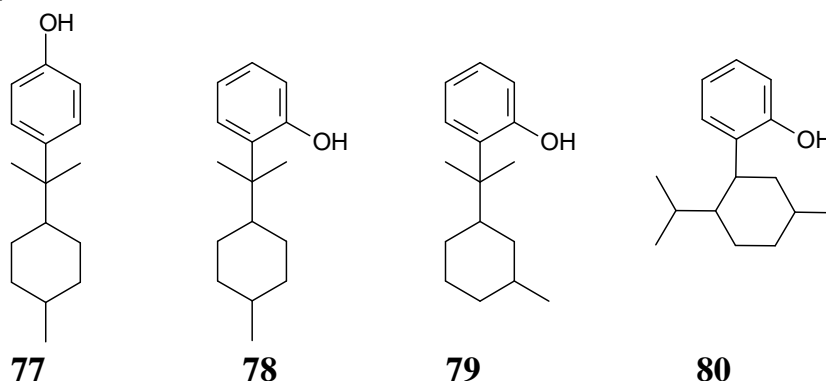


При исследовании продуктов алкилирования фенола моноциклическим терпеноидом ментолом **70**, бициклическими монотерпеновыми спиртами борнеолом **71** и изоборнеолом **72**, аллильными спиртами (гераниолом **73**, неролом **74**, гептенолом **75**, миртенолом **76**) в присутствии фенолята алюминия $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и изопропилата алюминия $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ были обнаружены некоторые закономерности протекания процесса, которые обусловлены природой алкоксида алюминия, алкилирующего агента и температурой реакционной смеси (схема 17). Реакция в данном случае проходит в координационной сфере алюминия. Реакция со спиртами затруднена образованием H_2O , которая дезактивирует катализатор, поэтому использовали эквимольные количества органоалюминиевых соединений.

Структура спирта оказывает влияние на возможность координации его гидроксильной группы с органоалюминиевым соединением и далее на взаимодействие с ароматическим ядром. Кроме того, от строения спирта зависит и строение карбкатиона, который определяет структуру продуктов алкилирования.

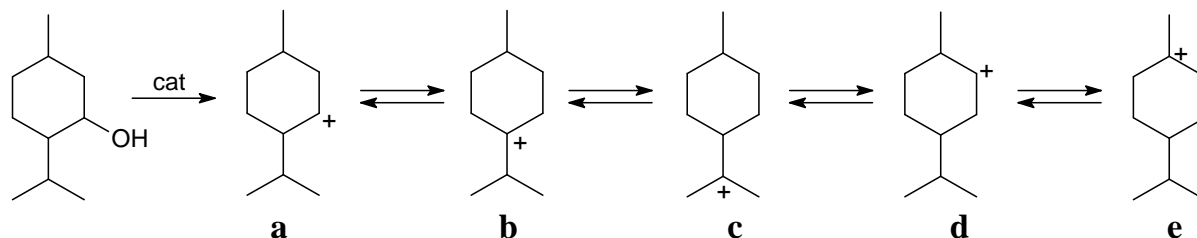
6.1 Алкилирование фенола ментолом

Алкилирование фенолята алюминия, который одновременно является *орто*-ориентирующим катализатором, ментолом **70** приводит к образованию преимущественно продуктов С-алкилирования (**77-80**). Отличительной особенностью является образование *пара*-замещенного фенола **77** с выходом 60%.



В случае взаимодействия фенола с ментолом в присутствии эквимолярных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ происходит алкилирование фенола изопропильным катионом при полном отсутствии продуктов взаимодействия ментола с фенолом.

Структурное разнообразие заместителей фенола при алкилировании ментолом возможно за счет образования целого набора карбокатионов из последнего:

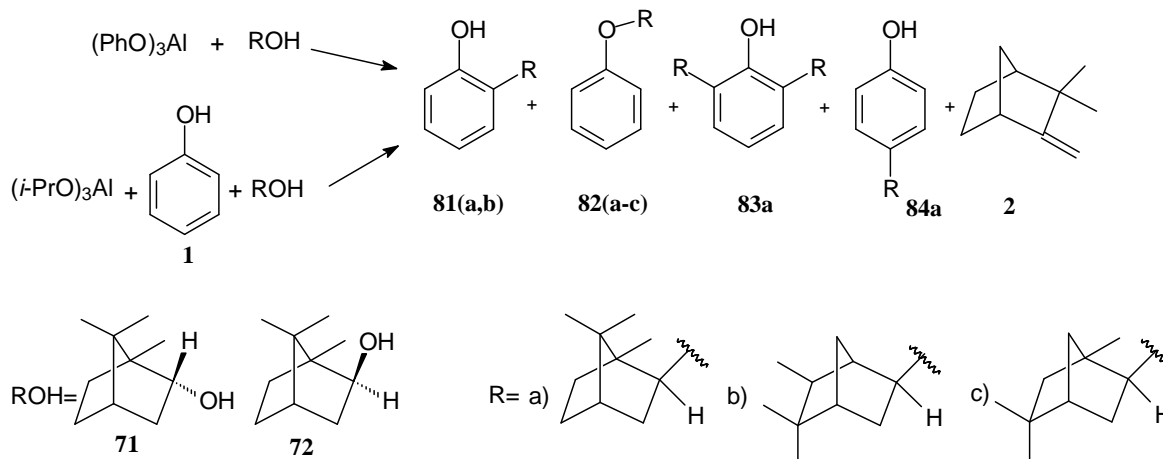


Среди них наиболее устойчив третичный карбокатион **c**, стабилизированный $+I$ -эффектом двух метильных групп, он же и стерически наиболее доступен. Именно он и взаимодействует с ароматическим ядром, что подтверждается образованием основного продукта **77**, а также побочных продуктов **78** и **79**. Возможность образования продукта **79** вполне объяснима внутримолекулярной перегруппировкой Вагнера-Меервейна, в ходе которой происходит 1,2- CH_3 сдвиг из положения С-1 в положение С-2. В результате взаимодействия фенола с карбокатионом **a** образуется соединение **80**.

6.2 Алкилирование фенола бициклическими монотерпеновыми спиртами

Алкилирование фенола **1** в присутствии алюминийсодержащих соединений $(\text{PhO})_3\text{Al}$, $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ и фенолята алюминия бициклическими терпеновыми спиртами: борнеолом **71** и изоборнеолом **72** приводит к образованию продуктов О- и С-алкилирования (схема 18).

Схема 18



Доступность гидроксильной группы может оказывать влияние на реакционную способность спиртов. В связи с этим представляло интерес выявить зависимость направления реакции от *экзо*- и *эндо*-расположения гидроксильной группы спиртов.

Основными продуктами взаимодействия фенолята алюминия с борнеолом и фенола с борнеолом с участием эквимолярных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ являются моно- и диалкилированные фенолы с изоборнильным фрагментом **81a** и **83a** (34-76%). Независимо от температуры реакции эфиры **82a-c** были выделены в качестве побочных продуктов.

Использование каталитических количеств органоалюминиевых соединений недостаточно для алкилирования фенола борнеолом: в этих случаях реакция не идет.

Для проведения реакции в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ необходим нагрев реакционной смеси до 170-180 °С. Однако в этих условиях происходит дегидратация исходного борнеола с образованием камфена **2**. Кроме того, образуется значительное количество *para*-замещённого фенола **84a** (37%), чего не наблюдается при использовании $(\text{PhO})_3\text{Al}$. Это объясняется высокой температурой реакционной смеси и присутствием свободного фенола, который является донором протона и катализирует образование карбокатионов.

Алкилирование фенола изоборнеолом с использованием каталитических количеств органоалюминиевых соединений также не проходит. В случае взаимодействия фенолята алюминия с изоборнеолом, в отличие от алкилирования борнеолом, реакция протекает при более низкой температуре (160 °С, 2 ч) (схема 18). В качестве основного продукта образуется фенол **81a** с более высоким выходом (58 %) чем при алкилировании борнеолом. Это объясняется большей стерической доступностью гидроксильной группы в изоборнеоле, находящейся в *экзо*-положении, для взаимодействия с катализатором.

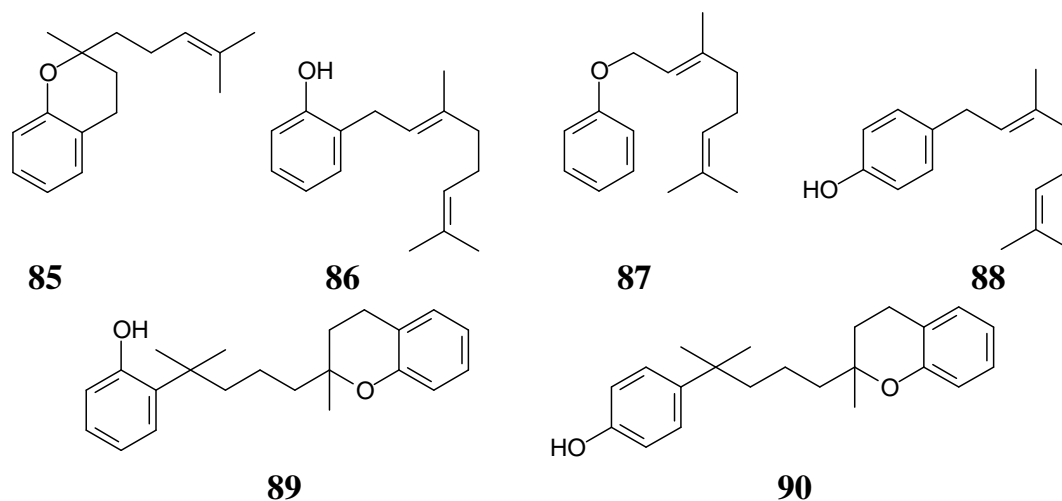
Следует отметить, что при алкилировании фенолята алюминия изоборнеолом в отличие от борнеола, выделено большее количество моно- и диалкилированных фенолов **81b** и **83b** с изокамфильным строением терпенового фрагмента. Проведение реакции с использованием как эквимольных, так и каталитических количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ приводит к дегидратации изоборнеола, в результате чего почти с количественным выходом образуется камфен **2**. Однако к тому времени, когда образуется камфен, происходит дезактивация катализатора, поэтому реакция дальше не идет.

6.3 Аллильные спирты в качестве алкилирующих реагентов

Исследовано алкилирование фенола **1** аллильными спиртами: изомерными гераниолом **73** (транс-изомер) и неролом **74** (цис-изомер) и транс-2-гептенолом **75** в присутствии каталитических и эквимольных количеств органоалюминиевых соединений.

При алкилировании фенолята алюминия гераниолом образуется сложная смесь продуктов реакции, среди которых можно выделить продукты *O*- и *C*-алкилирования $(\text{PhO})_3\text{Al}$ карбокатионом, образующимся в результате отрыва *OH*-группы спирта и продукты внутримолекулярной карбо- и гетероциклизации (схема 19).

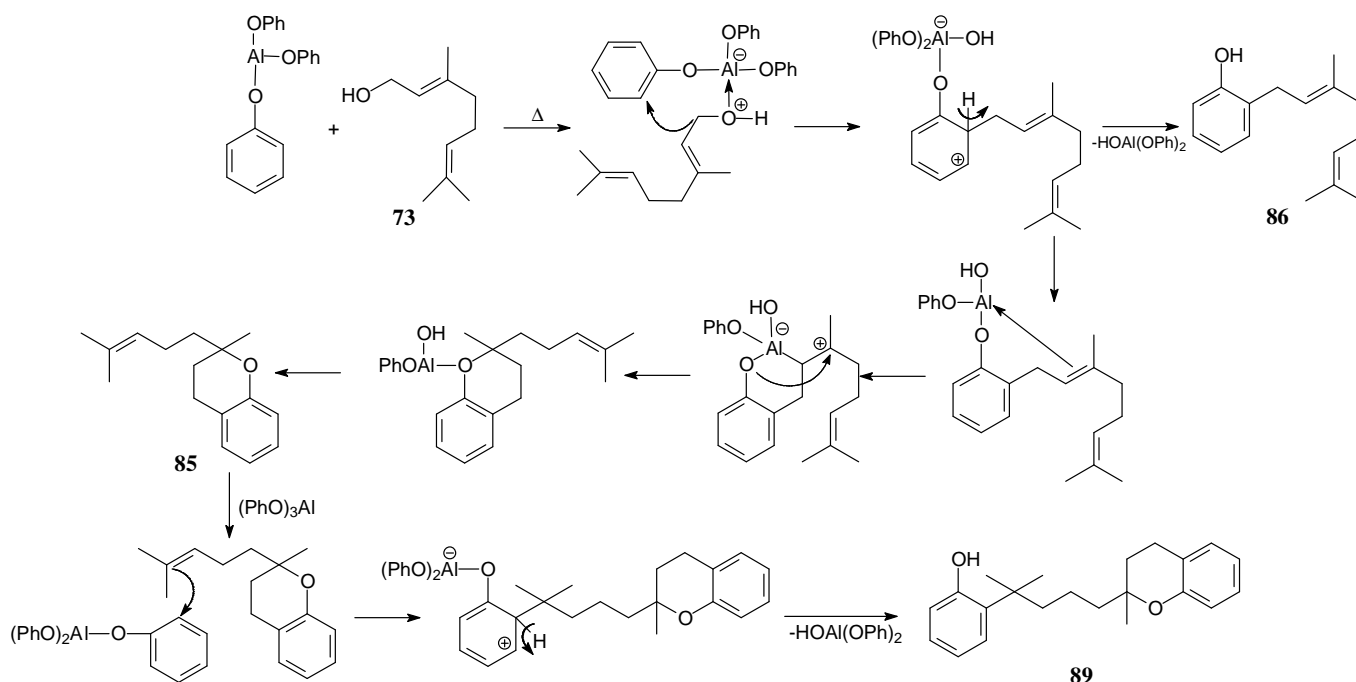
Схема 19



Установлен ряд особенностей алкилирования фенолята алюминия гераниолом в исследуемых условиях. Проведение реакции в организованной сфере алюминия и наличие двух двойных связей и гидроксильной группы в аллильном положении, по всей видимости, и определяет направление алкилирования $(\text{PhO})_3\text{Al}$ гераниолом.

Взаимодействие спиртов с $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или со смесью фенола и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ проходит в координационной сфере алюминия. Каждое из этих соединений оказывает различное влияние на взаимодействие фенола с терпеновыми спиртами и, следовательно, на состав продуктов алкилирования. Гидроксильная группа спирта (например, гераниола) **73** координируется на атоме алюминия, при этом на атоме углерода спирта возникает частичный положительный заряд, который взаимодействует с нуклеофильным ядром фенокси-группы. Предполагаемый путь реакции можно представить следующим образом (схема 20):

Схема 20



Алкилирование фенола в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ сопровождается образованием смешанного фенокси-алкоксида алюминия. Поскольку фенол является более сильной кислотой, чем спирт, он замещает в молекуле изопрропилата алюминия изопрропокси группу у алюминия, после чего молекула гераниола взаимодействует со смешанным фенокси-алкоксидом алюминия.

Образование бисфенолов **89**, **90** подтверждает прохождение реакции в сфере $(\text{PhO})_3\text{Al}$. Наличие двух молекул фенола, координированных около одного катиона алюминия способствует их сближению с молекулой монотерпеноида и образованию бисфенола. В частности, проведение реакции при $140\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч приводит к образованию 38% *орто*-геранилфенола **86**, увеличение времени реакции до 4 ч способствует образованию бисфенолов **89**, **90** с суммарным выходом 66%.

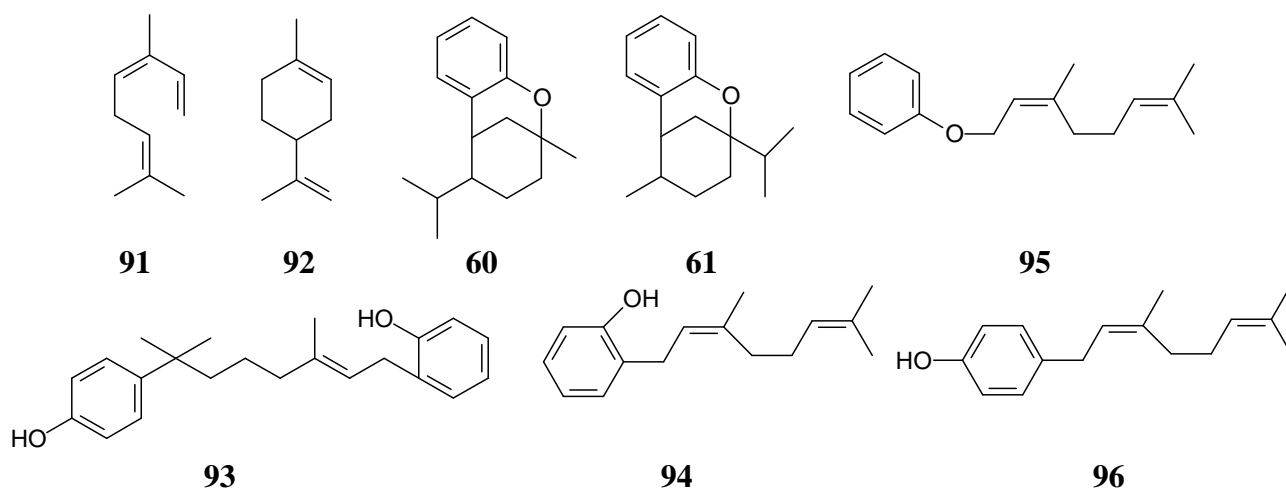
При $120\text{ }^\circ\text{C}$ проходят конкурентные процессы в сфере $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и образование карбкатионов вне её, что согласуется с фактом образования до 10% *пара*-геранилфенола **88**.

При алкилировании фенолята алюминия независимо от условий реакции образуется до 15% эфира хроманового типа **85**.

Результатом алкилирования фенола гераниолом с использованием $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ являются продукты С-алкилирования *орто*- и *пара*-замещения (70% и 5% соответственно). Реакция проходит более предсказуемо, поскольку свободный фенол (не вступивший в реакцию с $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$) является источником H^+ и соответственно способствует образованию геранильного карбокатиона. Это предположение подтверждается составом продуктов алкилирования в присутствии каталитических количеств алюминийсодержащих соединений. Установлено, что в условиях каталитического способа, взаимодействие фенола с гераниолом проходит при температуре не ниже $160\text{ }^\circ\text{C}$ и основное направление реакции – С-алкилирование с образованием *орто*-геранилфенола **86** с выходом до 50%. Использование каталитических количеств соединений алюминия не приводит к образованию хромана **85**, напротив выход простого эфира **87** увеличивается. Нагрев реакционной смеси до $80\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ недостаточен для алкилирования фенола гераниолом. При повышении температуры до $120, 140\text{ }^\circ\text{C}$ реакция проходит селективно с образованием *орто*-геранилфенола **86**.

Исследование алкилирования фенола неролом **74** в присутствии органоалюминиевых соединений показало, что происходит преимущественно *орто*-замещение ароматического ядра. В ряде случаев нерол претерпевает циклизацию; доля продуктов аллильной перегруппировки незначительна. При использовании $(\text{PhO})_3\text{Al}$ прослеживается зависимость выхода продуктов алкилирования от температуры реакции, соотношения реагентов и катализатора. Стехиометрическое соотношение катализатора и реагентов обеспечивает практически полную конверсию исходных соединений, однако при детальном изучении продуктов реакции видно, что в диапазоне $80\text{-}120\text{ }^\circ\text{C}$ велика доля побочных продуктов: при $80\text{ }^\circ\text{C}$ – это углеводороды **91** и **92** (47%), а при $120\text{ }^\circ\text{C}$ – продукты полимеризации последних (схема 21). При $140\text{ }^\circ\text{C}$ образуются преимущественно эфиры **60** и **61** (41%) и бисфенолы **89,90,93** (36%), что можно использовать в практических целях, учитывая биологическую активность подобных соединений.

Схема 21

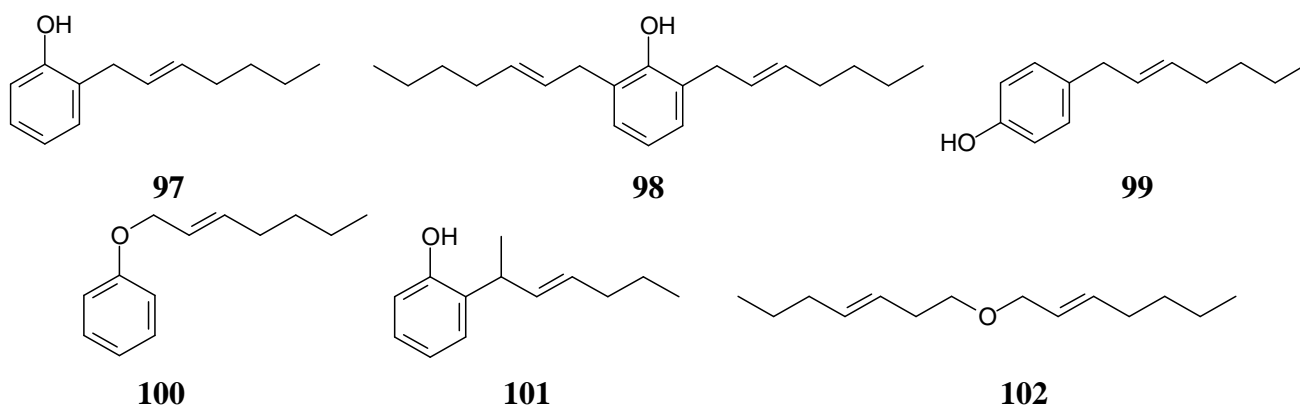


Каталитическое алкилирование с участием $(\text{PhO})_3\text{Al}$ проходит с высокой конверсией исходных реагентов при $180\text{ }^\circ\text{C}$ и наблюдается хорошая селективность (44%) образования *орто*-нерилфенола **94**, однако в этих условиях в значительных количествах образуются продукты полимеризации и осмоления (19%).

В присутствии эквимольных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при 120-140 °С реакция проходит с высокой конверсией, но при этом образуется до 36-40% трудноразделимой смеси продуктов С-алкилирования, кроме того 15-17% составляют полимеризованные соединения. Каталитическое алкилирование в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при 160 °С протекает с 60% конверсией исходных реагентов и дает хороший выход (50%) нерилфенилового эфира **95** и 25% *орто*-нерилфенола **94**. Аналогичная реакция при 180 °С, хотя и проходит с высокой конверсией (90%), осложняется полимеризацией (25%), при этом соотношение *орто*- **94** и *пара*-нерилфенола **96** составляет 23 и 25% соответственно.

Среди продуктов алкилирования фенолята алюминия аллильными терпеновыми спиртами были обнаружены лишь следовые количества продуктов аллильной перегруппировки. Это является подтверждением предположения, что алкилирование проходит в организованной среде алюминия.

В тоже время установить возможность протекания аллильной перегруппировки в реакции алкилирования представляет интерес. Для поиска способов уменьшения количества побочных продуктов реакции, которые возможны в результате гетеро- и карбоциклизации гераниола и нерола, имеющих 2 двойные связи, в качестве алкиланта исследовали гепт-2-ен-1-ол.



В результате было установлено, что алкилирование транс-гептенолом – процесс неселективный. Примерно в равных количествах образуются *орто*- **97,98** и *пара*- **99** гептенилфенолы, гептениловый эфир **100** и продукт аллильной перегруппировки **101**. Повышение температуры реакционной смеси приводит к образованию бензопиранов и бензофуранов.

Это можно объяснить большей реакционной способностью карбокатиона на основе гептенола и реакция проходит в большей степени вне координационной сферы алюминия. Что было подтверждено алкилированием фенола транс-2-гептенолом без катализатора. При незначительной конверсии исходных реагентов образуются равные количества продуктов О- и С-алкилирования и дигептенового эфира **102**.

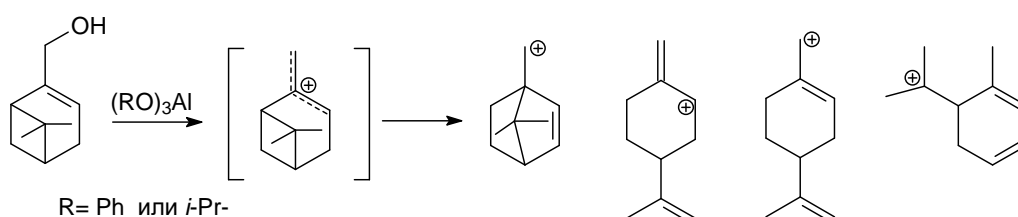
Таким образом, структура алкилирующего агента определяет взаимодействие с фенолятом алюминия. Если реакция с гераниолом и неролом проходит в организованной сфере алюминия, то взаимодействие с гептенолом происходит вне сферы алюминия. Доказательством этому служит сохранение *цис*- и *транс*-конфигурации *орто*-нерил- и *орто*-геранилфенолов и образование незначительного количества продуктов аллильной

перегруппировки. В то время как в реакции с транс-гептенолом наблюдается равное количество *орто*- и *пара*-изомеров и продуктов аллильной перегруппировки.

Исследовали алкилирование миртенолом фенолята алюминия и фенола с участием каталитических количеств $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ при 120, 140 и 160 °С.

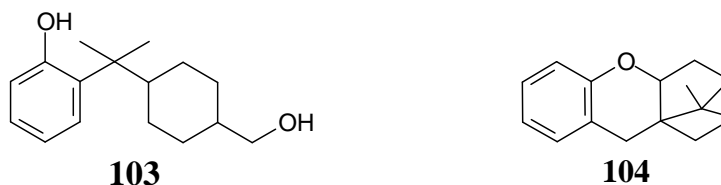
В полученных продуктах алкилирования обращает на себя внимание разнообразие структур терпенового заместителя. Наличие двойной связи в аллильном положении миртенола обеспечивает образование устойчивого карбокатиона и объясняет высокую реакционную способность этого терпенового спирта. Миртенол, относящийся к пинановым монотерпенам, имеет 2,6,6-триметил-бицикло[3.1.1]-гептановый скелет. Наличие напряженного циклобутанового фрагмента в молекуле миртенола также отражается на химическом поведении этого соединения. В присутствии электрофильных реагентов, Н-кислот и кислот Льюиса происходит разрыв малого цикла (схема 22). Первоначально атом кислорода терпенового спирта координируется с атомом алюминия катализатора, после чего терпен претерпевает изомеризацию, а затем происходит замещение по ароматическому кольцу. Кроме того, в аналогичных условиях возможны перегруппировки Вагнера-Меервейна, происходящая без раскрытия бицикла миртенола, (схема 22) и Наметкина – путем миграции метильной группы.

Схема 22

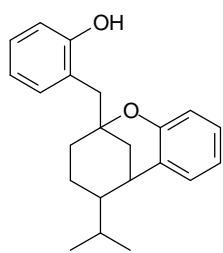


При эквимолярном соотношении алкоксидов алюминия и миртенола алкилирование проходит за 3 часа с практически полной конверсией миртенола независимо от природы органоалюминиевого компонента. С использованием каталитическим количеств алюминийсодержащих соединений реакция идет при температуре не ниже 160 °С, продолжается 8-15 часов, конверсия миртенола составляет 50-60 %.

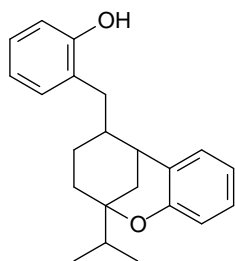
Сравнивая действие $(\text{PhO})_3\text{Al}$ и $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ необходимо отметить, что оба катализатора являются преимущественно *орто*-ориентирующими. Оптимальный температурный интервал для алкилирования фенола миртенолом находится в области 120-140 °С; селективное алкилирование проходит с участием реagentного количества органоалюминиевого соединения: в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ основными продуктами являются *орто*-замещенные фенолы, среди которых преобладает соединение структуры **103**; в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ велика доля хроманов с преобладанием структуры **104**:



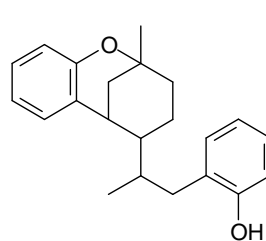
Очевидны и другие особенности каждого из органоалюминиевых соединений. Во-первых, образование бисфенолов (**105-108**) в случае использования $(\text{PhO})_3\text{Al}$.



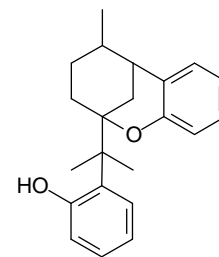
105



106

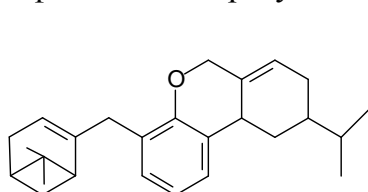


107

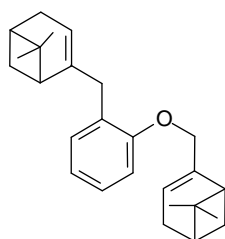


108

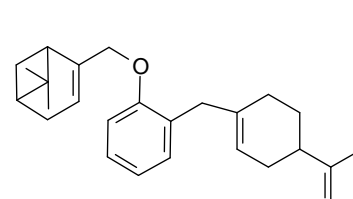
Во-вторых, происходит дизамещение в молекуле фенола терпенами при действии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, преобладают соединения со структурами **109-111**. Как и в случае алкилирования фенола ациклическими аллильными спиртами в присутствии $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ бисфенолы не образуются.



109



110



111

Взаимодействие миртенола с фенолом при участии изопропилата алюминия сопровождается побочной реакцией восстановления миртенола до миртанолола по реакции Меервейна-Поиндорфа-Верлея.

Таким образом, алкилирование фенола терпеновыми спиртами в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ или $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ способствует *орто*-замещению. Структура алкилирующего реагента и органоалюминиевого соединения в значительной степени оказывают влияние на состав получаемых соединений.

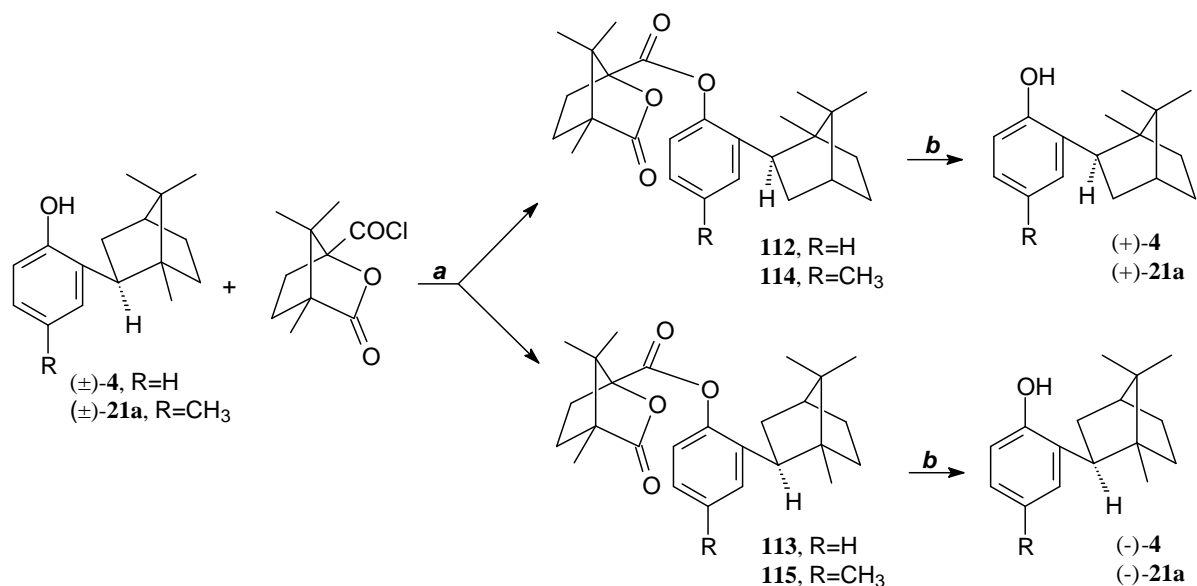
7. Хиральные терпенофенолы

В последние десятилетия значительное внимание было уделено оптически активным веществам, которые имеют большое значение для медицины. Именно поэтому исследования хиральных фенольных антиоксидантов в рацемической и энантиомерной форме набирают силу. Несколько хиральных препаратов широкого спектра действия были разработаны на основе фенольных антиоксидантов, примеры Tazofelone в США и его аналог в Японии.

В представленной работе синтезированы индивидуальные хиральные терпенофенолы и получены индивидуальные диастереомеры.

При исследовании алкилирования фенола оптически активным камфеном было выявлено, что каскад внутримолекулярных перегруппировок терпенового фрагмента приводит к образованию рацемических продуктов алкилирования.

Для получения энантиомерно обогащенных 2-изоборнилфенола **4** и 2-изоборнил-4-метилфенола **21a** нами использовано разделение с использованием хирального реагента – хлорангидрида (1*S*)-камфановой кислоты через образование диастереомеров (схема 23).



Реагенты и условия: *a.* Et₃N, DMAP, PhMe, 110 °C. *b.* aq. KOH/THF, 20 °C.

Реакцией ацилирования гидроксильной группы фенола хлорангидридом (1S)-камфановой кислоты получили смесь диастереомерных сложных эфиров (**112** и **113**; **114** и **115**), разделили их методом колоночной хроматографии. После гидролиза сложноэфирных групп выделили энантимерно обогащенные терпенофенолы (+)-**4** и (-)-**4**, (+)-**21a** и (-)-**21a**. Диастереомерную чистоту производных **112** и **113** или **114** и **115** определяли с использованием метода ЯМР ¹H; энантимерную чистоту соединений (+)-**4**, **21a** и (-)-**4**, **21a** устанавливали методом ВЭЖХ. Абсолютную конфигурацию хиральных центров диастереомеров определяли, исходя из данных о конфигурации энантимеров, полученных в результате гидролиза.

В реакции алкилирования фенола камфеном были получены ди- и триизоборнилфенолы. 2,6-Диизоборнилфенол был получен как основной продукт при соотношении исходных реагентов 1:2. Мы впервые выделили и описали диастереомеры. Методом рентгеноструктурного анализа подтвердили, что один из выделенных нами диастереомеров 2,6-диизоборнилфенола **116** является (R,S)-формой (рис. 1).

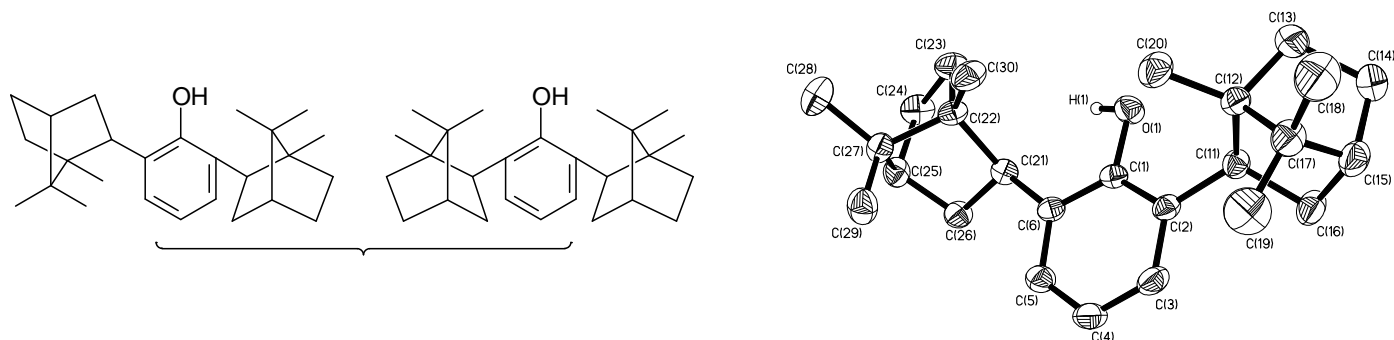
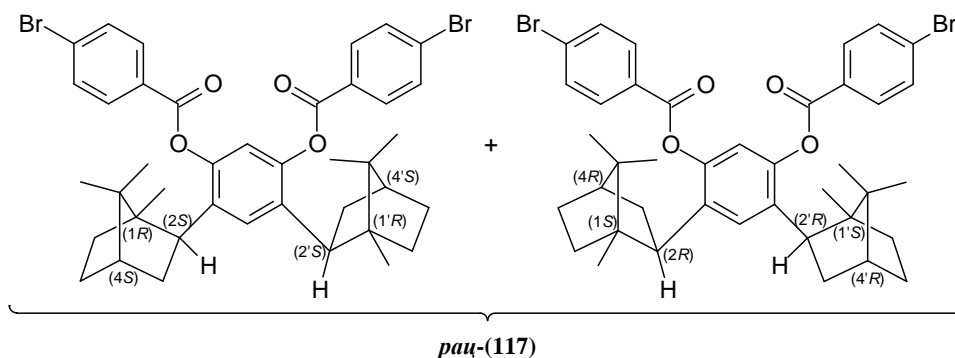


Рисунок 1. Молекулярная структура 2,6-диизоборнилфенола **116**

Для симметричного диалкилированного резорцина **38**, представляющего собой смесь диастереомеров, методом колоночной хроматографии и дальнейшей перекристаллизации диастереомеры выделены в индивидуальном виде.



Из диастереомера *рац-38* и 4-бромбензоил хлорида дополнительно синтезировано диацильное производное *рац-117*, для которого выполнен рентгеноструктурный анализ (рис. 2).

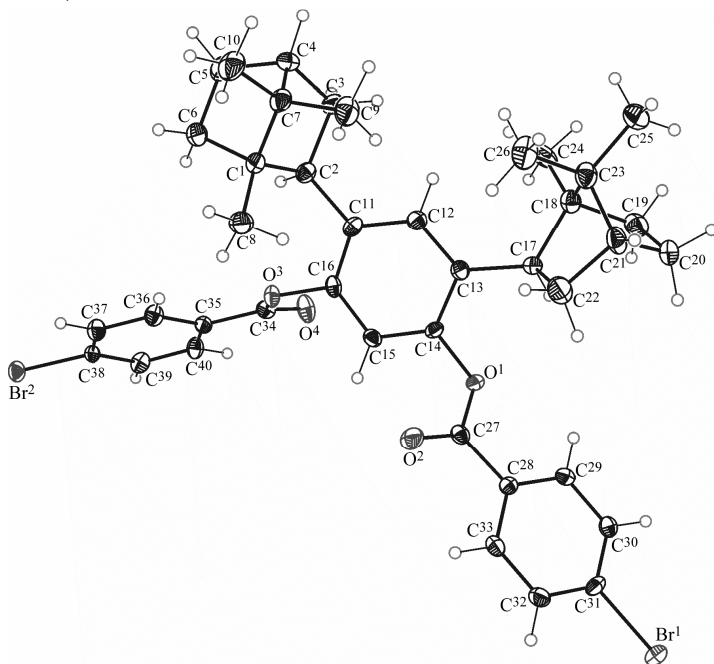
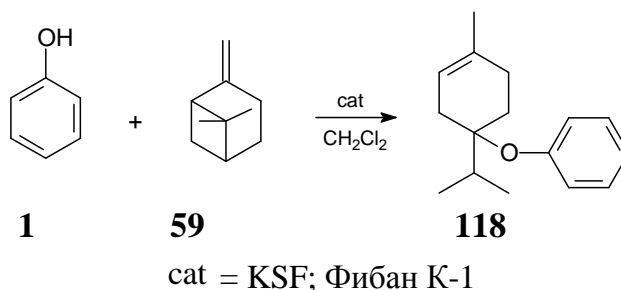


Рисунок 2. Общий вид молекулы **117** в представлении атомов эллипсоидами атомных смещений с 50% вероятностью.

При алкилировании фенола бициклическим монотерпеном (-)- β -пиненом **59** получены оптически активные борниловый эфир фенола **63** ($[\alpha]_D^{23} = -84.5$ (c 0.5; CHCl_3)) и *орто*-борнилфенол **64** ($[\alpha]_D^{23} = +44.6$ (c 0.1; CHCl_3)). 2-Борнилфенол является оптически чистым соединением, что было установлено методом ВЭЖХ на хиральной колонке и подтверждено методом ЯМР спектроскопии с использованием трис[3-(гептафторопропил-гидрокси-метил)-d-камфорато]европия(III) в качестве хирального сдвигающего реагента. В этой реакции также был получен оптически активный 2-изоборнилфенол **4** ($[\alpha]_D^{23} = +5.8$ (c 1.1; CHCl_3)). Алкилирование фенола двукратным избытком (+)- α -пинена также приводит к образованию оптически активных борнилового эфира фенола **63** ($[\alpha]_D^{23} = +80.3$ (c 1.1; CHCl_3)) и *орто*-борнилфенола **64** ($[\alpha]_D^{23} = -42.7$ (c 0.4; CHCl_3)). Борниловый эфир 2-нафтола **51c** и 1-борнил-2-нафтол **48c** также являются оптически активными соединениями ($[\alpha]_D^{23} = -93.7$ (c 0.7; CHCl_3) и $[\alpha]_D^{23} = +11.2$ (c 0.7; CHCl_3) соответственно).

Алкилирование фенола (-)- β -пиненом при кипячении в CH_2Cl_2 в присутствии гетерогенных катализаторов сульфокатионита и глины монтмориллонит приводит к образованию оптически активного эфира **118** с *para*-ментеновой структурой терпенового заместителя ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -43.1$ (c 0.7; CHCl_3)), который ранее не был получен при алкилировании фенола β -пиненом в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ (схема 24).

Схема 24



8. Практическое применение синтезированных терпенофенолов

Синтезированные в работе терпенофенолы являются перспективными техническими антиоксидантами и стабилизаторами и фармакологически активными веществами широкого спектра действия.

Исследования, проведенные в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, показали, что исследованные на модели *in vivo* на мышах 4-изоборнилрезорцин, 2-геранилфенол, 4-ментилфенол и аминотетильные производные изоборнилфенолов способствуют повышению адаптивного ресурса при неблагоприятном воздействии. С целью определения эффективных доз исследуемых веществ, обеспечивающих статистически значимое адаптогенное действие, моделировали комбинацию неблагоприятных факторов окружающей среды, вызывающих напряжение гомеостатических систем (терморегуляции, сердечно-сосудистой, нейрогуморальной, дыхательной и др.) и развитие патологических процессов, путем острого холодового воздействия с последующей предельной физической нагрузкой.

В результате исследования противовоспалительной активности рацемических терпенофенолов и некоторых их аминотетильных производных установлено, что *ortho*-изоборнилфенол и морфолинометильное производное 2-изоборнил-4-метилфенола обладают противовоспалительным эффектом. Проведены исследования цитотоксической активности на двух линиях опухолевых клеток. В данном случае интересно отметить, что (-)-энантиомер *para*-крезола с изоборнильным заместителем обладает цитотоксическими свойствами по отношению к линии опухолевых клеток немелкоклеточного рака легкого, при этом (+)-энантиомер в данном случае не активен. По отношению к меланоме положительный цитотоксический эффект показал (-)-энантиомер морфолинометильного производного. Работа выполнена совместно с Институтом технической химии УрО РАН.

Совместные исследования с ФГБНУ Научно-исследовательским институтом фармакологии Сибирского отделения РАН позволили выявить из серии синтезированных терпенофенолов перспективные соединения для создания лекарственных препаратов.

Нарушения мозгового кровообращения представляют собой важную медицинскую и социально-экономическую проблему. В России ежегодно инсульты переносят более чем 450 тысяч человек, а острые нарушения мозгового кровообращения занимают второе место среди причин смертности населения и первое место среди причин первичной инвалидности. Одним из основных и универсальных механизмов повреждения клеток ткани мозга в условиях нарушения мозгового кровообращения является оксидантный стресс. Поэтому актуальным является применение в терапии нарушений мозгового кровообращения нейропротекторных средств, к которым относятся антиоксиданты и антигипоксанты.

Соединение 4-метил-2,6-диизоборнилфенол выбрано, как наиболее активное, проявляющее антиоксидантную, гемореологическую, эндотелийпротекторную, церебропротекторную активность на моделях патологических состояний: неполной и тотальной ишемии головного мозга, сахарном диабете, преждевременном старении. Выраженность отдельных видов активности сопоставима или превосходит используемый в медицинской практике – пентоксифиллин. На сегодняшний день пентоксифиллин занимает лидирующее положение и внесен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в РФ. Кроме того, впервые показано, что 2,6-диизоборнил-4-метилфенол обладает нейропротекторной активностью: повышает выживаемость после ишемии головного мозга и ускоряет восстановление неврологического статуса у животных, проявляет ретинопротекторные свойства.

Проведены доклинические исследования 2,6-диизоборнил-4-метилфенола: исследованы острая, хроническая и репродуктивная токсичность; установлены иммунотоксичные и алергизирующие свойства, определены возможные мутагенные свойства; изучена фармакокинетика и препаративные формы субстратов испытаны на хранение позволили определить его как перспективную фармакологическую субстанцию с низкой токсичностью. Проведены исследования для разработки нормативно-технической документации для производства лекарственной формы наиболее перспективного препарата на основе 2,6-диизоборнил-4-метилфенола.

В результате подготовлен инновационный проект по производству фармакологической субстанции Диборнола, способной конкурировать на мировом фармацевтическом рынке в качестве эффективного и доступного препарата для лечения социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Нарботаны опытные партии Диборнола и его производных для проведения доклинических и клинических исследований. Получены необходимые данные для проектирования опытно-промышленной установки.

Практика введения антиоксидантов в пищевые продукты получила широкое распространение. Наибольшее применение в качестве пищевых добавок нашли замещенные фенолы, обладающие рядом преимуществ с точки зрения пищевой технологии: высокой эффективностью антиокислительного действия в различных системах, относительно высокой термической стабильностью, низкой токсичностью и дешевизной. Низкая токсичность синтезируемых нами соединений (в результате проведенных токсикологических исследований показано, что терпенофенолы и их производные относятся к третьему, а Диборнол – к четвертому классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1007-76 «Вредные вещества.

Классификация и общие требования безопасности») позволяет нам предлагать терпенофенолы к использованию в качестве заменителей пищевого антиоксиданта Е321.

Не менее важна перспектива применения технических антиоксидантов и стабилизаторов широкого спектра назначения по свойствам, не уступающим лучшим мировым образцам (Irganox, Toranol, ионол). Синтезированные терпенофенолы исследованы в качестве технических антиоксидантов и стабилизаторов.

Серия терпенофенолов изучена в качестве стабилизаторов полимерных материалов на основе высокомолекулярного слабополярного олигодиенуретанэпоксидного олигомера ПДИ-ЗАК, синдиотактических полистиролов.

Изучена стабилизирующая эффективность некоторых терпенофенолов при деструкции ПВХ и выявлена возможность использования их в качестве химикатов добавок ПВХ-композиций. Введение 2,6-диизоборнил-4-метилфенола в жесткий ПВХ в условиях термоокислительной деструкции приводит к заметному снижению скорости дегидрохлорирования полимера.

Изучен процесс накопления гидропероксидов при автоокислении пластификатора – диоктилфталата в атмосфере кислорода в присутствии 2,6-диизоборнил-4-метилфенола и 2-изоборнил-6-метил-4-диметиламинометилфенола. Введение указанных терпенофенолов в диоктилфталат резко ингибирует процесс накопления гидропероксидов. Таким образом, основная роль терпенофенолов при стабилизации ПВХ-пластиков заключается в резком замедлении процесса накопления гидропероксидов при автоокислении сложных эфиров.

Оценка эффективности терпенофенолов в качестве стабилизаторов эластомеров проведена в Волгоградском государственном техническом университете. Сравнение стабилизирующего действия изоборнилфенолов с ионолом проводили в составе синтетического изопренового каучука СКИ-3. Как известно, в промышленности ионол применяют в качестве противостарителя синтетических каучуков и вводят его как на стадии получения их, так и в состав резиновых смесей. Испытания образцов в условиях ускоренного старения продемонстрировали, что показатели вязкости всех образцов снизились по сравнению с образцами до старения и находятся на уровне с ионолом. Показатель перепада вязкости свидетельствует об эффективности исследуемых стабилизаторов – уменьшение этого показателя соответствует увеличению антиокислительной стабильности каучука. В составе резиновой смеси терпенофенолы сыграли роль бифункциональной добавки, сочетающей эффект противостарителя и усилителя клейкости эластомерной композиции.

Температура распада образцов каучука, содержащих изоборнилфенолы, смещается в область более высоких температур. В присутствии 2-метил-6-изоборнилфенола температура начала распада образцов на 30 °С выше, чем в присутствии ионола.

Совместно с Ангарским заводом полимеров проведены исследования 2,6-диизоборнил-4-метилфенола, 3-изоборнилпирокатехина в качестве ингибитора полимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза – пироконденсатов – в сравнении с ионолом и 4-*трет*-бутилпирокатехином соответственно. Показано, что предлагаемые ингибиторы проявляют высокие ингибирующие свойства при высокотемпературной (130 °С) переработке

пироконденсатов, причем ингибирующая активность их превышает аналогичные показатели прототипов.

Кроме того, полусинтетические терпенофенолы являются хиральными молекулами удобными для дальнейшей функционализации, поэтому и направление использования их в хиральном синтезе, для получения лигандов и индукторов оптической активности весьма перспективно для органической химии. Нами осуществлена модификация *орто*-изоборнилфенолов путем введения гидроксиметильной, формильной, аминотетильной и амидометильных групп в ароматический остов молекулы. Впервые синтезированы конъюгаты, содержащие в молекуле терпенофенольный и порфириновый фрагменты, а также водорастворимые конъюгаты с растительными полисахаридами. Введение функциональных групп в молекулу терпенофенолов может привести к появлению новых свойств, перспективных для использования в промышленности и медицине. Производные изоборнилфенолов, содержащие аминотетильные группы проявляют противовирусную активность противовоспалительный эффект.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Установлены фундаментальные закономерности и основные факторы, определяющие регио- и стереоселективность алкилирования фенольных соединений (фенола, крезолов, двухатомных фенолов и нафтолов) монотерпеноидами (камфеном, пиненами, циклическими и ациклическими спиртами) и разработаны методы направленного синтеза терпенофенолов – перспективных антиоксидантов фармакологического и технического назначения.
2. Фенолят алюминия является *орто*-селективным катализатором алкилирования камфеном фенола, изомерных крезолов и двухатомных фенолов. Вероятной причиной высокой селективности перегруппировки фенилизоборнилового эфира в присутствии фенолята алюминия является тандемная внутримолекулярная перегруппировка типа Кляйзена и Вагнера-Меервейна, проходящая в организованной сфере алюминия.
3. Установлено, что положение метильной группы в изомерных крезолах и соотношение исходных компонентов определяет регио- и стереоселективность алкилирования крезолов камфеном в присутствии соответствующих крезолятов алюминия. Разработан селективный способ синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола, на основе которого составлен лабораторный регламент получения перспективной лекарственной субстанции Диборнол.
4. Соотношение исходных компонентов определяет направление С- или О-алкилирования двухатомных фенолов (гидрохинона, пирокатехина и резорцина) камфеном в присутствии фенолята алюминия или изопропилата алюминия. Гомогенные органоалюминиевые соединения являются селективными катализаторами для синтеза моноэфира пирокатехина с изоборнильным строением терпенового заместителя.
5. Алкилирование 1-нафтола и 2-нафтола камфеном в присутствии гомогенных алюминийсодержащих катализаторов протекает как в организованной сфере

алюминия, так и вне её. Регио- и стереоселективность процесса зависит от структуры органоалюминиевого катализатора и соотношения исходных реагентов.

6. Показано влияние строения циклических монотерпенов, выступающих в качестве алкилирующих агентов, на структуру образующихся терпенофенолов. Большая реакционная способность экзо-циклической двойной связи β -пинена способствует протеканию алкилирования фенола и 2-нафтола вне организованной сферы алюминия. Разработан синтез хроманов, заключающийся в алкилировании фенола α - и β -пиненами, дипентеном (лимоненом) в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$.
7. Алкилирование фенола избытком оптически активного β -пинена или α -пинена в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ является селективным способом получения оптически активных 2-борнилфенола и борнилового эфира фенола.
8. Предложен новый метод синтеза терпенофенолов путем алкилирования терпеновыми спиртами фенолята алюминия или фенола в присутствии эквимольных количеств изопропилата алюминия, который позволяет получать аналоги природных терпенофенолов, обладающих биологической активностью.
9. Разработаны способы получения изокамфилфенолов с использованием в качестве катализатора глины монтмориллонит KSF и синтеза фенилтерпеновых эфиров в присутствии кислотных гетерогенных катализаторов (цеолитов, сульфокатионита ФИБАН К-1).
10. Показана перспективность применение терпенофенолов в качестве стабилизаторов различных полимерных материалов и ингибиторов полимеризации жидких продуктов пиролиза, для создания лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной, нейропротекторной и ретинопротекторной активностью и комплексным влиянием на гемореологию, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

Статьи

1. **Чукичева И.Ю.**, Кучин А.В., Спирихин Л.В., Борбулевич О.Я., Чураков А.В., Белоконь А.И. Алкилирование фенола камфеном в присутствии фенолята алюминия // Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения. 2003. № 1. С. 9-13.
2. **Чукичева И.Ю.**, Спирихин Л.В., Ипатова Е.У., Кучин А.В. Перегруппировка фенилизоборнилового эфира в терпенофенолы // Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения. 2003. № 1. С. 14-15.
3. **Чукичева И.Ю.**, Спирихин Л.В., Ипатова Е.У., Кучин А.В. Алкилирование гидрохинона камфеном // Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения. 2003. № 1. С. 16-19.
4. **Чукичева И.Ю.**, Кучин А.В. Природные и синтетические терпенофенолы // Рос. хим. журн. 2004. Т. 48. № 3. С. 21-37.
5. **Чукичева И.Ю.**, Тимушева И.В., Спирихин Л.В., Кучин А.В. Алкилирование пирокатехина и резорцина камфеном // Химия природ. соединений. 2007. № 3. С. 205-208. [Chukicheva I.Yu., I.V. Timusheva, L.V. Spirikhin, and A.V. Kutchin. Alkylation of pyrocatechol and resorcinol by camphene // Chem. of Natural Compounds. 2007. Vol. 43. № 3. P. 245-249].
6. **Чукичева И.Ю.**, Спирихин Л.В., Кучин А.В. Молекулярная тандемная перегруппировка при алкилировании фенола камфеном // Журн. орг. химии. 2008. Т. 44. № 1. С. 69-73.

7. **Чукичева И.Ю.**, Федорова И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Алкилирование фенола ментолом с использованием алкоксидов алюминия // *Химия природ. соединений*. 2008. № 4. С. 363-366. [Chukicheva I.Yu., I.V. Fedorova, A.A. Koroleva, and A.V. Kutchin. Reaction of menthol and phenol in the presence of aluminium alkoxides // *Chemistry of Natural Compounds*. 2008. Vol. 44. № 4. P. 450-454].
8. **Чукичева И.Ю.**, Королева А.А., Тимушева И.В., Кучин А.В. Пренилирование фенола алифатическими терпеновыми спиртами // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2009. Вып. 1. С. 27-33.
9. **Чукичева И.Ю.**, Федорова И.В., Кучин А.В. Исследование алкилирования *n*-крезола камфеном в присутствии кислотных катализаторов // *Химия растит. сырья*. 2009. № 3. С. 63-68.
10. **И.Ю. Чукичева**, И.В. Федорова, А.В. Кучин. Новая реакция феноксида алюминия с терпеновыми спиртами // *Докл. АН*. 2010. Т. 434. № 6. 768-770.
11. Е.В. Буравлев, **И.Ю. Чукичева**, А.В. Кучин. Разделение рацемического 2-изоборнил-4-метилфенола на энантиомеры // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. № 6. 1271-1272.
12. **И.Ю. Чукичева**, И.В. Федорова, Е.В. Буравлев, А.Е. Лумпов, Ю.Б. Вихарев, Л.В. Аникина, В.В. Гришко, А.В. Кучин. Противовоспалительная активность полусинтетических изоборнилфенолов // *Химия природ. соединений*. 2010. № 3. 402-403. [E.V. Buravlev, I.Yu. Chukicheva, I.V. Fedorova, V.V. Grishko, L.V. Anikina, A.E. Lumpov, Yu.B. Vikharev, A.V. Kutchin. Anti-inflammatory activity of isobornylphenol derivatives // *Chemistry of Natural Compounds*. 2010. Vol. 46. No. 4. P. 478-480].
13. **Чукичева И.Ю.**, Федорова И.В., Кучин А.В. Селективное алкилирование фенолов терпеноидами как перспективный путь синтеза новых практически важных соединений // *Изв. Коми НЦ*. 2010. № 2. С.18-24.
14. **Чукичева И.Ю.**, Буравлев Е.В., Федорова И.В., Борисенков М.Ф., Кучин А.В. Антиоксидантные свойства терпенофенолов и их аминотетильных производных // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. № 12. С. 2220-2224.
15. **И.Ю. Чукичева**, И.В. Федорова, О.А. Шумова, А.В. Кучин. Алкилирование *p*-крезола камфеном под действием алюминийсодержащих катализаторов // *Химия растит. сырья*. 2010. № 4. С. 63-66.
16. **I.Yu. Chukicheva**, I.V. Fedorova, O.A. Shumova and A.V. Kutchin. Alkylation of *p*-Cresol with Camphene in the Presence of Aluminum-Containing Catalysts // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2011. Vol. 37. No. 7. P. 855-857.
17. **Чукичева И.Ю.**, Шумова О.А., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Алкилирование 2-нафтола камфеном в присутствии алюминийсодержащих катализаторов // *Бутлеровские сообщения*. 2010. Т. 22. № 10. С. 1-9.
18. **И.Ю. Чукичева**, И.В. Федорова, В.А. Ягольницкая, А.В. Кучин. Некоторые закономерности алкилирования фенола борнеолом и изоборнеолом при действии алкоксидов алюминия // *Химия природ. соединений*. 2011. № 1. С. 48-50. [I.Yu. Chukicheva, I.V. Fedorova, V.A. Yagolnitskaya, and A.V. Kutchin. Certain features of the alkylation of phenol by borneol and isoborneol catalyzed by aluminum alkoxides // *Chemistry of Natural Compounds*. Vol. 47. No. 1. 2011. P. 51-54].
19. А.А. Королева, **И.Ю. Чукичева**, И.В. Федорова, А.В. Кучин. Алкилирование фенола миртенолом // *Химия природ. соединений*. 2011. № 4. С. 494-501. [A.A. Koroleva, I.Yu. Chukicheva, I.V. Fedorova, A.V. Kutchin. Alkylation of phenol by myrtenol // *Chemistry of Natural Compounds*. Vol. 47. No. 4. 2011. P. 556-565].

20. Evgeny V. Buravlev, **Irina Y. Chukicheva**, Kyryll Y. Suponitsky, Yurii B. Vikharev, Victoria V. Grishko and Aleksandr V. Kutchin. Synthesis and Biological Evaluation of Enantioenriched Phenols Having an Isobornyl Substituent // *Lett. Org. Chem.* 2011. 8. P. 301-308.
21. А.В. Кучин, **И.Ю. Чукичева**, И.В. Федорова, О.А. Шумова. Алкилирование фенолята алюминия ненасыщенными монотерпенами // *Докл. АН.* 2011. Т. 437. № 6. С. 776-777.
22. **Чукичева И.Ю.**, Шумова О.А., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Особенности алкилирования 1-нафтола камфеном катализируемого фенолятом и изопропилатом алюминия // *Изв. АН. Сер. хим.* 2011. № 3. С. 496-500.
23. Буравлев Е.В., **Чукичева И.Ю.**, Шевченко О.Г., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Разделение рацемического орто-изоборнилфенола на энантиомеры и оценка их антиоксидантной активности // *Биоорг. химия.* 2011. Т. 37. № 5. С. 685–689.
24. **Чукичева И.Ю.**, Шумова О.А., Кучин А.В. Алкилирование 2-нафтола терпенами с использованием алюминийсодержащих соединений. Часть 2. Алкилирование 2-нафтола β -пиненом // *Бутлеровские сообщения.* 2011. Т. 26. № 12. С. 1-5.
25. И.В. Логинова, **И.Ю. Чукичева**, А.В. Кучин. Окисление замещенных фенолов диоксидом хлора // *Журн. орг. химии.* 2011. Т. 47. № 10. С. 1475-1477.
26. **Чукичева И.Ю.**, Шумова О.А., Кучин А.В. Алкилирование фенола β -пиненом // *Химия природ. соединений.* 2012. № 1. С. 42-44. [I.Yu. Chukicheva, O.A. Shumova, A.V. Kuchin. Alkylation of phenol by β -pinene in the presence of aluminum phenolate // *Chemistry of Natural Compounds.* 2012. Vol. 48. No. 1. P. 43-46.]
27. **Чукичева И.Ю.**, Федорова И.В., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Каталитическое алкилирование пирокатехина камфеном // *Журн. общ. химии.* 2012. Т. 82. № 6. С. 1130-1134.
28. **И.Ю. Чукичева**, И.В. Федорова, Е.В. Буравлёв, К.Ю. Супоницкий, А.В. Кучин. Алкилирование резорцина камфеном в присутствии фенолята и изопропилата алюминия // *Журн. общ. химии.* 2012. Т. 82. № 8. С. 1354-1361.
29. Е.В. Буравлёв, **И.Ю. Чукичева**, И.А. Дворникова, А.В. Чураков, А.В. Кучин. Синтез новых производных на основе 2,6-диизоборнил-4-метилфенола // *Журн. орг. химии.* 2012. Т. 48. Вып. 7. С. 943-947.
30. **И.Ю. Чукичева**, А.А. Королева, И.В. Федорова, А.В. Кучин. Алкилирование фенола неролом в присутствии органоалюминиевых соединений // *Химия природ. соединений.* 2012. № 4. С. 485-489. [I.Yu. Chukicheva, I.V. Fedorova, A.A. Koroleva, and A.V. Kuchin. Alkylation of Phenol by Nerol in the Presence of Organoaluminum Compounds // *Chemistry of Natural Compounds.* 2012. Vol. 48. No. 4. P. 535-540.]
31. Шумова О.А., **Чукичева И.Ю.**, Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Алкилирование фенолов терпенами с использованием алюминийсодержащих соединений. Часть 3. Алкилирование гидрохинона β -пиненом с использованием гомогенных катализаторов // *Бутлеровские сообщения.* 2012. Т. 32. № 13. С. 32-36.
32. Кучин А.В., Шумова О.А., **Чукичева И.Ю.** Алкилирование фенола α - и β -пиненами с участием фенолята алюминия // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2013. № 2. С. 451-455.
33. М.Б. Плотников, Г.А. Чернышева, В.И. Смольякова, И.С. Иванов, А.В. Кучин, **И.Ю. Чукичева**, Е.А. Краснов. Нейропротекторные эффекты диборнола и механизмы действия при ишемии головного мозга // *Вестник Российской АМН.* 2009. № 11. С. 12-17.
34. Жданкина А.А., Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И. С., Колосова Н.Г., Фурсова А.Ж., Кучин А.В., **Чукичева И.Ю.**, Логвинов С.В. Морфологические аспекты применения полусинтетического антиоксиданта диборнола при инволюционной центральной хориоретинальной дегенерации у крыс линии OXYS // *Бюл. сиб. мед.* 2009. № 3. С. 27-30.

35. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., **Чукичева И.Ю.**, Кучин А.В., Краснов Е.А. Гемореологические эффекты производного орто-изоборнилфенола в условиях ишемии головного мозга у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 149. 6. С. 660-662.
36. Жданкина А.А., Плотников М.Б., Варакута Е.Ю., Иванова И.С., Кон Г.А., Кучина А.В., **Чукичева И.Ю.**, Логвинов С.В. Эффективность применения антиоксидантов группы пространственно затрудненных фенолов при фотодегенерации сетчатки // Бюл. сиб. мед. 2010. 5. С. 32-38.
37. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Буравлев Е.В., **Чукичева И.Ю.**, Кучин А.В., Краснов Е.А. Синтез и биологическая активность производных орто-изоборнилфенола // Хим-фарм. журн. 2010. Т. 44. № 10. С. 9-12. [Plotnikov M.B., Smolyakova V.I., Ivanov I.S., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V., Krasnov E.A. Synthesis and biological activity of o-isobornylphenol derivatives // Pharmaceutical Chemistry Journal. Vol. 44. No. 10. 2011. P. 530-533].
38. Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., **Чукичева И.Ю.**, Кучин А.В., Краснов Е.А. Антиоксидантная активность производного орто-изоборнилфенола при ишемии головного мозга у крыс // Вопросы биолог., мед. и фарм. химии. 2010. № 5. С. 23-25.
39. Л.И. Мазалецкая, Н.И. Шелудченко, Л.Н. Шишкина, А.В. Кучин, И.В. Федорова, **И.Ю. Чукичева**. Кинетические характеристики реакции изоборнилфенолов с пероксирадикалами // Нефтехимия. 2011. Т. 51. № 5. С. 354-359. [L.I. Mazaletskaaya, N.I. Sheludchenko, L.N. Shishkina, A. V. Kuchin, I. V. Fedorova, and I. Yu. Chukicheva. Kinetic Parameters of the Reaction of Isobornylphenols with Peroxy Radicals // Petroleum Chemistry. 2011. Vol. 51. No. 5. P. 348-353].
40. А.Ф. Гоготов, И.И. Батура, **И.Ю. Чукичева**, А.В. Кучин, А.А. Левчук, До Тьем Тай, О.И. Баранов, Е.В. Пученин. Инновации в ингибировании. Терпенофенолы – новое поколение высокоэффективных ингибиторов полимеризации для процессов переработки жидких продуктов пиролиза // Нефтепереработка и нефтехимия. 2011. № 1. С. 27-31.
41. А.Ф. Гоготов, **И.Ю. Чукичева**, А.А. Левчук, Е.В. Буравлёв, До Тьем Тай, И.И. Батура, А.В. Кучин. Пространственно затрудненные терпенофенолы в качестве эффективных ингибиторов термополимеризации пиролизных производств // Химия растит. сырья. 2011. № 4. С. 287-294.
42. Новаков И.А., Новопольцева О.М., Кучин А.В., **Чукичева И.Ю.**, Соловьева Ю.Д. Оценка стабилизирующего действия терпенофенольных соединений в процессе старения полиизопренового каучука СКИ-3 // Изв. Волгоград. гос. ун-та. Сер. химия и технология элементоорганических мономеров и полимер. материалов. 2010. Вып. 7. № 2 (62). С. 133-136.
43. Федосеев М.С., Терешатов В.В., Стрельников В.Н., Державинская Л.Ф., Кучин А.В., Ситников П.А., **Чукичева И.Ю.**, Федорова И.В. Исследование 2,6-диизоборнил-4-метилфенола в качестве стабилизатора полимеров на основе олигодиеуретанэпоксидных олигомеров // Сб. статей II Межд. конф. Техническая химия. От теории к практике. 2010. Т. 3. С. 461-465. [M.S. Fedoseyev, V.V. Tereshatov, V.N. Strelnikov, L.F. Derzhavinskaya, A.V. Kuchin, P.A. Sitnikov, I.Yu. Chukicheva and I.V. Fedorova. Investigation of 2,6-diisobornyl-4-methylphenol as Stabilizer of Polymers based on Oligodienurethanepoxy Oligomers. In the book Technical Chemistry: From Theory to Praxis, Edited by Vladimir N. Strelnikov and Viktor A. Valtsifer. Cambridge Scholars Publishing. 2011. P. 13-20.]
44. Л.И. Мазалецкая, Н.И. Шелудченко, Л.Н. Шишкина, А.В. Кучин, И.В. Федорова, **И.Ю. Чукичева**. Ингибирующая активность изокамфилзамещенных фенолов и их смесей с 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом в реакции инициированного окисления этилбензола // Журн. физ.

химии. 2012. том 86. № 6. С. 1035–1040. [L.I. Mazaletskaya, N.I. Sheludchenko, L.N. Shishkina, A.V. Kutchin, I.V. Fedorova, and I.Yu. Chukicheva. Inhibiting activity of isocamphyl substituted phenols and their mixtures with 2,6-di-tert-butylphenol in the initiated oxidation of ethylbenzene // Russian Journal of Physical Chemistry A. 2012. Vol. 86. No. 6. P. 929-934.]

Патенты

1. Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Способ получения орто-терпенофенолов // Патент РФ № 2233262. 27.07.2004.
2. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Способ алкилирования фенолов терпеновыми спиртами // Патент РФ № 2341511. Оpubл. 20.12.2008. Бюл. № 35.
3. Чукичева И.Ю., Тимушева И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Способ аллилирования фенолов // Патент РФ № 2340592. Оpubл. 10.12.2008. Бюл. № 34.
4. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Кучин А.В. Способ получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола // Патент РФ № 2394807. Оpubл. 20.07.2010 Бюл. № 20.
5. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Кучин А.В. Способ получения изокамфилфенолов // Патент РФ № 2347561. Оpubл. 27.02.2009. Бюл. № 6.
6. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Кучин А.В. Способ получения изоборниловых эфиров фенолов // Патент RU 2448083. Оpubл. 20.04.2012. Бюл. № 11.
7. Батура И.И., Чукичева И.Ю., Гоготов А.Ф., Кучин А.В., Левчук А.А., Шаганская В.Г., Пученин Е.В., Баранов О.И. Способ ингибирования термополимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза // Патент РФ 2375342. Оpubл. 10.12.2009. Бюл. № 21.
8. Батура И.И., Гоготов А.Ф., Левчук А.А., Шаганская В.Г., Пученин Е.В., Баранов О.И., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Способ ингибирования термополимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза путем введения в них 3-изоборнилпирокатехина // Патент РФ 2387631. Оpubл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
9. Плотников М.Б., Краснов Е.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В. Средства, обладающие антирадикальной, гемореологической, антитромбоцитарной и антитромбогенной активностью // Патент РФ № 2347561. Оpubл. 27.02.2009. Бюл. № 6.
10. Плотников М.Б., Краснов Е.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Средство, увеличивающее мозговой кровоток // Патент РФ № 2351321. Оpubл. 10.04.2009. Бюл. № 10.
11. Плотников М.Б., Краснов Е.А., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Нейропротекторное средство // Патент РФ № 2406488. Оpubл. 20.12.2010. Бюл. № 35.
12. Жданкина А.А., Логвинов С.В., Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Средство, обладающее ретинопротекторной активностью // Патент РФ № 2406487. 20.12.2010. Бюл. № 35.
13. Логинова И.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Способ получения 2,6-диизоборнил-4-гидрокси-4-метил-2,5-циклогексадиен-1-она // Патент RU 2458901. Оpubл. 20.08.2012. Бюл. № 23.
14. Логинова И.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Способ получения 2,6-диизоборнилбензохинона // Патент RU 2457196. Оpubл. 27.07.2012. Бюл. № 21.
15. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Кучин А.В. Способ получения 2,6-диизоборнил-4-метилфенола // Патент РФ № 2485090. Оpubл. 20.06.2013. Бюл. № 17.

Автор выражает глубокую признательность своим учителям Льву Евстафьевичу Боринцеву, Ангелине Александровне Кокшаровой, Валерии Владимировне Дуниной. Автор выражает искреннюю благодарность всем соавторам публикаций, без участия которых выполнение этой работы было бы невозможно; научному консультанту – чл.-корр. РАН Кучину А.В., коллегам лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми НЦ УрО РАН за содействие в работе, полезное обсуждение полученных результатов и постоянную поддержку. Огромная благодарность к.х.н. Спирихину Л.В. (зав. лабораторией физико-химических методов анализа Института органической химии УНЦ, Уфа) и вед. инженеру Зайнуллиной Е.Н. (лаб. ФХМИ, Институт химии Коми НЦ УрО РАН) за помощь в проведении ЯМР-спектроскопических исследований, а также н.с. Ипатовой Е.У. (лаб. ФХМИ, Институт химии Коми НЦ УрО РАН) за съемку ИК спектров.

Лицензия № 0047 от 10.01.1999. Заказ № 21. Тираж 110 экз.

Издательство Коми НЦ УрО РАН.

167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.