

А.Ю. Сидоренко, зав. лабораторией, канд. хим. наук;
 Т.В. Халимонюк, мл. науч. сотр;
 В.Е. Агабеков, зав. отделом, д-р хим. наук
 (ИХНМ НАН Беларуси, Минск, Беларусь);
 И.В. Ильина, ст. науч. сотр., канд. хим. наук;
 Н.С. Ли-Жуланов, науч. сотр., канд. хим. наук;
 К.П. Волчо, д-р хим. наук, гл. науч. сотр.,
 Н.Ф. Салахутдинов, зав. отделом, д-р хим. наук
 (НИОХ СО РАН, Новосибирск, Россия)

ОДНОСТАДИЙНЫЙ КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ 4-ГИДРОКСИМЕТИЛ-2-КАРЕНА (ВАЛЬТЕРОЛА) ИЗ 3-КАРЕНА

Одним из путей переработки 3-карена, компонента скипидара, является его реакция с формальдегидом (ФА) в терпеноид 4-гидроксиметил-2-карен (вальтерол), который является душистым веществом, а также платформой для синтеза различных гетероциклических соединений. Традиционный синтез этого соединения (рис. 1) предполагает (i) кипячение исходного терпена в уксусной кислоте и (ii) последующее омыление соответствующего ацетата с выходом целевого продукта около 30,0–35,0 [1].

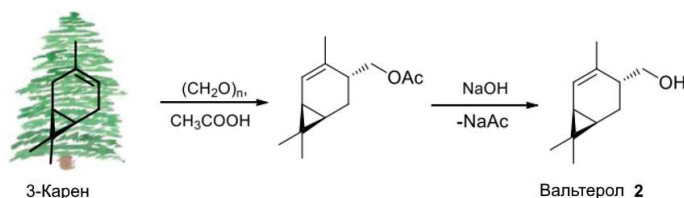


Рисунок 1 – Двухстадийный синтез вальтерола 3-карена

В настоящей работе систематически изучена каталитическая конденсация 3-карена с ФА в уксусной кислоте для одностадийного получения 4-гидроксиметил-2-карена. Установлено, что продуктами такой конденсации 3-карена (1) с формальдегидом (рис. 2) являются *транс*-4-гидроксиметил-2-карен (2), его ацетат (3), а также соединения, которые образуются при присоединении второй молекулы ФА к изобензофурану (4, 5, 6, 7) и структуры 8-оксатрициклодекана (8), а также гидроксипроизводное *транс*-4-гидроксиметил-2-каренацетата (9).

Как гомогенные, так и гетерогенные системы способны катализировать конденсацию 3-карена с ФА в уксусной кислоте при 15°C, однако

относительно низкая селективность по 4-гидроксиметил-2-карену обусловлена его вторичными реакциями ацетилирования, а также присоединения второй молекулы ФА [2].

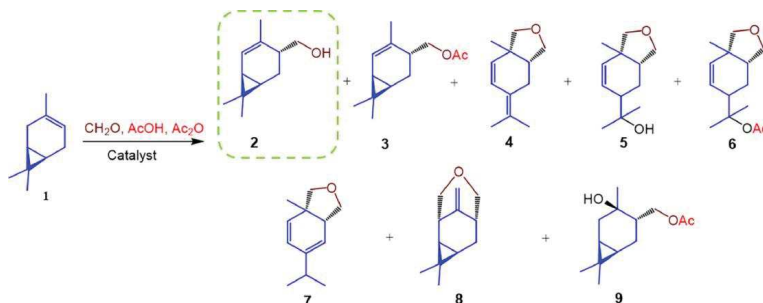


Рисунок 2 – Продукты каталитической конденсации 3-карена с формальдегидом

Показано, что кислоты Льюиса ($ZnCl_2$ и $LiClO_4$) обуславливают образование изобензофуранов в качестве основных продуктов (до 50,0%), тогда как алюмосиликаты с кислотностью от 45,0 до 104,0 мкмоль/г приводят к низкой конверсии 3-карена (около 30,0%) с ацетилированием образующегося вальтерола. Относительно высокая селективность по терпеноиду наблюдается при использовании $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ и H_3PO_4 , будучи наибольшей (49,6–66,2%) в присутствии последнего катализатора (табл. 1).

Таблица 1 – Селективность в реакции 3-карена^а с формальдегидом (2 экв.) при 15°C с различными катализаторами

Катализатор	Количество	Время, мин	Селективность, мол.%							
			2	3	4	5	6	7	8	9
-	-	360	Нет реакции							
$LiClO_4$	1.0 экв	360	12,7	16,7	22,1	0,3	7,7	8,1	3,6	2,3
$ZnCl_2$		120	8,3	13,3	29,5	1,5	8,8	8,1	2,1	2,4
$FeCl_3 \cdot 6H_2O^б$		5	47,4	3,2	7,8	3,3	4,7	5,2	4,2	5,8
H_2SO_4		10	Продуктов конденсации практически не было							
<i>p</i> -TSA		15	11,4	15,5	13,6	1,1	3,3	4,7	3,5	3,8
H_3PO_4	1.0 экв	105	49,6	5,8	1,9	0,4	2,5	0,9	9,1	6,2
	2.0 экв	45	59,7	3,4	1,8	1,2	2,4	0,8	7,4	6,7
	3.0 экв	25	66,2	1,9	1,4	1,0	1,7	0,6	7,0	6,1
HNT-HCl ^в	1.0 г	360	3,5	45,6	9,1	0,5	5,7	4,7	7,7	0,5
HNT- $H_3PO_4^г$		360	5,0	44,0	9,4	0,7	5,7	4,6	5,9	0,8
K-10 ^д		360	8,9	38,5	10,6	0,5	5,1	6,3	7,3	1,1
H-Beta-25 ^е		360	23,0	12,2	5,6	1,0	0,8	2,8	6,3	0

При конверсии ^а50%, ^б76%, ^в28%, ^г24%, ^д34%, ^е37%

При использовании эквивалентных количеств ФА или катализатора (H_3PO_4) не удалось достичь высокой конверсии 3-карена, при этом селективность по отношению к целевому терпеноиду не превышала 50,0%,

что было связано с недостаточной концентрацией протонированной формы формальдегида ($^+\text{CH}_2\text{OH}$). Введение избытка формальдегида или катализатора в систему приводило к повышению селективности по 4-гидроксиметил-2-карену, которая достигала 66,0% (рис. 3). Температура реакции практически не влияла на выход целевого продукта, в то время как вода незначительно увеличивала его за счет ингибирования его вторичных превращений.

Механизм и пути реакции обсуждены на основании экспериментальных данных, а также расчетов теории функционала плотности, которые четко показывают на то, что дальнейшие реакции 4-гидроксиметил-2-карена с уксусной кислотой и ФА являются термодинамически выгодными, что и приводит к ограниченной селективности. Разработана кинетическая модель реакции, которая адекватно описывает экспериментальные данные [2].

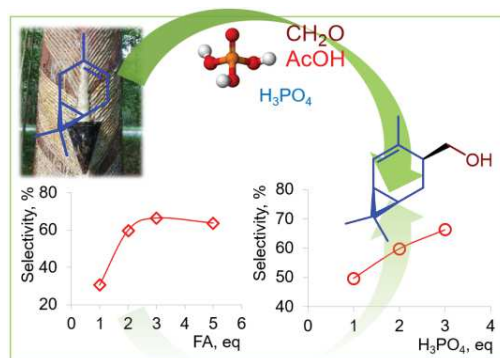


Рисунок 3 – Зависимость селективности от количества формальдегида и фосфорной кислоты [2] (CC BY 4.0)

Синтез 4-гидроксиметил-2-карена проводили с использованием системы H_3PO_4 -AcOH в масштабе до 25 г с селективностью по целевому продукту до 67,0%. Показана возможность рециклинга непрореагировавшего 3-карена. Учитывая значимость вальтерола для парфюмерной и медицинской химии, дальнейшая работа может быть направлена на разработку гетерогенных селективных катализаторов для синтеза этого продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ohloff G., Farnow H., Philipp W. Homologous alcohols of the terpene and sesquiterpene series. X. Synthesis of (+)-3-hydroxymethyl-4-carene / G. Ohloff, H. Farnow, W. Philipp // *Justus Liebig's Ann. Chem.*, 1958, 613, P. 43–55. <https://doi.org/10.1002/jlac.19586130105> (in German).
2. Catalytic condensation of 3-carene with formaldehyde, [A.Yu. Sidorenko et al.] // *Mol. Catal.*, 2024, 552, 113627. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2023.113627>.