

*На правах рукописи*

*Колесова*

**КОЛЕГОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА**

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕРПЕНОФЕНОЛЫ: СИНТЕЗ,  
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, АНТИОКСИДАНТНАЯ,  
БАКТЕРИЦИДНАЯ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ**

1.4.3. – Органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Сыктывкар 2025

Работа выполнена в Институте химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (г. Сыктывкар)

НАУЧНЫЙ  
РУКОВОДИТЕЛЬ:

**ЧУКИЧЕВА Ирина Юрьевна**  
доктор химических наук, доцент, профессор РАН  
главный научный сотрудник Института химии  
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ  
ОППОНЕНТЫ:

**СЕМЕНОВ Виктор Владимирович**,  
доктор химических наук, заведующий лабораторией  
медицинской химии (№17) Федерального  
государственного бюджетного учреждения науки  
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
РАН

**ОСМАНОВ Владимир Кимович**  
доктор химических наук, доцент, профессор кафедры  
«Производственная безопасность, экология и химия»  
ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный  
технический университет им. Р.Е. Алексеева»

ВЕДУЩАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Пермский федеральный  
исследовательский центр Уральского отделения  
Российской академии наук (ПФИЦ УрО РАН)

Защита диссертации состоится «28» мая 2025 года в 13:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.041.02 на базе ННГУ им. Н.И. Лобачевского и Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <https://diss.unn.ru/files/2025/1537/diss-Kolegova-1537.pdf> и в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Отзывы на автореферат просим направлять в одном экземпляре по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 5, к. 148, ННГУ им. Н.И. Лобачевского, ученому секретарю диссертационного совета 99.0.041.02 О.Г. Замышляевой, e-mail: zam.olga@mail.ru.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
д.х.н., доцент

О.Г. Замышляева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Регулирование окислительных процессов является очень важным инструментом как в медицинской сфере, так и в производственных технологиях. Эти задачи решают вещества – антиоксиданты, которые обладают способностью взаимодействовать с активными формами кислорода и ингибировать их нежелательное действие. Большинство эффективных антиоксидантов представляют собой фенольные соединения, к которым относятся природные полифенолы, синтетические алкилфенолы и их функциональные производные. Синтетические алкилфенолы являются ценными химическими соединениями, их применяют как промежуточные продукты для синтеза полифункциональных антиоксидантов, а также как химические добавки и стабилизаторы к полимерным материалам, маслам и топливам. Производные пирогаллола, пирокатехина и гидрохинона используются в пищевой промышленности благодаря их антиоксидантным свойствам и низкой токсичности.

Природные фенольные соединения являются одной из наиболее многочисленных групп: к ней относится более 8000 химических веществ различной структуры, в том числе флавоноиды, токоферолы, производные оксикоричных кислот, ксантоны, стильбены, танины и лигнаны. В основном фенолы содержатся в растениях, где участвуют во многих процессах роста, развития и защиты. Присутствие фенольных соединений нередко обуславливает лекарственные свойства некоторых растений. Однако фармакологические исследования и дальнейшее применение природных соединений в качестве лекарственных препаратов зачастую ограничены из-за технологических проблем, связанных с выделением и очисткой их из природных источников. Поэтому синтез аналогов природных биорегуляторов и их химическая модификация является одним из наиболее перспективных методов получения новых биологически активных соединений.

Введение в молекулу фенолов различных функциональных групп, таких как алкильные, арильные, бром- и оксисодержащие, значительно расширяет спектр их биологической активности, а также увеличивает возможности использования в органическом синтезе. Особого внимания заслуживают терпеноиды, в том числе и бициклические монотерпеноиды, как источники ключевого структурного блока или в качестве одного из фармакофорных компонентов биологически активных молекул. Известно, что соединения с бицикло[2.2.1]гептановой структурой, к числу которых относятся изоборнилфенолы, находят применение в медицине для лечения респираторных заболеваний, обладая антимикробными и противовирусными свойствами. В основе наблюдаемых эффектов лежат такие механизмы, как прямая нейтрализация активных форм кислорода (АФК) и ингибирование окисления липидного бислоя клеточных мембран.

Терпенофенолы являются универсальными платформами для синтеза новых полифункциональных антиоксидантов. Ранее в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН осуществлена модификация изоборнилфенолов путем введения аллильной, аминотетильных, гидроксипильных и галогеналкильных

заместителей; получены изоборнилфенолы с атомами серы в составе различных функциональных групп. На модельных системах показано, что фенолы с изоборнильным заместителем обладают высокой антиоксидантной активностью и широким спектром фармакологического действия. Эти данные стимулируют разработку стратегий для синтеза новых антиоксидантов – синтетических производных и природных аналогов, сочетающих в себе высокую эффективность с низкой токсичностью.

**Цель работы:** синтез новых функциональных производных фенолов, содержащих бицикло[2.2.1]гептановый фрагмент, – потенциальных биологически активных соединений, регуляторов окислительно-восстановительных процессов.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

1. Синтез бромфенолов, содержащих изоборнильный или борнильный заместитель.
2. Синтез окси- и метоксипроизводных борнил- и изоборнилфенолов.
3. Изучение реакции алкилирования  $\beta$ -пиненом 1,2- и 1,3-дигидроксibenзолов как способа получения двухатомных терпенофенолов.
4. Синтез новых арилпроизводных борнил- и изоборнилфенолов в условиях реакции Сузуки.
5. Анализ результатов исследования антиоксидантной, бактерицидной и фунгицидной активности синтезированных терпенофенолов.

**Научная новизна.** Впервые синтезированы бромфенолы, содержащие в ароматическом ядре терпеновый заместитель изоборнильной или борнильной структуры. Определены оптимальные условия бромирования различных терпенофенолов молекулярным бромом, *N*-бромсукцинимидом и KBr/Oxone<sup>®</sup>. Установлено, что эффективными бромирующими агентами терпенофенолов являются Br<sub>2</sub> и NBS. Показано, что селективность процесса зависит от количества бромирующего агента. Предложен эффективный легко масштабируемый метод синтеза ди- и тригидроксibenзолов с изоборнильным заместителем.

Установлено, что при алкилировании 1,3-дигидроксibenзола  $\beta$ -пиненом состав продуктов реакции зависит от соотношения исходных реагентов, температуры реакционной смеси и природы катализатора. Пятикратный избыток  $\beta$ -пинена способствует селективному образованию соединений с борнильным заместителем, а реакция пятикратного избытка 1,3-дигидроксibenзола с  $\beta$ -пиненом приводит к диэфирам хроманового типа. Алкилирование 1,2-дигидроксibenзола  $\beta$ -пиненом проходит с небольшой конверсией исходных реагентов и неселективно. При этом основными продуктами также являются соединения с борнильной структурой терпенового заместителя и эфиры хроманового типа.

Получены новые арильные производные изоборнил- и борнилфенолов в условиях реакции Сузуки.

Для ряда производных изоборнилфенолов выполнена оценка антиоксидантного статуса на различных моделях *in vitro* и установлено, что все исследованные производные изоборнилфенолов обладают антиоксидантной активностью, существенно зависящей от структурных факторов. Впервые изучено биологическое действие бром-, гидроксi- и метилпроизводных

2-изоборнилфенола на рост фитопатогенных грибов *Fusarium avenaceum*, *F. oxysporum*, *F. culmorum*, *F. proliferatum*, *Bipolaris sorokiniana*, *Alternaria* sp., *Parastagonospora nodorum* H9 и бактерий *Erwinia rhapontici*, *Pseudomonas cepacia*, *Curtobacterium flaccumfaciens* G29г4, *Bacillus* sp. G29г3, *Bacillus aryabhattai* G11г3, *Pedobacter agri*, *Clavibacter michiganensis* в условиях *in vitro*. Исследованные соединения различались между собой по степени активности и ширине спектра действия. Выявлены соединения-лидеры.

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

Синтезированные бромпроизводные представляют интерес в качестве субстратов в органическом синтезе, а также как биологически активные соединения.

Разработан эффективный удобный метод синтеза ди- и тригидроксibenзолов с изоборнильным заместителем, основанный на промежуточном получении метоксифенолов из бромфенолов.

Показана возможность получения арилпроизводных изоборнилфенолов с удовлетворительными выходами (63–80%) в условиях палладокатализа кросс-сочетания бромизоборнилфенолов с фенил- или нафтилбороновыми кислотами.

Установлено, что в синтезе новых высокоактивных антиоксидантов – бромфенолов – следует руководствоваться стратегией сохранения уже имеющихся в ароматическом кольце гидроксильных и метоксильных групп. Производные терпенофенолов, содержащие атом брома в *пара*-положении и алкильный фрагмент в *орто*-положении относительно фенольной гидроксильной группы, проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов и представляют интерес для дальнейшего их изучения в качестве эффективных биоантиоксидантов.

Выявлено, что 4-бром-2-изоборнилфенол и 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензол обладают высокой ингибирующей активностью и широким спектром действия, направленных одновременно против фитопатогенных бактерий и грибов. Спектры фитопатогенов, чувствительных к исследованным терпенофенолам, шире, чем спектры фитопатогенных культур, чувствительных к коммерческим биоцидам «Амоксициллин» и «Профит Голд». Поэтому препараты на основе терпеновых производных могут быть альтернативой тем биоцидам, к которым в популяциях патогенов уже сформировались гены устойчивости.

**Методология и методы исследования.** В работе использованы методы классической и современной органической химии, химии природных соединений. Выделение и очистка синтезированных соединений проводились с использованием общепринятых методов (кристаллизации, колоночной хроматографии, экстракции и др.). Строение всех синтезированных соединений подтверждено с использованием физико-химических и спектральных методов анализа: ИК и ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Условия селективного синтеза бромфенолов, содержащих изоборнильный или борнильный заместитель.
2. Эффективный способ получения оксипроизводных изоборнил- и борнилфенолов на основе соответствующих бромфенолов через

промежуточный синтез метоксифенолов.

3. Синтез новых арилпроизводных терпенофенолов в условиях реакции Сузуки.

4. Наиболее перспективные биологически активные производные терпенофенолов.

**Личный вклад автора** заключается в планировании и выполнении экспериментальной работы, установлении структуры всех синтезированных соединений, систематизации и анализе литературных данных, участии в подготовке публикаций, написании диссертации.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных в работе результатов обеспечивается воспроизводимостью результатов и систематическим применением комплекса современных физико-химических и спектральных методов анализа, необходимых для доказательства строения органических молекул. Тестирование антирадикальной, антиоксидантной активности и эритротоксичности синтезированных соединений выполнено с привлечением многократно апробированных ранее методов оценки ключевых параметров, связанных с характеристикой этих свойств.

**Апробация результатов.** Результаты диссертационной работы представлены на IV всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов» (Сыктывкар, 2014); международной научно-практической конференции «Химия, экология и рациональное природопользование» (Магас, 2021 г.); II и IV всероссийской (XVII и XIX) молодежной научной школы-конференции «Молодежь и наука на Севере» (Сыктывкар, 2013, 2022); VIII и XII всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и технология растительных веществ» (Калининград, 2013; Киров, 2022); XI всероссийской молодежной научной конференции «Человек и окружающая среда» (Сыктывкар, 2023); XXVII всероссийской конференции молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 2024); XIII международной научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2024); всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 300-летию Российской академии наук (Пермь, 2024).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 10 тезисов докладов международных и всероссийских научных конференций.

**Работа выполнена** в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН в рамках государственных заданий Минобрнауки России по темам «Научные основы экологически безопасных и малоотходных технологий комплексной переработки растительного сырья, трансформаций изопреноидов, порфиринов, фенолов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения» (№ гос. регистрации АААА-А18-118012490385-8; АААА-А21-121011190042-0) и «Фундаментальные основы превращения изопреноидов, фенолов, порфиринов для направленного синтеза аналогов природных и полусинтетических веществ различного назначения; развитие методологии комплексной переработки возобновляемого растительного сырья»

(№ гос. регистрации 122040600073-3). Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 21-73-20091 «Комплексное изучение компонентов растительного сырья для создания биопрепаратов, востребованных в высокопродуктивном и экологически чистом сельском хозяйстве»); Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 20-416-110003\_p\_a\_Республика Коми «Новые регуляторы болезнеустойчивости и продуктивности сельскохозяйственных культур в северном регионе на основе полифункциональных терпенофенолов»).

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 130 страницах машинописного текста и содержит 56 схем, 15 таблиц, 1 рисунок. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка использованной литературы (217 наименований).

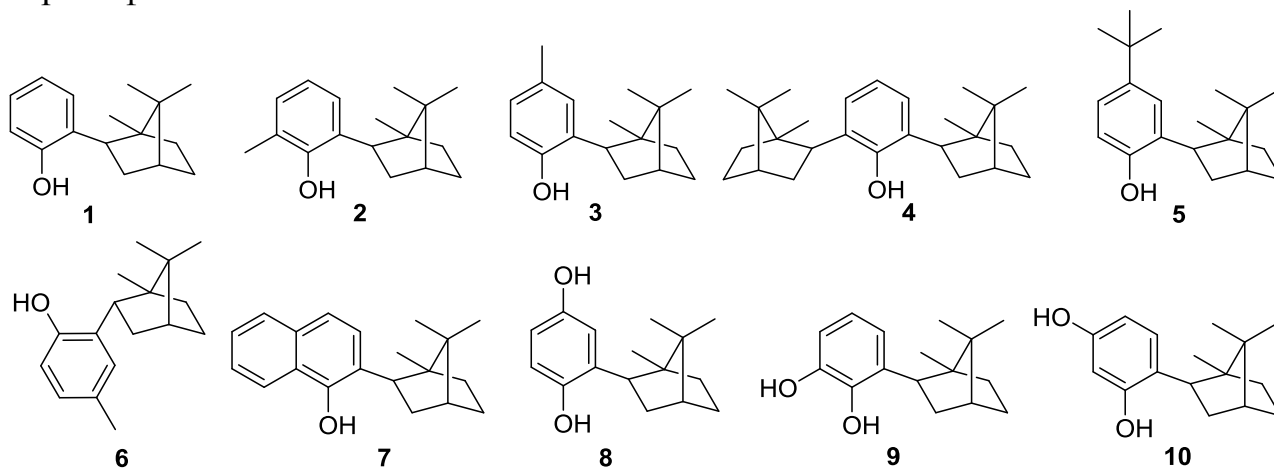
Диссертационная работа выполнена в лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Работы по выявлению антиоксидантной активности проведены в Центре коллективного пользования «Молекулярная биология» Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; бактерицидные и фунгицидные свойства изучены на базе ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Получение бромпроизводных терпенофенолов

Галогенсодержащие органические соединения могут быть эффективно преобразованы в другие функциональные производные с использованием простых химических реагентов, поэтому находят применение в синтезе биологически активных веществ, инсектицидов, пестицидов, полимеров и душистых веществ.

В настоящей работе определены оптимальные условия синтеза новых бромфенолов, содержащих терпеновый бициклический фрагмент. В качестве исходных субстратов использовали изоборнилфенолы (**1–5**, **7–10**) и борнилфенол **6**.

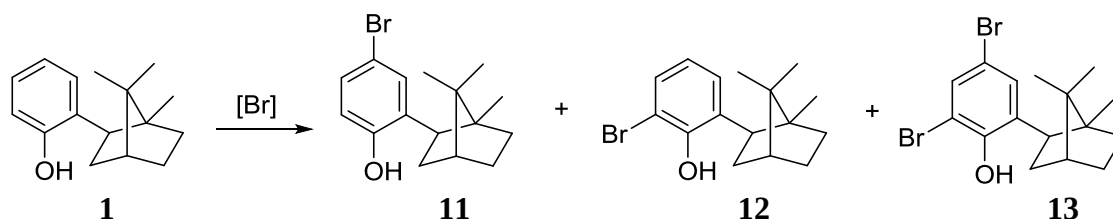


Исходные терпенофенолы были получены по ранее описанным методикам.<sup>1</sup> Представленные изоборнилфенолы являются рацематами (на схеме представлены структуры на основе одного из энантиомеров), 2-борнил-4-метилфенол **6** – оптически активное соединение.

Для бромирования каждого нового субстрата необходима разработка оптимальной методики – подбор условий и выбор бромирующих реагентов. Исследован широкий спектр растворителей: четыреххлористый углерод, дихлорметан, диоксан, 1-метил-2-пирролидон (NMP), метанол и ацетонитрил, которые оказывают существенное влияние на эффективность и селективность бромирования исходных терпенофенолов. В качестве бромирующих агентов изучены молекулярный бром (Br<sub>2</sub>), *N*-бромсукцинимид (NBS, 1-бромпирролидин-2,5-дион) и KBr/Оксон®. Оксон® (коммерчески доступная тройная соль 2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; действующим окислителем оксона является перексомоносульфат-анион).

### 1.1 Бромирование терпенофенолов

Были определены оптимальные условия получения новых бромсодержащих производных изоборнилфенолов. С этой целью варьировали такие параметры, как тип растворителя, молярное соотношение исходных реагентов и температурный режим реакции. Результаты бромирования 2-изоборнилфенола **1** представлены на схеме 1 и в таблице 1.



[Br] = Br<sub>2</sub>, NBS, KBr/Oxone®

Схема 1

Было установлено образование трех продуктов реакции замещения: региоизомерные монобромпроизводные (**11** и **12**) и дибромпроизводное (**13**) 2-изоборнилфенола. Существенного влияния температурного режима и природы растворителя на выход продуктов не выявлено. Использование небольшого избытка бромирующего агента (5 или 20 моль%) приводит к преимущественному образованию *para*-бромзамещенного фенола **11** (50–76%). В условиях трехкратного избытка брома или NBS селективно образуется дибромзамещенный фенол **13**. *N*-бромсукцинимид и KBr/Оксон® несколько уступают по активности и селективности бромирования молекулярному бром, но являются более удобными в использовании реагентами.

Бромпроизводные **11** и **13** были выделены индивидуально с помощью колоночной хроматографии, а *орто*-бромзамещенный фенол **12** получен только в виде смеси с продуктом **13**, содержание которого определяли по

<sup>1</sup> Рос. хим. журн. 2004. Т. 48, № 3. С. 21; Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 3. С. 496; Журн. общ. химии. 2012. Т. 82, № 6. С. 1130; Журн. общ. химии. 2012. Т. 82, № 8. С. 1354; Изв. АН. Серия хим. 2019. № 5. С. 993.

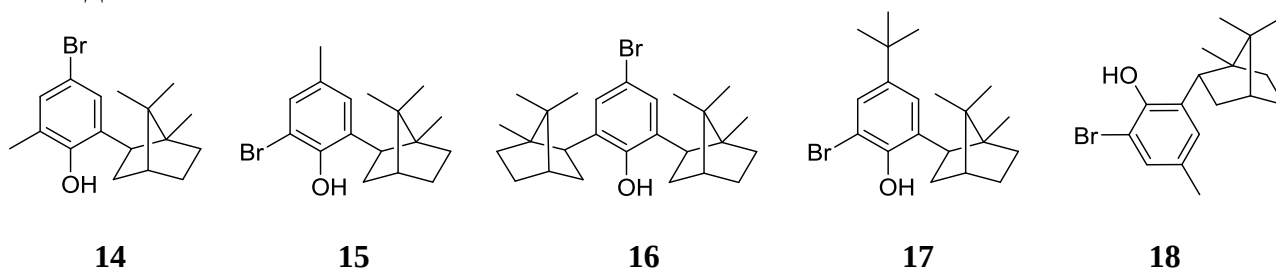


соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов ароматического кольца в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ .

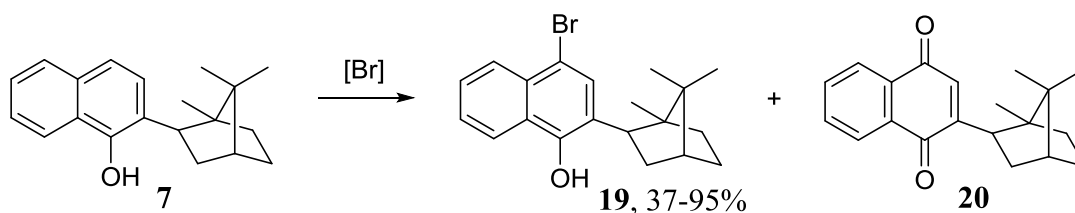
**Таблица 1** – Условия и выход продуктов реакции бромирования 2-изоборнилфенола **1**

| Молярное соотношение 1:[Br]  | Условия реакции                  | Продукты (выход, %)                            |
|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>KBr/Oxone<sup>®</sup></b> |                                  |                                                |
| 1:1.05                       | MeOH, 20–25 °C, 14 ч             | <b>11</b> (50), <b>12</b> (10), <b>13</b> (10) |
| 1:1.05                       | MeOH, 65 °C, 3 ч                 | <b>11</b> (58), <b>12</b> (7), <b>13</b> (18)  |
| <b>NBS</b>                   |                                  |                                                |
| 1:1.05                       | MeCN, 20–25 °C, 9 ч              | <b>11</b> (76), <b>12</b> (7), <b>13</b> (5)   |
| 1:1.05                       | NMP, 20–25 °C, 7 ч               | <b>11</b> (67), <b>12</b> (3), <b>13</b> (8)   |
| 1:1.2                        | MeCN, 20–25 °C, 30 мин           | <b>11</b> (60), <b>12</b> (2), <b>13</b> (11)  |
| 1:2                          | MeCN, 20–25 °C, 15 мин           | <b>11</b> (11), <b>13</b> (65)                 |
| 1:3                          | MeCN, 20–25 °C, 10 мин           | <b>13</b> (70)                                 |
| <b>Br<sub>2</sub></b>        |                                  |                                                |
| 1:1                          | CCl <sub>4</sub> , 50 °C, 2 ч    | <b>11</b> (76), <b>12</b> (6), <b>13</b> (6)   |
| 1:1.2                        | CCl <sub>4</sub> , 0–5 °C, 3 ч   | <b>11</b> (74), <b>12</b> (4), <b>13</b> (12)  |
| 1:1.2                        | CCl <sub>4</sub> , 20–25 °C, 3 ч | <b>11</b> (68), <b>12</b> (6), <b>13</b> (8)   |
| 1:1.2                        | Диоксан, 20–25 °C, 3 ч           | <b>11</b> (60), <b>12</b> (1), <b>13</b> (13)  |
| 1:1.2                        | Диоксан, 50 °C, 3 ч              | <b>11</b> (66), <b>13</b> (9)                  |
| 1:2                          | Диоксан, 20–25 °C, 15 мин        | <b>11</b> (53), <b>13</b> (40)                 |
| 1:3                          | Диоксан, 20–25 °C, 15 мин        | <b>13</b> (80)                                 |

Бромирование дизамещенных фенолов **2–6** исследовано в аналогичных условиях с использованием в качестве бромирующих реагентов Br<sub>2</sub> и NBS. Вне зависимости от условий проведения реакций на основе 2,4- и 2,6-диалкилфенолов получены соответствующие бромпроизводные **14–18** с высокими выходами 70–99%.



В отличие от 2-изоборнилфенола бромирование 2-изоборнил-1-нафтола **7** при действии NBS в MeCN идет селективно – независимо от условий образуется 4-бром-2-изоборнил-1-нафтол **19** с выходом до 95% (схема 2).



**Схема 2**

При использовании молекулярного брома происходит окисление исходного нафтола до 2-изоборнил-1,4-нафтохинона **20**, что значительно снижает выход продукта бромирования. Применение избытка NBS также способствует окислению нафтола **7**, снижая тем самым выход целевого бромпроизводного **19**. Стоит отметить высокую скорость реакции, которая проходит в течение 10–15 минут.

Идентификация бромпроизводных была проведена методами масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **11–20** в области сильного поля присутствуют сигналы, характерные для терпенового фрагмента, структура которого не претерпевает изменений в ходе реакции. Интегральная интенсивность сигналов протонов ароматических колец соответствует заявленным структурам. Введение брома и образование соединений **11–19** подтверждается присутствием в ИК спектрах в области  $1000\text{--}1080\text{ см}^{-1}$  полос, соответствующих валентным колебаниям связи C–Br.

Таким образом, определены оптимальные условия синтеза моно- и дибромпроизводных изоборнил- и борнилфенолов: бромирующие реагенты  $\text{Br}_2$  и NBS являются наиболее селективными; диоксан является эффективным растворителем для бромирования фенолов молекулярным бромом, *N*-бромсукцинимид более продуктивный в среде MeCN.

## 1.2 Бромирование дигидроксиизоборнилбензолов

Бромирование 1,4-дигидрокси-2-изоборнилбензола **8**, 1,2-дигидрокси-6-изоборнилбензола **9** и 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола **10** исследовано в условиях, описанных выше.

Установлено, что при использовании в качестве бромирующего агента NBS происходит окисление исходного 1,4-дигидрокси-2-изоборнилбензола **8** до замещенного хинона **21** (схема 3). Бромирование **8** возможно молекулярным бромом, в присутствии небольшого избытка которого (20 моль%) получен 2-бром-1,4-дигидрокси-5-изоборнилбензол **22** с выходом 81%. Трехкратный избыток брома приводит к образованию 2,3-дибром-1,4-дигидрокси-5-изоборнилбензола **23** с выходом 90%.

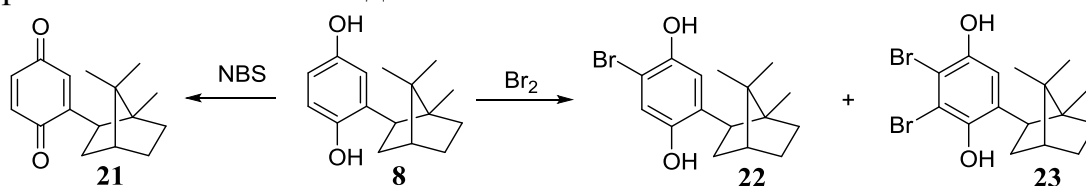


Схема 3

Для бромирования 1,2-дигидрокси-3-изоборнилбензола **9** использовали  $\text{Br}_2$  или NBS в различных условиях (изменяли соотношение реагентов, температурный режим и растворитель). Полученные данные представлены на схеме 4 и в таблице 2.

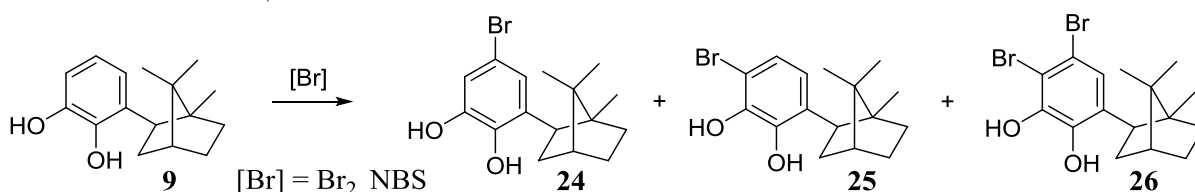


Схема 4

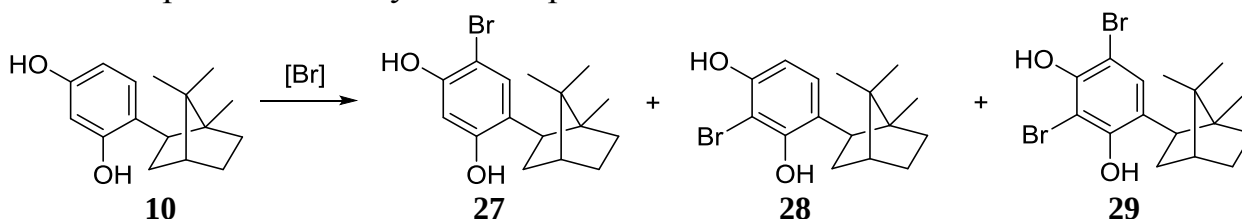
**Таблица 2** – Условия и выход продуктов реакции бромирования 1,2-дигидрокси-3-изоборнилбензола **9**

| Молярное соотношение 9:[Br] | Условия реакции                                  | Продукты (выход, %)                           |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Br<sub>2</sub></b>       |                                                  |                                               |
| 1:1.2                       | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0–5 °С, 30 мин | <b>24</b> (52), <b>25</b> (26)                |
| 1:1.2                       | Диоксан, 20–25 °С, 15 мин                        | <b>24</b> (59), <b>25</b> (17)                |
| 1:2                         | Диоксан, 20–25 °С, 30 мин                        | <b>24</b> (73), <b>25</b> (5)                 |
| 1:3                         | Диоксан, 20–25 °С, 30 мин                        | <b>26</b> (81)                                |
| <b>NBS</b>                  |                                                  |                                               |
| 1:1.05                      | MeCN, 20–25 °С, 30 мин                           | <b>24</b> (60), <b>25</b> (15), <b>26</b> (8) |
| 1:1.05                      | MeCN, 0–5 °С, 30 мин                             | <b>24</b> (61), <b>25</b> (15)                |
| 1:2                         | MeCN, 20–25 °С, 30 мин                           | <b>25</b> (23), <b>26</b> (36)                |

[Br] = Br<sub>2</sub>, NBS

Установлено, что при бромировании 1,2-дигидрокси-3-изоборнилбензола **9** независимо от природы бромирующего агента образуется смесь бромпроизводных **24–26**. Двукратный избыток молекулярного брома в диоксане позволяет получить при комнатной температуре с выходом 73% 4-бром-1,2-дигидрокси-6-изоборнилбензол **24**. Реакция с трехкратным избытком Br<sub>2</sub> проходит селективно с препаративным выходом 81% 3,4-дибром-1,2-дигидрокси-6-изоборнилбензола **26**. Бромирование пирокатехина **9** с использованием *N*-бромсукцинимид в ацетонитриле также приводит к образованию продуктов **24–26**. Монобромпроизводное **24** (~60%) получено при использовании незначительного избытка (5 моль%) бромирующего агента NBS. Двукратный избыток NBS способствует образованию дибромпроизводного **26** с выходом 36%.

Бромирование 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола **10** исследовано при действии Br<sub>2</sub> в диоксане или NBS в ацетонитриле и различном соотношении исходных реагентов. Результаты представлены на схеме 5 и в таблице 3.



[Br] = Br<sub>2</sub>, NBS

**Схема 5**

**Таблица 3** – Условия и выход продуктов реакции бромирования 1,3-дигидрокси-4-изоборнилбензола **10**

| Молярное соотношение 10:[Br] | Условия реакции                                  | Продукты (выход, %)                            |
|------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Br<sub>2</sub></b>        |                                                  |                                                |
| 1:1.2                        | Диоксан, 20–25 °С, 30 мин                        | <b>27</b> (68), <b>29</b> (18)                 |
| 1:1.2                        | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0–5 °С, 30 мин | <b>27</b> (64), <b>28</b> (7), <b>29</b> (24)  |
| 1:2                          | Диоксан, 20–25 °С, 30 мин                        | <b>29</b> (80)                                 |
| 1:3                          | Диоксан, 20–25 °С, 30 мин                        | <b>29</b> (86)                                 |
| <b>NBS</b>                   |                                                  |                                                |
| 1:1.05                       | MeCN, 20–25 °С, 30 мин                           | <b>27</b> (67), <b>28</b> (14), <b>29</b> (15) |
| 1:2                          | MeCN, 20–25 °С, 30 мин                           | <b>29</b> (89)                                 |

Установлено, что в результате образуются бромпроизводные **27–29**, выход которых зависит от количества используемого бромлирующего агента. При использовании 20%-ного избытка Br<sub>2</sub> преобладает 4-бром-1,3-дигидрокси-6-изоборнилбензол **27**, а двух- или трехкратный избыток приводит к селективному образованию 2,4-дибром-1,3-дигидрокси-6-изоборнилбензола **29** (табл. 3). Аналогичные результаты получены и в случае применения *N*-бромсукцинимид.

Таким образом, индивидуально выделены и охарактеризованы комплексом спектральных и физико-химических методов анализа новые бромпроизводные дигидроксиизоборнилбензолов **22–29**. Показано, что молекулярный бром и *N*-бромсукцинимид являются эффективными бромлирующими агентами, от количества которых зависит селективность образования моно- и дибром-производных двухатомных изоборнилфенолов.

## 2. Синтез полиокситерпенобензолов

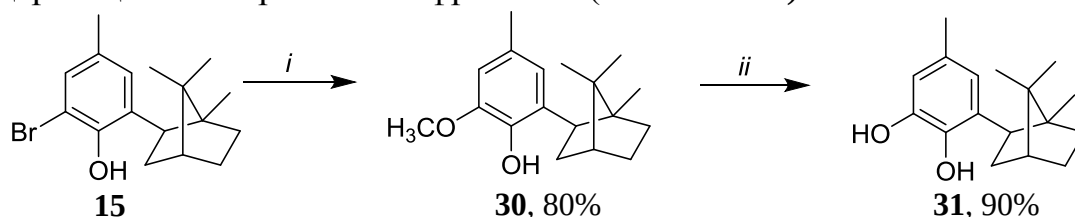
Поиск эффективных способов получения алкилированных диоксибензолов представляет интерес, поскольку они перспективны в качестве стабилизаторов и антиоксидантов широкого спектра назначения. Ранее путем алкилирования двухатомных фенолов камфеном в присутствии органоалюминиевых катализаторов были получены дигидроксибензолы с изоборнильным заместителем в ароматическом кольце. Однако таким способом нам не удалось получить трехатомный фенол с терпеновым фрагментом. В случае пирокатехина образуется с выходом до 75% продукт *O*-алкилирования – 2-изоборнилоксифенол. Использование более жестких условий реакции или сильных кислотных катализаторов приводит к снижению селективности процесса, так как исходный терпен склонен к различным перегруппировкам.

Для получения полиокситерпенобензолов мы использовали два подхода. Первый заключается в трансформации бромпроизводных в соответствующие метоксипроизводные с последующим деметилированием, а второй – прямое алкилирование дигидроксибензолов (–)-β-пиненом.

### 2.1 Метоксипроизводные изоборнилфенолов как стартовые соединения для синтеза полиокситерпенобензолов

Известно, что метоксипроизводные фенола входят в состав лекарственных средств, являются сырьевым источником для синтеза биологически активных и душистых веществ. Присутствие электронодонорных метоксильных групп в ароматическом кольце может способствовать усилению антиоксидантной активности фенолов различной структуры.

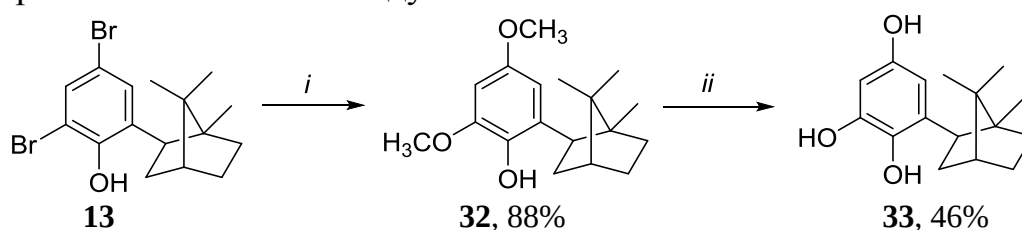
На основе бромфенолов **15** и **13** были синтезированы метоксифенолы **30** и **32**, содержащие изоборнильный фрагмент (схемы 6 и 7).



Реагенты и условия: *i*: CH<sub>3</sub>ONa, CH<sub>3</sub>OH, CuI, 70–80 °C, DMF, TMEDA; *ii*: HBr, AcOH, 115 °C.

Схема 6

Метоксипроизводные **30** и **32** получали в результате реакции нуклеофильного замещения по модифицированной методике Ульмана. В результате взаимодействия бромфенолов **15** и **13** с метилатом натрия в смеси метанол–DMF с использованием иодида меди(I) в качестве катализатора, образуются соединения **30** и **32** с выходами 80 и 88% соответственно. Последующее деметилирование метоксигрупп проводили водным раствором HBr в уксусной кислоте. В результате получены целевые продукты **31** и **33** с выходами 90 и 46% соответственно. Умеренный выход замещенного фенола **33** объясняется его быстрым окислением на воздухе.



Реагенты и условия: *i*: CH<sub>3</sub>ONa, CH<sub>3</sub>OH, CuI, DMF, 90 °C; *ii*: HBr, AcOH, 115 °C.

### Схема 7

Строение впервые синтезированных производных изоборнилфенолов **30–33** установлено на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **30–33** интегральная интенсивность сигналов и положение протонов соответствует заявленным структурам. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединений **30** и **32** присутствуют сигналы протонов OCH<sub>3</sub>-групп в области 3.7–3.9 м.д., а в спектре ЯМР <sup>13</sup>C наблюдаются сигналы атомов углерода метокси-групп в области 56 м.д. Для всех новых соединений в спектрах ЯМР присутствуют сигналы протонов и атомов углерода, характерные изоборнильному фрагменту. Следовательно, в ходе превращений структура исходного терпенового заместителя не претерпевала перегруппировок.

Таким образом, с использованием эффективного способа и коммерчески доступных реактивов были впервые синтезированы 1,2-дигидрокси-3-изоборнил-5-метилбензол **31** и 1,2,4-тригидрокси-6-изоборнилбензол **33**. Полученные замещенные фенолы представляют самостоятельный интерес, а также в качестве стартовых соединений для синтеза новых функциональных производных терпенофенолов – потенциальных антиоксидантов технического и медицинского назначения.

## 2.2 Алкилирование 1,2-дигидроксибензола и 1,3-дигидроксибензола β-пиненом

Известно, что наиболее эффективным способом внедрения алкильного заместителя в молекулу ароматического соединения является реакция Фриделя–Крафтса с использованием различных катализаторов, таких как минеральные кислоты, кислоты Льюиса, оксиды металлов, катиониты, цеолиты и др. Типичными алкилирующими агентами являются алкены, спирты и алкилгалогениды.

Ранее было показано, что при использовании в качестве катализатора фенолята алюминия (PhO)<sub>3</sub>Al селективность алкилирования фенола (–)-β-пиненом зависит от температурного режима и соотношения исходных

реагентов. Основными продуктами реакции являются эфиры хроманового типа и оптически активные соединения с борнильной структурой терпенового заместителя.<sup>2</sup> При взаимодействии гидрохинона с  $\beta$ -пиненом катализатор  $(\text{PhO})_3\text{Al}$  является селективным для получения эфиров хроманового типа, в то время как изопрропилат алюминия  $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$  способствует моно- и диалкилированию гидрохинона.<sup>3</sup>

В качестве альтернативного способа получения двухатомных терпенофенолов в представленной работе было изучено алкилирование резорцина **34** и пирокатехина **35** (1,3- и 1,2-дигидроксibenзолов)  $(-)\beta$ -пиненом **36** с использованием гомогенных катализаторов –  $(\text{PhO})_3\text{Al}$  и  $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ .

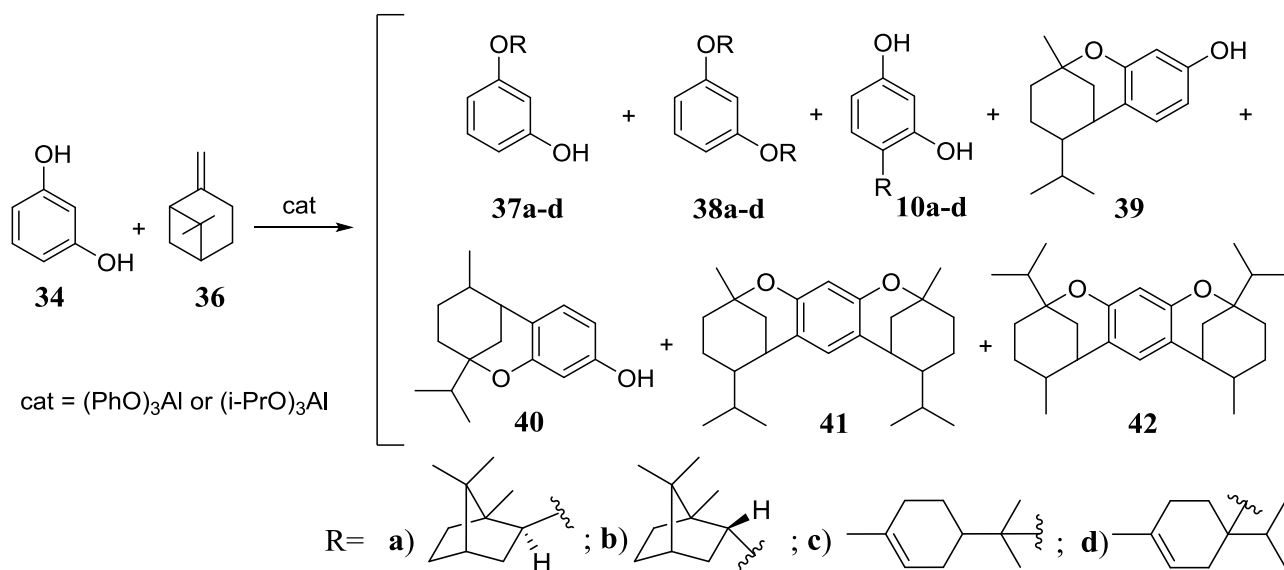


Схема 8

При использовании эквимольных количеств реагентов **34** и **36** (или избытка резорцина) независимо от температурного режима реакции (120, 160 °C) и состава катализатора ( $(\text{PhO})_3\text{Al}$  или  $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ ) преимущественно образуются эфиры хроманового типа **39–42** (28–81%) (схема 8, табл. 4). Ароматические соединения, содержащие конденсированное бензольное и пирановое кольца (хроманы), повсеместно распространены в природе (например, токоферолы, каннабиноиды). Многие из этих соединений обладают биологической активностью или играют важную роль в регуляции биохимических реакций живых организмов. Поэтому синтез эфиров хроманового типа является перспективным направлением получения аналогов природных соединений. В предложенных нами условиях могут быть получены хроман **41** с хорошим выходом и эфиры **39** и **40** с умеренным выходом.

Значительный избыток  $\beta$ -пинена в присутствии  $(\text{PhO})_3\text{Al}$  способствовал образованию продуктов *O*- и *C*-алкилирования 1,3-дигидроксibenзола с борнильной структурой терпенового заместителя: моно- и диэфиров **37b** (37%) и **38b** (50%) и 4-борнил-1,3-дигидроксibenзола **10b** (39%) (табл. 4); из эфиров

<sup>2</sup> О.А. Shumova, I.Yu. Chukicheva, A.V. Kuchin. Chem. Natur. Comp. 2012. Vol. 48. No. 1. P. 43-46.

<sup>3</sup> Шумова О.А., Чукичева И.Ю., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Бутлеровские сообщения. 2012. Т. 32, № 13. С. 32-36.

хроманового типа преобладал эфир **39** (15–27%). Особенностью алкилирования резорцина двукратным избытком  $\beta$ -пинена при 120 °С является образование 4-замещенного 1,3-дигидроксibenзола с *para*-ментеновым заместителем **10c** и **10d** (суммарный выход 23%). Эти же фенолы были получены и при использовании в качестве катализатора  $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ . Состав продуктов алкилирования в присутствии  $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$  зависит от температурного режима, соотношение исходных компонентов в данном случае оказывает влияние в меньшей степени.

**Таблица 4** – Алкилирование резорцина **34**  $\beta$ -пиненом **36** в присутствии  $(\text{PhO})_3\text{Al}$  и  $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$

| Молярное<br>соотношение<br><b>34:36</b>                     | Соотношение продуктов реакции, %* |            |            |            |            |           |           |           |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                                             | <b>37b</b>                        | <b>38b</b> | <b>10b</b> | <b>10c</b> | <b>10d</b> | <b>39</b> | <b>40</b> | <b>41</b> | <b>42</b> |
| <b><math>(\text{PhO})_3\text{Al}</math>, 120 °С, 30 ч</b>   |                                   |            |            |            |            |           |           |           |           |
| 1:1                                                         | 26                                | 12         | 8          | 4          | 2          | 16        | 13        | 9         | –         |
| 1:2                                                         | 17                                | 20         | 13         | 13         | 10         | 15        | 3         | 3         | –         |
| 1:5                                                         | 11                                | 39         | 33         | 6          | –          | –         | –         | –         | –         |
| 2:1                                                         | 16                                | 8          | 7          | 2          | –          | 26        | 3         | 21        | 2         |
| 5:1                                                         | 10                                | –          | 10         | –          | –          | –         | –         | 53        | 17        |
| <b><math>(\text{PhO})_3\text{Al}</math>, 160 °С, 12 ч</b>   |                                   |            |            |            |            |           |           |           |           |
| 1:1                                                         | 5                                 | 11         | 4          | 1          | 1          | 22        | 21        | 15        | 13        |
| 1:2                                                         | 23                                | 5          | 21         | 5          | 6          | 23        | 6         | –         | –         |
| 1:5                                                         | 9                                 | 50         | 11         | –          | –          | 27        | –         | –         | –         |
| 1:1*                                                        | 15                                | 5          | 3          | –          | –          | 26        | 2         | 21        | 6         |
| 2:1                                                         | 5                                 | 2          | 11         | –          | –          | 32        | 31        | 9         | 3         |
| 5:1                                                         | 7                                 | –          | 5          | –          | –          | –         | –         | 62        | 19        |
| <b><math>(i\text{-PrO})_3\text{Al}</math>, 120 °С, 30 ч</b> |                                   |            |            |            |            |           |           |           |           |
| 1:1                                                         | 4                                 | 22         | 15         | 12         | 4          | 22        | –         | 6         | –         |
| 1:2                                                         | 18                                | 23         | 21         | 9          | 1          | 11        | 4         | 4         | –         |
| <b><math>(i\text{-PrO})_3\text{Al}</math>, 160 °С, 8 ч</b>  |                                   |            |            |            |            |           |           |           |           |
| 1:1                                                         | 14                                | 8          | 12         | 2          | –          | 20        | 11        | 19        | 9         |
| 1:2                                                         | 22                                | 10         | 13         | 7          | –          | 22        | 9         | 5         | –         |

\* здесь и в таблице 5 представлены только основные продукты реакции

Преимущественное образование эфиров хроманового типа (**39–42**), а также соединений с *para*-ментеновой структурой терпенового фрагмента **c** и **d**, возможно, объясняется тем, что резорцин **34** создает кислую среду, которая способствует раскрытию напряженного четырехчленного цикла исходного пинена. Данное предположение было подтверждено при проведении реакции с постепенным добавлением  $\beta$ -пинена к резорцину при 160 °С в присутствии  $(\text{PhO})_3\text{Al}$ . В этом случае основными продуктами реакции являются хроманы **39** и **41** (26 и 21%) и моноэфир с борнильным заместителем **37b** (15%). В результате взаимодействия пятикратного избытка резорцина с  $\beta$ -пиненом при 120 °С в присутствии  $(\text{PhO})_3\text{Al}$  селективно образуется диэфир **41** (53 и 62% в зависимости от температуры реакции). Кроме того, были выделены диэфир **42** (до 19%) и порядка 5% лимонена (в случае проведения реакции при 120 °С). Соединения с борнильным строением терпенового заместителя являются оптически активными, что подтверждает отсутствие рацемизации в ходе алкилирования.

Алкилирование пирокатехина (1,2-дигидроксибензола) **35** β-пиненом **36** проводили в аналогичных условиях: катализатор (PhO)<sub>3</sub>Al или (i-PrO)<sub>3</sub>Al, нагрев реакционной смеси до 120 или 160 °С (схема 9, табл. 5).

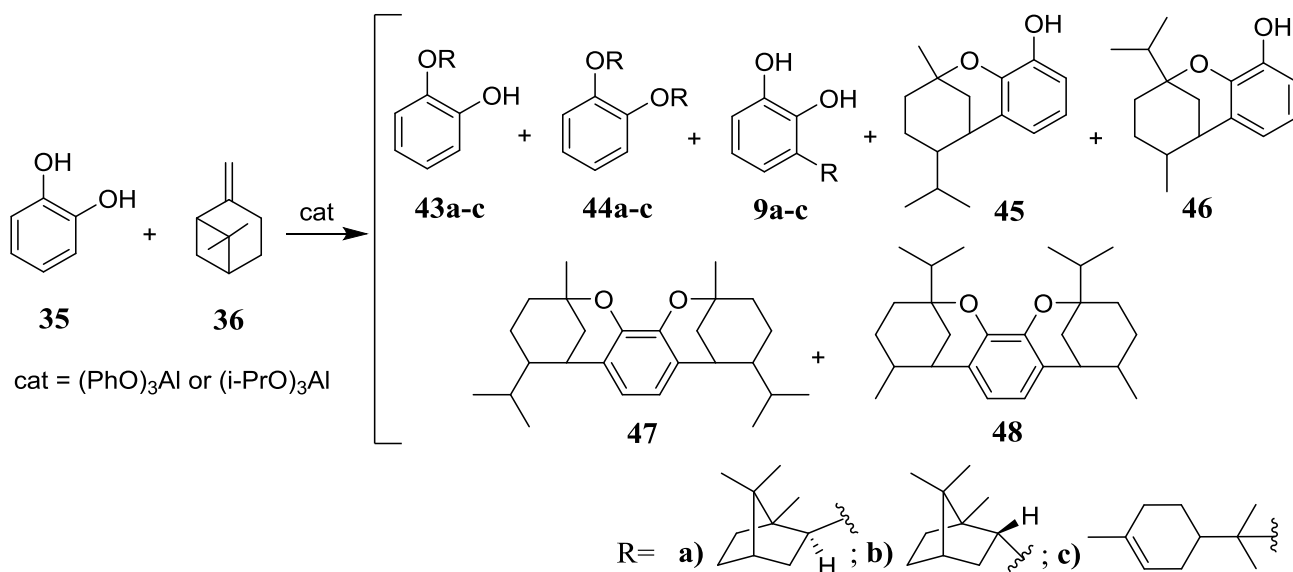


Схема 9

Таблица 5 – Алкилирование 1,2-дигидроксибензола **35** β-пиненом **36** в присутствии (PhO)<sub>3</sub>Al и (i-PrO)<sub>3</sub>Al

| Молярное соотношение 35:36                 | Выход продуктов реакции, % |     |    |       |
|--------------------------------------------|----------------------------|-----|----|-------|
|                                            | 43b                        | 44b | 9b | 45–48 |
| <b>(PhO)<sub>3</sub>Al, 120 °С, 30 ч</b>   |                            |     |    |       |
| 1:1                                        | 24                         | 8   | 4  | 40    |
| 1:2                                        | 50                         | 16  | 5  | 13    |
| 1:5                                        | 39                         | 21  | 30 | 7     |
| 2:1                                        | 15                         | 8   | 7  | 47    |
| 5:1                                        | 15                         | 5   | 4  | 62    |
| <b>(PhO)<sub>3</sub>Al, 160 °С, 12 ч</b>   |                            |     |    |       |
| 1:1                                        | 22                         | 5   | 3  | 37    |
| 1:2                                        | 37                         | 7   | 19 | 12    |
| 1:5                                        | 18                         | 10  | 46 | 7     |
| 2:1                                        | 4                          | 9   | 9  | 64    |
| 5:1                                        | 5                          | 9   | 9  | 71    |
| <b>(i-PrO)<sub>3</sub>Al, 120 °С, 30 ч</b> |                            |     |    |       |
| 1:1                                        | 29                         | 17  | 15 | 29    |
| 1:2                                        | 40                         | 24  | 15 | 12    |
| <b>(i-PrO)<sub>3</sub>Al, 160 °С, 8 ч</b>  |                            |     |    |       |
| 1:1                                        | 12                         | 11  | 29 | 41    |
| 1:2                                        | 27                         | 13  | 30 | 23    |

Алкилирование при 120 °С в присутствии (PhO)<sub>3</sub>Al происходит с небольшой конверсией ~ 40%. Использование эквимольных количеств пирокатехина **35** и β-пинена **36** приводит к образованию побочных продуктов – терпенофенолов (12–15%). Реакция с двукратным избытком алкилирующего агента проходит с преимущественным образованием эфиров: 2-борнилокси-



фенола **43b** и 1,2-диборнилоксибензола **44b** (суммарный выход 66%). Пятикратный избыток пинена способствует образованию продукта С-алкилирования 3-борнил-1,2-дигидроксибензола **9b** (30%) и эфиров **43b** и **44b** (суммарный выход 60%). При двукратном и пятикратном избытке исходного фенола **35**, который создает кислую реакционную среду, наблюдалось преимущественное образование эфиров хроманового типа **45–48** (47 и 62% соответственно).

С увеличением температуры реакционной смеси в случае применения  $(\text{PhO})_3\text{Al}$  конверсия исходных реагентов возрастает до 65–70%. При эквимольном соотношении пирокатехина и  $\beta$ -пинена выделены эфир **43b** (22%) и хроманы **45–48** (37%). Двукратный и пятикратный избыток  $\beta$ -пинена также, как и при 120 °С, позволяет получить продукты О- и С-алкилирования с борнильным фрагментом **43b**, **44b** и **9b** (табл. 5). Реакция с избытком 1,2-дигидроксифенола протекает с преимущественным образованием хроманов **45–48** (до 71%).

В присутствии  $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$  алкилирование пирокатехина проходит с низкой конверсией (28–40%) и селективностью. Основными продуктами являются эфиры **43b** и **44b** (суммарный выход 23–64%), хроманы **45–48** (суммарный выход 12–41%) и 3-борнил-1,2-дигидроксибензол **9b** (15–30%).

В работе осуществлен поиск оптимальных условий алкилирования  $\beta$ -пиненом резорцина **34** и пирокатехина **35** в присутствии гетерогенных катализаторов  $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$  или  $\text{HPWO}/\text{TiO}_2$ , которые ранее были эффективно использованы для алкилирования фенола  $\beta$ -пиненом.<sup>4</sup> Было установлено, что при кипячении смеси **34** или **35** и  $\beta$ -пинена в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или гексане реакция алкилирования не идет, происходит только изомеризация  $\beta$ -пинена до лимонена. При использовании  $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$  при 120 °С алкилирование  $\beta$ -пиненом резорцина **34** или пирокатехина **35** идет с конверсией порядка 50%, при этом основными продуктами являются эфиры хроманового типа **39–42** и **45–48**. В случае применения  $\text{HPWO}/\text{TiO}_2$  в тех же условиях реакция идет с низкой конверсией (30–40%) и также преимущественным образованием эфиров хроманового типа.

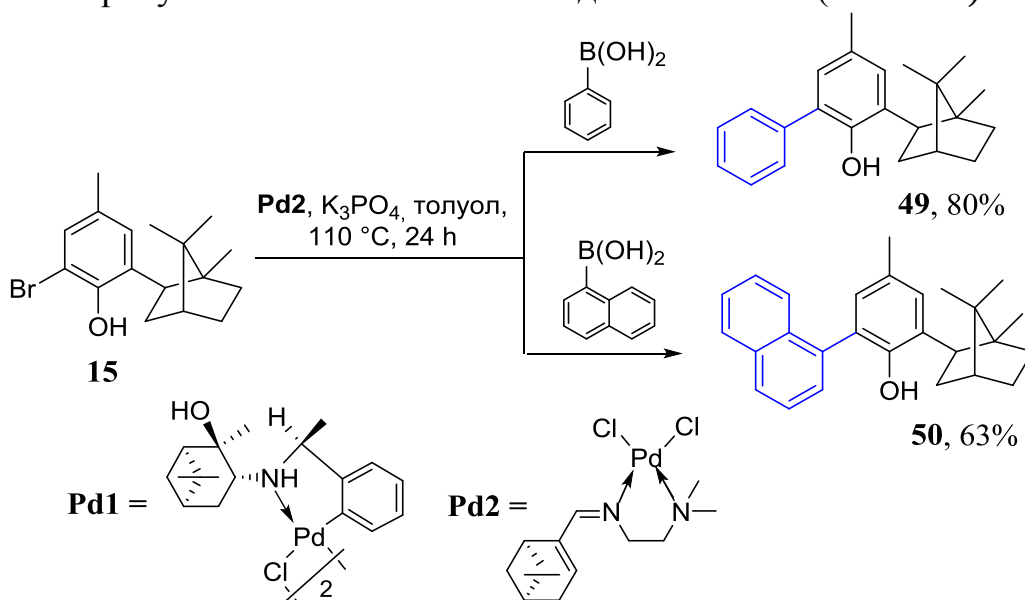
Таким образом, при изучении каталитического алкилирования 1,3- и 1,2-дигидроксибензолов  $\beta$ -пиненом было установлено, что состав продуктов реакции зависит от многих факторов – мольного соотношения исходных реагентов, температуры реакционной смеси и типа катализатора. Выявлено, что алкилирование резорцина пятикратным избытком  $\beta$ -пинена проходит селективно с образованием 1,3-диборнилоксибензола **38b** и 1,3-дигидрокси-4-борнилбензола **10b**, а при алкилировании пятикратного избытка резорцина преимущественно образуются диэфиры хроманового типа **41** и **42**. Реакция пирокатехина с  $\beta$ -пиненом протекает с небольшой конверсией и неселективно. Основными продуктами в случае избытка алкилирующего агента –  $\beta$ -пинена являются 3-борнил-1,2-дигидроксибензол **9b**, 2-борнилоксифенол **43b** и 1,2-диборнилоксибензол **44b**; в реакции с избытком пирокатехина – эфиры хроманового типа **45–48**.

<sup>4</sup> Chukicheva I.Y., Koroleva A.A., Shumova O.A., Popova S.A., Kutchin A.V. Alkylation of phenol with  $\beta$ -pinene over heterogeneous acid catalysis // Chemistry today. 2015. Т. 33. № 6. С. 45-48.

### 3. Синтез новых арилпроизводных изоборнил- и борнилфенолов в условиях реакции Сузуки

Важным этапом работы стало получение новых арильных производных терпенофенолов в условиях реакции Сузуки. Введение в структуру терпенофенола арильного заместителя позволяет увеличить липофильность молекулы, а расширение электронного сопряжения меняет область поглощения в электронных спектрах и может обеспечить флюоресцентные свойства. Эти качества являются весьма важными характеристиками для дизайна новых терапевтических средств. Биарилы являются структурными фрагментами различных природных соединений, а также одобренных лекарственных средств.

В качестве исходных соединений использовали полученные нами 4-бром-2-изоборнилфенол **11**, 4-бром-2-изоборнил-6-метилфенол **14**, 2-бром-6-изоборнил-4-метилфенол **15**, 2-бром-4-*трет*-бутил-6-изоборнилфенол **17** и 2-бром-6-борнил-4-метилфенол **18**, 4-бром-2-изоборнил-1-нафтол **19**. Кросс-сочетание бромпроизводных изоборнилфенолов с фенил- и нафтилбороновыми кислотами проводили в присутствии комплексов палладия **Pd1** и **Pd2** (схема 10).

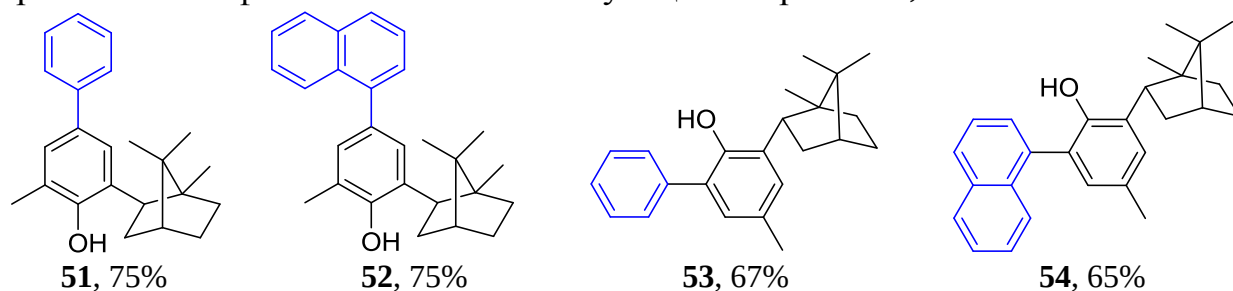


Реагенты и условия: бромфенол: арилбороновая кислота (1:2); **Pd2** 5 моль %,  $K_3PO_4$  5 моль, толуол,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 ч.

#### Схема 10

С целью определения оптимальных условий синтеза варьировали природу растворителя (толуол, метанол) и основания (фторид и фосфат калия), температуру (от комнатной до  $110\text{ }^\circ\text{C}$ ) и время реакции (от 24 до 72 часов). Установлено, что в присутствии палладацикла **Pd1** в исследованных условиях реакция кросс-сочетания не идет. В качестве альтернативы был выбран комплекс палладия другого типа – хелатный комплекс палладия **Pd2**, полученный на основе имина миртеналя, с установленной ранее высокой каталитической активностью в реакциях кросс-сочетания замещенных бромбензолов и фенилборной кислоты. В результате нашего исследования подобраны оптимальные условия реакции: мольное соотношение бромфенол : арилбороновая кислота 1:2; катализатор (**Pd2**) 5 моль%,  $K_3PO_4$  5 моль, толуол,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 ч. В качестве исходных субстратов исследованы бромизоборнилфенолы **14**, **15** и борнильный изомер **18**. Выход целевых продуктов составил от 63 до 80% (схема 10, в качестве при-

мера приведен наиболее оптимальный вариант изученных реакций). На основе бромизоборнилфенолов **14** и **15** получены биарилы **49–52**, а на основе 2-бром-6-борнил-4-метилфенола **18** – соответствующие биарилы **53, 54**.



Синтезированные соединения **49–54** были выделены индивидуально с помощью колоночной хроматографии, структуры их были подтверждены с использованием ЯМР спектроскопии. Все сигналы соответствуют предполагаемым структурам. Замещение брома на арильную группу наиболее четко можно отследить по изменениям сигналов атомов С-13 и С-15 в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ . В спектрах исходных бромпроизводных **16** и **17** он отмечается при 112 и 110 м.д. соответственно, а в спектре арилзамещенных соединений **49** и **51** при 127 и 123 м.д. В спектрах ЯМР биарила 2-изоборнил-6-нафтил-4-метилфенола **50** отмечается удвоение основных сигналов с соотношением интегральной интенсивности 2:3 в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . При этом следует отметить особенность сигналов протонов ОН-группы в двумерных спектрах ЯМР (NOESY) – с ароматическими протонами нафтильной группы коррелирует протон ОН-группы только одного изомера, что свидетельствует о разном пространственном положении и является подтверждением существования поворотных изомеров.

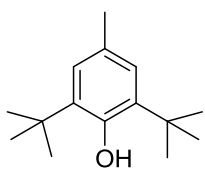
Таким образом, установлено, что в условиях палладокатализа кросс-сочетание бромтерпенофенолов с фенил- или нафтилбороновыми кислотами приводит к образованию арилпроизводных терпенофенолов с выходами 63–80%.

#### 4. Исследование биологической активности синтезированных соединений

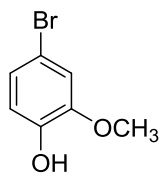
##### 4.1 Антиоксидантные свойства и эритротоксичность

Для синтезированных нами бромпроизводных терпенофенолов **11, 13–16, 22, 23**, а также 2-изоборнил-4-метил-6-метоксифенола **30**, 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензола **31**, 2-изоборнил-4,6-диметоксифенола **32** выполнена сравнительная оценка антиоксидантной активности (АОА) на моделях *in vitro*, включая окислительный гемолиз эритроцитов млекопитающих, инициированный  $\text{H}_2\text{O}_2$ .<sup>5</sup> На гетерогенном субстрате (эмульсии масло–вода), полученном на основе гомогената головного мозга лабораторных животных, исследована способность ингибировать  $\text{Fe}^{2+}$ /аскорбат-инициированное перекисное окисление липидов (ПОЛ). В тесте с дифенилпикрилгидразилом (DPPH) проведено исследование антирадикальной активности (АРА). В качестве соединения сравнения использовали 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (ВНТ), 4-бром-2-метоксифенол **55**.

<sup>5</sup> Исследование антиоксидантной активности выполнено в Институте биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.б.н. О.Г. Шевченко.



**VNT**



**55**

Наиболее высокая АРА в тесте с DPPH выявлена у бромфенолов **22**, **23** (степень ингибирования 95.0 и 95.8% соответственно) и терпенофенолов **30–32** (АРА 93.4–95.5%), содержащих помимо экранированного объемным терпеновым заместителем фенольного гидроксила еще одну функциональную группу в положениях С-4 или С-6. Указанные производные статистически значимо превосходили по активности ВНТ. Вместе с тем замена гидроксид- либо метокси- групп у соединений **30–32** на атом брома приводит к снижению АРА фенолов **13** и **15** (25.2 и 66.1%, соответственно).

На модели  $\text{Fe}^{2+}$ /аскорбат-инициированного ПОЛ, с использованием в качестве субстрата окисления липидов головного мозга животных, оценивали способность производных фенолов ингибировать накопление активных продуктов, способных взаимодействовать с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП). Установлено, что в концентрации 10 мкМ наибольшей активностью также отличались бромфенолы **22**, **23** (ТБК-АП = 5.5 и 5.9 нмоль/мл, соответственно) и соединения **30–32** (ТБК-АП = 5.3–5.8 нмоль/мл). При этом в контроле без тестируемых соединений ТБК-АП = 35.1 нмоль/мл, интактные образцы, в которых инициирование окисления не проводили, имели значение данного показателя равное 17.9 нмоль/мл.

Наименее активным ингибитором накопления вторичных продуктов ПОЛ в эмульсии масло: вода оказался бромфенол **55**, не содержащий в структуре терпенового заместителя (ТБК-АП = 30.6 нмоль/мл). Замена вицинального фенольного гидроксидила в соединении **31** на атом брома привела к снижению АРА производного **15**. Снижение на порядок концентрации соединений позволило установить зависимость структура–активность среди производных **22**, **23** и **30–32**. По порядку убывания ингибирующей активности они располагались следующим образом: **31**  $\approx$  **32** > **22** > **30** > **23**  $\approx$  ВНТ. Соединения **31**, **32**, **22** и **30** статистически значимо превосходили ВНТ. Для **31** и **32** можно отметить, что АРА практически не снижается при уменьшении концентрации образца в 10 раз и существенно превосходит активность изученных производных и препарат сравнения ВНТ (ТБК-АП = 6.0 и 56.4 нмоль/мл, соответственно).

Установлено, что за исключением 2,3-дибром-1,4-дигидрокси-6-изоборнилбензола **23**, синтезированные нами производные терпенофенолов не обладают эритротоксичностью. Для соединения **23** гемолиз интактных эритроцитов через 5 ч составил 28%, для остальных соединений этот показатель 5–12%.

О наличии АОА в клеточной модельной системе судили по способности соединений ингибировать окислительный гемолиз и тормозить окисление оксигемоглобина под воздействием  $\text{H}_2\text{O}_2$ . В условиях окислительного гемолиза статистически значимая АОА отмечена у всех исследованных фенольных производных, что следует из снижения интенсивности гибели клеток эритроцитов в их присутствии. Высокая активность, значимо превосходящая таковую у ВНТ, также отмечена у соединения **31** с двумя фенольными гидроксидилами и производного **32**, содержащего одну гидроксильную и две

метоксильные группы Производные терпенофенолов **14** и **16**, содержащие атом брома в *para*-положении и алкильный фрагмент в *орто*-положении относительно фенольной гидроксильной группы, проявили высокую АОА на модели окислительного гемолиза эритроцитов и представляют интерес для дальнейшего их изучения в качестве эффективных биоантиоксидантов.

Таким образом, с использованием различных тест-систем показано, что все исследованные в данной работе производные изоборнилфенолов обладают антиоксидантной активностью, существенно зависящей от структуры заместителя. Установлено, что в синтезе новых высокоактивных антиоксидантов – бромфенолов – следует руководствоваться стратегией сохранения уже имеющихся в ароматическом кольце гидроксильных и метоксильных групп, поскольку их замена атомом брома ведет к снижению активности производных во всех использованных тест системах.

## **4.2 Исследование бактерицидного и фунгицидного действия производных изоборнилфенолов**

Изучено ингибирующее действие впервые синтезированных бромпроизводных изоборнилфенолов **11**, **13**, **15** и терпенофенолов **31** и **3** на рост фитопатогенных бактерий *Erwinia rhapontici*, *P. cepacia*, *C. flaccumfaciens* G29г4, *Bacillus* sp. G29г3, *B. aryabhattai* G11г3, *Pedobacter agri*, *C. michiganensis* и грибов *Fusarium avenaceum*, *F. oxysporum*, *F. culmorum*, *F. proliferatum*, *Bipolaris sorokiniana*, *Alternaria* sp., *P. noderum* Н9 в условиях *in vitro*. Соединения сравнивали по степени активности и ширине спектра действия между собой и с коммерческими биоцидами «Амоксициллин» и «Профит Голд».<sup>6</sup>

Умеренной бактерицидной активностью среди растворимых в ацетоне терпенофенолов характеризовались фенолы 4-бром-2-изоборнилфенол **11** и 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензол **31**. Оба соединения имели спектр действия против 4 тест-культур, включая как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Высокой степенью активности и умеренным (4 тест-культуры) спектром действия в отношении фитопатогенов отличался растворимый в ДМСО 2-изоборнил-4-метилфенол **3**, при этом как растворитель сам ДМСО, в отличие от ацетона, не оказывал ингибирующего действия на рост бактерий. По сравнению с коммерческим антибиотиком – «Амоксициллином» (препаратом сравнения), терпенофенол **3** проявил достоверно более высокую, а соединения **11** и **31** – сопоставимую с ним степень бактерицидной активности.

Высокой степенью фунгицидной активности и широким спектром действия на тест-культуры фитопатогенных грибов отличались растворимые в ацетоне терпенофенолы **11** и **31**. Спектр действия **11** был несколько шире (7 тест-культур), чем у **31** (6 тест-культур), однако активность ингибирующего действия **31** в отношении грибов *Parastagonospora noderum*, *F. oxysporum* и *F. proliferatum* была достоверно выше, чем у **11**. Фунгицидное действие 2,4-дибром-6-изоборнилфенола **13** и 2-бром-6-изоборнил-4-метилфенола **15** ограничивалось слабым ингибированием роста только одной тест-культуры –

---

<sup>6</sup> Работа выполнена на базе ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока под руководством д.б.н. И.Г. Широких

*F. proliferatum*. Незначительно уступал им по спектру ингибирования роста грибов 2-изоборнил-4-метилфенол **3**.

Сравнение с коммерческим фунгицидом «Профит Голд» показало, что исследуемые соединения подавляют рост фитопатогенных грибов в концентрации (100 мкг/мл), на порядок меньшей, чем рекомендуемая производителем «Профит Голд» концентрация – 1000 мкг/мл. Кроме того, спектр фитопатогенных грибов, чувствительных к терпенофенолам **11**, **31**, **3** гораздо шире (5–7 тест-культур), чем у коммерческого фунгицида (2 тест-культуры). Среди выявленных соединений три терпенофенола (**11**, **31**, **3**), растворимых в ацетоне и ДМСО, сочетали высокую противогрибковую активность с бактерицидным действием.

## ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые бромпроизводные фенола, 2-метил-, 4-метил-, 4-*трет*-бутилфенолов, 1,2-, 1,3- и 1,4-дигидроксibenзолов и 1-нафтола, содержащие изоборнильный и борнильный фрагмент (**1–10**). Показаны оптимальные условия синтеза, позволяющие получать индивидуальные соединения с выходами 78–99%. Установлено, что эффективными бромлирующими агентами терпенофенолов являются молекулярный бром и *N*-бромсукцинимид, а селективность процесса зависит от мольного соотношения реагентов.

2. Впервые синтезированы 1,2-дигидрокси-3-изоборнил-5-метилбензол **31** и 1,2,4-тригидрокси-6-изоборнилбензол **33** с использованием эффективного метода, основанного на промежуточном получении метоксифенолов из бромфенолов.

3. При изучении каталитического алкилирования резорцина и пирокатехина  $\beta$ -пиненом было установлено, что состав продуктов реакции зависит от мольного соотношения исходных реагентов, температуры реакционной смеси и типа катализатора. Выявлено, что алкилирование резорцина или пирокатехина в присутствии  $(\text{PhO})_3\text{Al}$  в условиях избытка  $\beta$ -пинена проходит с преимущественным образованием диэфиров с борнильным строением **38b** и **44b** терпенового заместителя, а при недостатке  $\beta$ -пинена происходит образование диэфиров хроманового типа **41**, **42** и **47**, **48**.

Алкилирование резорцина и пирокатехина  $\beta$ -пиненом в присутствии гетерогенных катализаторов  $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$  или  $\text{HPWO}/\text{TiO}_2$  идет с небольшой конверсией (порядка 50%), преимущественным образованием эфиров хроманового типа и продуктов *C*-алкилирования с *para*-ментеновой структурой терпенового заместителя.

4. Синтезированы новые биарильные терпенофенолы **49–54**. Установлено, что в условиях металлокомплексного катализа (реакция Сузуки-Мияуры) кросс-сочетание бромизоборнилфенолов с фенил- или нафтилбороновыми кислотами приводит к образованию арилпроизводных терпенофенолов с удовлетворительными выходами (63–80%).

5. Оценка антиоксидантной активности полученных производных изоборнилфенолов на моделях *in vitro* позволила выявить соединения-лидеры и определить перспективы исследований. Наибольшая антирадикальная активность в тесте с DPPH и антиоксидантная активность на модели

Fe<sup>2+</sup>/аскорбат-инициированного перекисного окисления липидов головного мозга животных установлена для 2-бром- и 2,3-дибром-1,4-дигидрокси-6-изоборнилбензолов (**22** и **23**), а также для 2-изоборнил-4-метил-6-метокси-фенола **30**, 1,2-дигидрокси-4-метил-6-изоборнилбензола **31**, 2-изоборнил-4,6-диметоксифенола **32**. Галогенпроизводные 4-бром-2-изоборнил-6-метилфенол **14** и 4-бром-2,6-диизоборнилфенол **16** проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов.

6. Выявлено, что 4-бром-2-изоборнилфенол **11**, 1,2-дигидрокси-3-изоборнил-5-метилбензол **31** и 2-изоборнил-4-метилфенол **3** обладают одновременно статистически значимым бактерицидным и фунгицидным действием высокой степени активности.

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

##### *Статьи в рецензируемых научных изданиях:*

1. Шумова О.А., Чукичева И.Ю., **Колегова Т.А.**, Кучин А.В. Алкилирование фенолов β-пиненом с использованием фенолята и изопропилата алюминия. Часть 4. Алкилирование резорцина β-пиненом в присутствии алюминийсодержащих катализаторов // Бутлеровские сообщения. 2015. Т. 42, № 4. С. 81–85 [О.А. Shumova, I.Yu. Chukicheva, **T.A. Kolegova**, A.V. Kutchin. Alkylation of phenols by β-pinene using phenolate and aluminum isopropylate. Part 4. Alkylation of resorcinol by β-pinene at the presence of aluminum-containing catalysts // Butlerov Commun. 2015. Vol. 42. No. 4. P. 81–85].
2. **Колегова Т.А.**, Чукичева И.Ю. Синтез 1,2,4-тригидрокси-6-изоборнилбензола на основе дибромзамещенного изоборнилфенола // Бутлеровские сообщения. 2022. Т. 71, № 8. С. 16–21 [**Kolegova T.A.**, Chukicheva I.Yu. Synthesis of 1,2,4-trihydroxy-6-isobornylbenzene based on dibromo-substituted isobornylphenol // Butlerov Commun. 2022. Vol. 71. No. 8. P. 16–21]. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-8-16.
3. **Колегова Т.А.**, Чукичева И.Ю., Шевченко О.Г., Кучин А.В. Синтез и свойства новых бромпроизводных изоборнилфенолов // Журнал общей химии. 2023. Т. 93, № 8. С. 1190–1205. DOI: 10.31857/S0044460X2308005X [**T.A. Kolegova**, I.Yu. Chukicheva, O.G. Shevchenko, A.V. Kutchin. Synthesis and Some Properties of New Bromo Derivatives of Isobornylphenols // Russian Journal of General Chemistry. 2023. Vol. 93. No. 8. P. 1966–1979. DOI: 10.1134/S1070363223080054].
4. **Колегова Т.А.**, Гурьева Я.А., Чукичева И.Ю., Залевская О.А., Кучин А.В. Синтез новых арильных производных изоборнилфенолов в условиях реакции Сузуки // Изв. АН. Сер. хим. 2024. Т. 73, № 12. С. 3586–3592. DOI: 10.1007/s11172-024-4469-2.

##### *Материалы конференций:*

1. **Колегова Т.А.**, Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Эффективный способ получения 1,2-диокси-3-изоборнил-5-метилбензола // В кн. Химия, экология и рациональное природопользование. Материалы Международной научно-практической конференции. ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет». – АЛЕФ, 2021. С. 58–61. ISBN: 978-5-00128-865-7.
2. **Колегова Т.А.**, Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Синтез ди- и триоксипроизводных изоборнилбензола // IV Всероссийская (XIX) молодежная научная школа-конференция «Молодежь и наука на Севере – 2022». – Сыктывкар, 2022. Тезисы докладов. Т. 1. С. 64. DOI 10.19110/89606-042.
3. **Колегова Т.А.**, Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. Синтез новых бромпроизводных изоборнилфенолов // XII Всероссийская научная конференция с международным участием и школой молодых ученых «Химия и технология

растительных веществ». – Киров, 2022. Тезисы докладов. С. 92. ISBN 978–5–498–00919–3 DOI: 10.19110/00919-045

4. **Колегова Т.А.**, Чукичева И.Ю. Оптимизация методики синтеза бромпроизводных изоборнилфенолов // Человек и окружающая среда [Электронный ресурс] : XI Всероссийская молодежная научная конференция : сборник докладов. – Сыктывкар. Изд-во СГУ им. Питирима Сорокина, 2023. С. 76–79.

5. **Колегова Т.А.**, Шумова О.А., Чукичева И.Ю. Синтез и свойства новых производных терпенофенолов // XXVII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием). – Нижний Новгород. Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2024. Тезисы докладов. С. 127. ISBN 978-5-91326-881-5.

6. **Колегова Т.А.**, Гурьева Я.А., Чукичева И.Ю. Синтез новых арильных производных изоборнилфенолов по реакции Сузуки // XIII Международная научная конференция «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2024. Тезисы докладов. С. 94. ISBN 978–5–498–01074–8. DOI: 10.19110/978-5-498-01074-8.

7. **Колегова Т.А.**, Гурьева Я.А., Чукичева И.Ю., Залевская О.А. Синтез новых арилпроизводных изоборнилфенолов // VIII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященная 300-летию Российской академии наук. – Пермь, 2024. Тезисы докладов. С. 132.

8. **Тюрнина (Колегова) Т.А.**, Попова С.А., Шумова О.А., Чукичева И.Ю. Алкилирование гидрохинона и пирокатехина  $\beta$ -пиненом с использованием кислотных гетерогенных катализаторов // IV Всероссийская молодежная научная конференция «Химия и технология новых веществ и материалов». – Сыктывкар, 2014. С. 136.

9. Шумова О.А., **Тюрнина (Колегова) Т.А.** Алкилирование резорцина  $\beta$ -пиненом с использованием фенолята алюминия // II Всероссийская молодежная научная конференция «Молодежь и наука на Севере». – Сыктывкар, 2013. Тезисы докладов. С. 69.

10. Шумова О.А., **Тюрнина (Колегова) Т.А.** Алкилирование резорцина  $\beta$ -пиненом с использованием алюминийсодержащих катализаторов // VIII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». – Калининград, 2013. Тезисы докладов. С. 258.

*Автор выражает искреннюю благодарность Е.Н. Зайнуллиной, И.М. Кузиванову, Е.У. Ипатовой и П.С. Некрасовой за регистрацию ЯМР, ИК и масс-спектров, к.б.н. О.Г. Шевченко и д.б.н. И.Г. Широких за исследования биологической активности полученных соединений. Особую благодарность и признательность автор выражает научному руководителю д.х.н. И.Ю. Чукичевой за бесценные советы, поддержку, за неоценимый вклад, внесенный в данную работу и к.х.н. О.А. Залевской – за рецензирование и всегда полезные советы, а также всем сотрудникам лаборатории органического синтеза и химии природных соединений.*