

УДК 547.596.2+547.599.4/.6

НЕКАТАЛИТИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ МЕЕРВЕЙНА— ПОННДОРФА—ВЕРЛЕЯ—ОППЕНАУЭРА МОНОТЕРПЕНОИДОВ В СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДАХ

©2018 г. ^{1,2}А.А. Филиппов*, ^{1,2}А.М. Чибiryев

¹Институт катализа им. Г.К. Борескова, Новосибирск, Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, Россия

*philiippov@catalysis.ru

Поступила в редакцию 11.09.2018 г.

На примере циклических монотерпеновых кетонов и спиртов (ментон, камфора, ментол и борнеол) изучена некаталитическая реакция Meerweina—Понндорфа—Верлея—Оппенауэра в сверхкритических условиях. Показано, что в сверхкритическом изопропаноле кетоны могут быть восстановлены с высокой селективностью (89—98 %) без использования какого-либо катализатора или основания. При этом конверсия ментона составила 63 % при 350 °C, а камфоры — 11 % при 300 °C за 5 ч реакции. Конверсия в обратной реакции «дегидрирования» ментола и борнеола в СК-акетоне достигает 34 % и 22 %, соответственно, при селективности 95 % и 88 %. Основной побочной реакцией во всех случаях является термическая дегидратация.

Ключевые слова: сверхкритические флюиды, монотерпеновые кетоны, монотерпеновые спирты, реакция переноса водорода.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе накопления разнообразной информации о поведении алифатических спиртов в сверхкритическом состоянии (далее — СК-спирты) растет понимание того, что их следует рассматривать как перспективную и достаточно уникальную реакционную среду для создания новых химических технологий и процессов, включая синтез, модификацию, очистку или микронизацию фармацевтических субстанций. Такое представление базируется на детально исследованных особенностях химических и физико-химических свойств СК-спиртов. Говоря о них, часто отмечают их высокоселективные алкилирующие свойства [1—3], а также нетривиальную восстановительную способность в виде высокой водородно-донорной активности даже в некаталитических условиях. Последние из указанных превращений хорошо изучены на примере восстановления кетонов до соответствующих спиртов, которое обычно протекает при температурах выше 300 °C [4—9]. К сожалению, границы применимости этого метода восстановления к кетонам с пониженной реакционной способностью остаются практически не исследованными, а реакционные условия для успешной реализации требуют детальной проработки.

К кетонам с пониженной реакционной способностью относятся ментон и камфора — наиболее распространенные монотерпеновые карбонильные соединения растительного происхождения. Их химическим восстановлением или гидри-

рованием получают монотерпеновые спирты ментол и борнеол, соответственно, которые вместе со своими кетонами-предшественниками являются ценнейшими полупродуктами фармацевтической промышленности, поскольку обладают очень широким спектром биологической активности. В частности, для всех этих монотерпеноидов описаны антиоксидантная [10], антихолинэстеразная [11], противогрибковая [12], антибактериальная [10] и педикулицидная [11] виды активности, а также множество других фармакологических свойств, ярко выраженных не у всех из указанных соединений.

Недостаточный объем растительной сырьевой базы для удовлетворения постоянно возрастающих потребностей фармацевтической, пищевой, парфюмерной и других видов промышленности в ментоле и борнеоле порождает повышенный потребительский запрос на создание новых химических способов их получения, например через нетрадиционные методы восстановления ментона и камфоры. Одним из таких методом может стать реакция переноса водорода, реализуемая в СК-спиртах. В рамках решения этой синтетической препаративной задачи изучены некатализитические взаимопревращения ментон—ментол и камфора—борнеол в СК-условиях. Для восстановления кетонов (ментона и камфоры) по реакции Meerweina—Понндорфа—Верлея (частный случай реакции переноса водорода) в качестве донора водорода (восстановитель и растворитель одновременно) был использован изопропанол, а окисление ментола и борнеола по реакции Оппенауэра было проведено в ацетоне (акцептор водорода и растворитель одновременно).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реагенты и растворители без дополнительной очистки или перегонки: ацетон (>99,5 % Sigma—Aldrich, $T_{kp}=235,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_{kp}=46,3$ атм, $\rho_{kp}=0,273$ г/мл), изопропанол ($\geq 99,7\%$, FCC, Aldrich, $T_{kp}=235,1\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_{kp}=48,4$ атм, $\rho_{kp}=0,271$ г/мл), сульфолан (99 %, Aldrich), L-ментон ($2S,5R$ - $(-)$ -ментон, AlfaAesar), ($1R,2S,5R$)- $(-)$ -ментол ($\geq 99\%$, Sigma—Aldrich), (+)-камфора ($\geq 97\%$, natural, Fluka), ($1S$)- $(-)$ -борнеол ($\geq 99\%$, Sigma—Aldrich).

Все реакции проводили в реакторе автоклавного типа, оснащенном механической мешалкой с магнитным приводом и системой отбора проб. Анализ продуктов выполняли методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Подробное описание схемы реакционной установки и технических условий проведения анализа приведены в [13].

Исходный реакционный раствор готовили из трех компонентов — растворителя (123—127 мл), субстрата (0,50 г — для ментона и ментола, 1,00 г — для борнеола и камфоры) и сульфолана (0,25 г, внутренний стандарт). Количество были подобраны таким образом, чтобы плотность реакционного раствора и давление внутри реактора превышали критические параметры для выбранного растворителя. Основные реакционные условия приведены в таблице.

Таблица
Условия проведения эксперимента

Субстрат	Растворитель	$T, \text{ }^{\circ}\text{C}$	$P, \text{ атм}$
Ментон	Изопропанол	350	210—212
Камфора	Изопропанол	300	98—102
Ментол	Ацетон	350	115—117
Борнеол	Ацетон	300	92—94

Время реакции составляло 5 ч после выхода реактора на заданный температурный режим. Скорость перемешивания (600 об/мин) при выходе на режим оставалась постоянной. Отбор проб производился каждый час.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что на скорость реакции переноса водорода влияют стерические и электронные факторы исходной молекулы [14]. Наличие объемных донорных заместителей в непосредственной близости от вступающей в реакцию кислородсодержащей функциональной группы ($\text{C}=\text{O}$ или $\text{C}-\text{OH}$) исходных молекул приводит к образованию напряженного переходного состояния (с большой энергией активации) и осложняет перенос водорода (рис. 1). Указанные факторы, снижающие реакционную способность, характерны для всех выбранных монотерпеноидов.

Одним из возможных путей повышения скорости реакции является ее проведение при более высокой температуре, например в растворителе, находящемся в СК-состоянии. Учитывая достоинства СКФ-реакционных сред, такой подход представляется более перспективным и экологичным (не используются катализаторы и/или сильные основания/щелочи) для реализации в промышленности, особенно для субстратов, высокочувствительных к присутствию оснований.

Поскольку реакция Меервейна—Понндорфа—Верлея—Оппенауэра является обратимой, проведен поиск таких СК-условий, при которых возможны некаталитические взаимопревращения ментон \rightarrow ментол и ментол \rightarrow ментон, а также аналогичные взаимопревращения камфора \rightarrow борнеол. При этом особое внимание уделяли побочным реакциям, вклад которых был бы минимален.

Так, например, в реакции ментона с изопропанолом при 350°C за 5 ч удалось добиться наибольшей среди всех выбранных монотерпеноидов конверсии — 63 % при селективности 98 % (см. рис. 2).

При тех же самых реакционных условиях обратный процесс «дегидрирования» ментола в ментон, осуществленный в СК-акетоне, происходил заметно медленнее: конверсия ментола составила только 34 % при селективности 88 %. По форме кинетических кривых видно, что практически во всех представленных случаях при увеличении времени реакции можно достигнуть больших значений конверсии. Основным побочным продуктом реакции с ментолом являлся *p*-ментен-3 (9 %, рис. 3), образующийся в результате термической дегидратации исходного субстрата, которая ранее уже была описана для спиртов в СК-условиях [15]:

Следует отметить, что в реакции ментона с изопропанолом образование *p*-ментена-3 практически не наблюдалось. По-видимому, причина не только в различающихся сольватирующих свойствах СК-изопропанола и СК-акетона, но и в более низкой концентрации образующегося ментола, влияющей на скорость его дегидратации. Важно, что в процессе исследования была показана принципиальная возможность некаталитической реакции переноса водорода на примере мен-

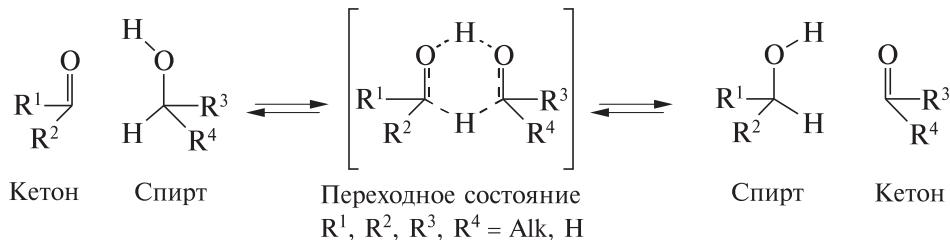


Рис. 1. Образование переходного состояния

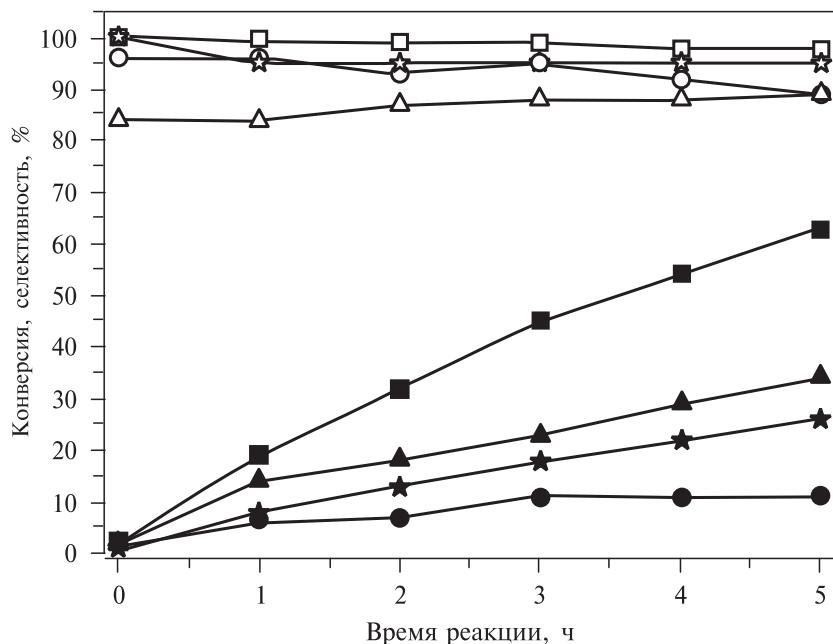


Рис. 2. Кинетические данные реакций монотерпеноидов — закрашенные символы соответствуют конверсии, пустые — селективности:
—■—, —□— — ментон; —●—, —○— — камфора; —▲—, —△— — ментол; —★—, —☆— — борнеол

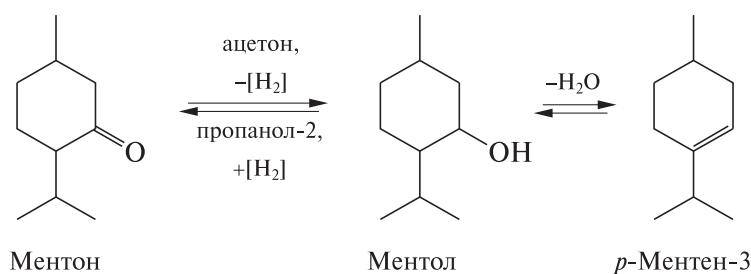


Рис. 3. Превращения ментона и ментола

тона и ментола — соединений с пониженной реакционной способностью. Для подтверждения перспективности использования СКФ-сред в некаталитической реакции Meerwein — Понндорфа — Верлея — Оппенауэра на примере субстратов с низкой реакционной способностью было проведено тестирование в данной реакции структурно-родственных камфоры и борнеола.

Повышенное (по сравнению с производными *p*-ментана) стерическое напряжение бициклической системы борнеола и камфоры вызвало необходимость снижения температуры реакции до 300 °C во избежание процессов дегидратации и скелетной перегруппировки [16] этих субстратов. Поскольку понижение температуры неизбежно приводит к уменьшению скорости реакции, для компенсации влияния этого фактора концентрация исходных субстратов была увеличена в два раза.

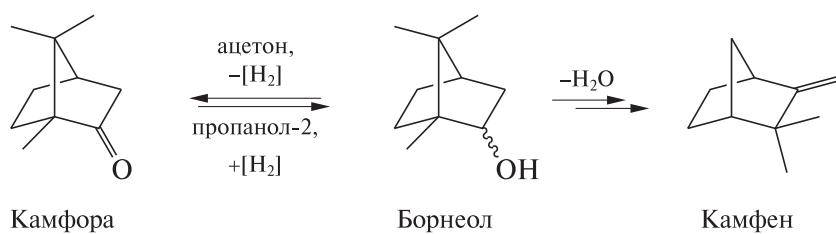


Рис. 4. Превращения камфоры и борнеола

В модифицированных реакционных условиях только 11 % исходной камфоры подвергалось превращению с селективностью по борнеолу 89 %. При этом единственным побочным продуктом реакции оказался камfen — продукт дегидратации и скелетной перегруппировки борнеола (рис. 4).

При проведении обратной реакции «дегидрирования» борнеола в СК-ацетоне конверсия субстрата была больше, чем для прямой реакции, и составила уже 22 % при селективности 95 %. Отметим, что в паре ментон — ментол прямая реакция (восстановление ментона) происходила быстрее обратной. Единственным побочным продуктом превращения борнеола в СК-ацетоне также являлся бициклический алкан камfen, но его количество оказалось значительно меньше ожидаемого. Помимо дегидратации борнеола, образование этого алкена может происходить непосредственно из камфоры [16], но данный факт требует более детального изучения и подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере циклических соединений монотерпенового ряда было показано, что в сверхкритических условиях возможно некаталитическое превращение кетонов в спирты и наоборот. Камфора, борнеол и ментол продемонстрировали более низкую реакционную способность по сравнению с ментоном, конверсия которого достигала 63 %. Селективность во всех реакциях была довольно высокой и варьировалась в пределах 88–98 %. Основной побочной реакцией являлась дегидратация спирта, сопровождавшая в случае камфоры и борнеола скелетной перегруппировкой. Таким образом, была продемонстрирована применимость СКФ-сред в качестве приемлемых реакционных условий для реализации реакции переноса водорода на примере субстратов с пониженной реакционной способностью. Важно, что в этих условиях реакция успешно протекает в отсутствие каких-либо катализаторов и/или оснований.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН ИК СО РАН (проект № 0303-2016-0001). А.А. Филиппов благодарит также Российский фонд фундаментальных исследований за финансовую поддержку (проект № 18-33-00659 мол_а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Horikawa Y., Uchino Y., Sako T. Chem. Lett. 2003. No. 32. P. 232.
2. Nakagawa T., Ozaki H., Kamitanaka T., Takagi H., Matsuda T., Kitamura T., Harada J. Supercrit. Fluids. 2003. No. 27. P. 255.

3. Takebayashi Y., Morita Y., Sakai H., Abe M., Yoda S., Furuya T., Sugeta T., Otake K. *Chem. Commun.* 2005. P. 3965.
4. Kamitanaka T., Matsuda T., Harada T. *Tetrahedron*. 2007. No. 63. P. 1429.
5. Gubin S.P., Men'shov V.I., Kirilets V.M., Plopskii E.Y., Tegai F. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* 1983. No. 32. P. 2547.
6. Kamitanaka T., Matsuda T., Harada T. *Tetrahedron Lett.* 2003. No. 44. P. 4551.
7. Sominsky L., Rozental E., Gottlieb H., Gedanken A., Hoz, S. *J. Org. Chem.* 2004. No. 69. P. 1492.
8. Daimon A., Kamitanaka T., Kishida N., Matsuda T., Harada T. *J. Supercrit. Fluids*. No. 37. P. 215.
9. Kamitanaka T., Ono Y., Morishima H., Hikida T., Matsuda T., Harada T. *J. Supercrit. Fluids*. 2009. No. 49. P. 221.
10. Mkaddem M., Bouajila J., Ennajar M., Lebrihi A., Mathieu F., Romdhane M. *J. Food Sci.* 2009. No. 74. P. 358.
11. Picollo M.I., Toloza A.C., Mougabure Cueto G., Zygadlo J., Zerba E. *Fitoterapia*. 2008. No. 79. P. 271.
12. Kordali S., Kotan R., Cakir A. *Allelopath. J.* 2007. No. 19. P. 373.
13. Philippov A.A., Chibiryayev A.M. *Catal. Ind.* 2018. No. 10. P. 210.
14. Kamitanaka T., Matsuda T., Harada T. *Tetrahedron*. 2007. No. 63. P. 1429.
15. Ikushima Y., Sato M. *Chem. Eng. Sci.* 2004. No. 59. P. 4895.
16. Kovalev V., Shokova E., Chertkov V., Tafeenko V. *European J. Org. Chem.* 2016. P. 1508.

NON-CATALYTIC MEERWEIN—PONNDORF—VERLEY—OPPENAUER TYPE REACTION OF MONOTERPENOIDS IN SUPERCRITICAL FLUIDS

^{1,2}A.A. Philippov, ^{1,2}A.M. Chibiryayev

¹ *Boreskov Institute of Catalysis, Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russia*

² *Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia*

Catalyst-free Meerwein—Ponndorf—Verley—Oppenauer reaction was studied for cyclic monoterpenic ketones and alcohols (menthone, camphor, menthol and borneol) under supercritical conditions. It is shown that ketones can be reduced in supercritical isopropanol with high selectivity (89–98 %) under catalyst- and base-free conditions. Conversion of menthone and camphor achieves 63 % (at 350 °C) and 11 % (at 300 °C), correspondingly, for 5 hours. In reversed «dehydrogenation» of menthol and borneol in sc-acetone, conversion reaches 34 % and 22 %, respectively, while selectivity is 95 % and 88 %. In all cases the main side reaction was the thermal dehydration of alcohols.

Keywords: supercritical fluids, monoterpenic ketones, monoterpenic alcohols, hydrogen transfer reaction