

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 544.478.1 + 547.728

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-426-430>

Поступило в редакцию 07.04.2020

Received 07.04.2020

**А. Ю. Сидоренко¹, академик В. Е. Агабеков¹, К. П. Волчо²,
член-корреспондент Н. Ф. Салахутдинов², Д. Ю. Мурзин³**

¹*Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь*

²*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация*

³*Университет Або Академи, Турку, Финляндия*

ПОЛУЧЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ ИЗОБЕНЗОФУРАНОВ НА ОСНОВЕ 3-КАРЕНА В ПРИСУТСТВИИ ГАЛЛУАЗИТОВЫХ НАНОКАТАЛИЗАТОРОВ

Аннотация. Исследовано взаимодействие содержащих 2-карен продуктов изомеризации 3-карена с 4-метоксибензальдегидом в присутствии обработанных 5,0 % HCl галлуазитовых нанотрубок. Основными продуктами реакции являются хиральные производные изобензофурана. Селективность по этим соединениям (71,4 %) сопоставима с таковой при использовании труднодоступного индивидуального 2-карена. Показана возможность использования галлуазитовых нанокатализаторов для селективного получения изобензофурановых соединений на основе продуктов изомеризации 3-карена (компонента живичного скипидара) без предварительного разделения смеси.

Ключевые слова: 3-карен, галлуазитовые нанотрубки, 2-карен, изобензофураны

Для цитирования: Получение хиральных изобензофуранов на основе 3-карена в присутствии галлуазитовых нанокатализаторов / А. Ю. Сидоренко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2020. – Т. 64, № 4. – С. 426–430. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-426-430>

**Alexander Yu. Sidorenko¹, Academician Vladimir E. Agabekov¹, Konstantin P. Volcho²,
Corresponding Member Nariman F. Salakhutdinov, Dmitry Yu. Murzin³**

¹*Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, Russian Federation*

³*Åbo Akademi University, Turku/Åbo, Finland*

PREPARATION OF CHIRAL IZOBENZOFURANES BASED ON 3-CARENE IN THE PRESENCE OF HALLOYSITE NANOCATALYSTS

Abstract. The reaction of a 2-carene containing mixture, obtained by 3-carene isomerization, with 4-methoxybenzaldehyde in the presence of halloysite nanotubes treated with 5.0 % HCl was studied. The main reaction products are the chiral derivatives of isobenzofuran. Selectivity to these compounds (71.4 %) is comparable to that when only 2-carene is used as a reactant. Thus, the possibility is shown how to use halloysite nanocatalysts for selective production of isobenzofuran compounds based on 3-carene isomerization products (major component of turpentine) without preliminary mixture separation.

Keywords: 3-carene, halloysite nanotubes, 2-carene, isobenzofurans

For citation: Sidorenko A. Yu., Agabekov V. E., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Murzin D. Yu. Preparation of chiral isobenzofuranes based on 3-carene in the presence of halloysite nanocatalysts. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 4, pp. 426–430 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-426-430>

Введение. Один из принципов «зеленой» химии включает использование возобновляемого природного сырья для получения химических продуктов [1–4]. Например, из (+)-карвона были синтезированы аналоги природного соединения «Sclerophytin A», которые обладали противораковой активностью [2]. Конденсация терпенового углеводорода 2-карена **1** с альдегидами (рис. 1) в присутствии монтмориллонитовых глин приводит к образованию изобензофурановых соединений **3** в виде двух диастереомеров [5]. Известно, что многие производные изобензофурана (ИБФ) обладают противораковым, тромболитическим, антидепрессантным и другим действием [2–5]. Так, ИБФ, полученные при взаимодействии **1** с ванилином, обладают высокой нейропро-

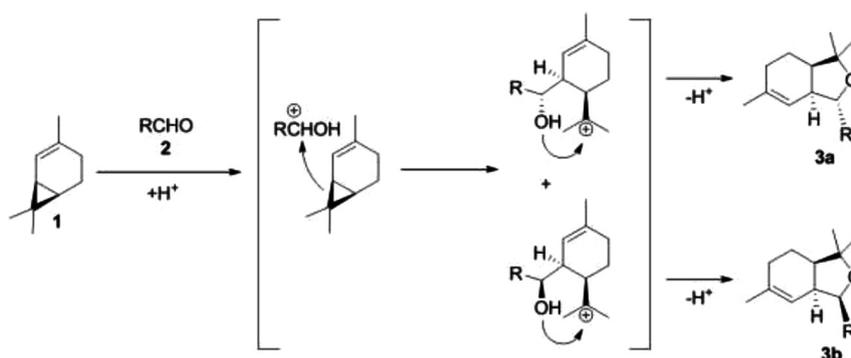


Рис. 1. Схема образования производных изобензофурана в реакции 2-карена с альдегидами

Fig. 1. Scheme of formation of isobenzofuran derivatives in the 2-carene reaction with aldehydes

текторной активностью на модели болезни Паркинсона *in vivo* [6]. Ввиду того, что 2-карен **1** является труднодоступным соединением, ранее нами был разработан метод каталитического синтеза изобензофуранов из 3-карена через его изомеризацию в **1** на кислотных глинах без предварительного разделения реакционной смеси [7].

Галлуазит является природным алюмосиликатом слоистого строения, который морфологически представляет собой наноразмерные многослойные трубки [8]. Недавно нами было показано [9; 10], что кислотно-модифицированные галлуазитовые нанотрубки (ГНТ) являются высоко-селективными катализаторами синтеза биоактивных хромоновых соединений на основе терпеноида (–)-изопулегола. Исходя из этого, изучение возможности применения ГНТ в качестве катализаторов для синтеза ИБФ является весьма перспективным. В настоящей работе для получения изобензофурановых соединений использовали 2-карен содержащую смесь продуктов изомеризации 3-карена и анисовый альдегид. Отметим, что изомеризация 3-карена и состав разнообразных образующихся продуктов в присутствии глин Беларуси и Монголии (иллит, монтмориллонит, глауконит) были детально изучены в [11; 12].

Материалы и методы исследования. Изомеризацию 3-карена осуществляли согласно ранее разработанной методике в присутствии коммерческого монтмориллонита К-30 (Германия) как катализатора [7]. Содержание 2-карена в изомеризате за 30 мин при температуре 140 °С составило 13,2 мас. %. Также в реакционной смеси присутствовали (мас. %): ментадиены (21,4), ментены (3,0), цимолы (3,8) и непрореагировавший 3-карен (55,8).

Исходным материалом для приготовления катализатора являлся галлуазит месторождения Dragon Mine (США). Кислотную обработку ГНТ осуществляли по следующей методике. В трехгорлую колбу вносили 7,0 г галлуазита и приливали 35,0 мл 5,0 %-ного водного раствора соляной кислоты. Содержимое нагревали до 90 °С и перемешивали (300 об/мин) при этой температуре в течение 3 ч. Затем галлуазит промывали методом декантации до отсутствия в промывных водах ионов Cl^- и фильтровали. Твердую фазу сушили при 105 °С до постоянной массы, растирали и выдерживали не менее 72 ч. Для всех исследований использовали фракцию катализаторов менее 100 мкм, что позволяет избежать торможения реакции за счет внутренней диффузии. При записи изображений модифицированного галлуазита использовался сканирующий электронный микроскоп Zeiss Leo 1530.

Для получения изобензофурановых соединений в колбу вносили 0,76 г изомеризата 3-карена, который содержал 0,1 г 2-карена, добавляли эквивалентное (0,1 г) количество анисового альдегида и осушенный циклогексан в качестве растворителя. Общий объем смеси составлял 5,0 мл. После нагрева до 50 °С добавляли 1,0 г галлуазитового катализатора и перемешивали при этой температуре, используя механическую мешалку (600 об/мин).

Продукты реакции анализировали на газовом хроматографе ХРОМОС ГХ-1000 с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой Zebtron ZB-5 (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм). Температура испарителя – 250 °С, детектора – 280 °С, программируемый режим нагрева колонки

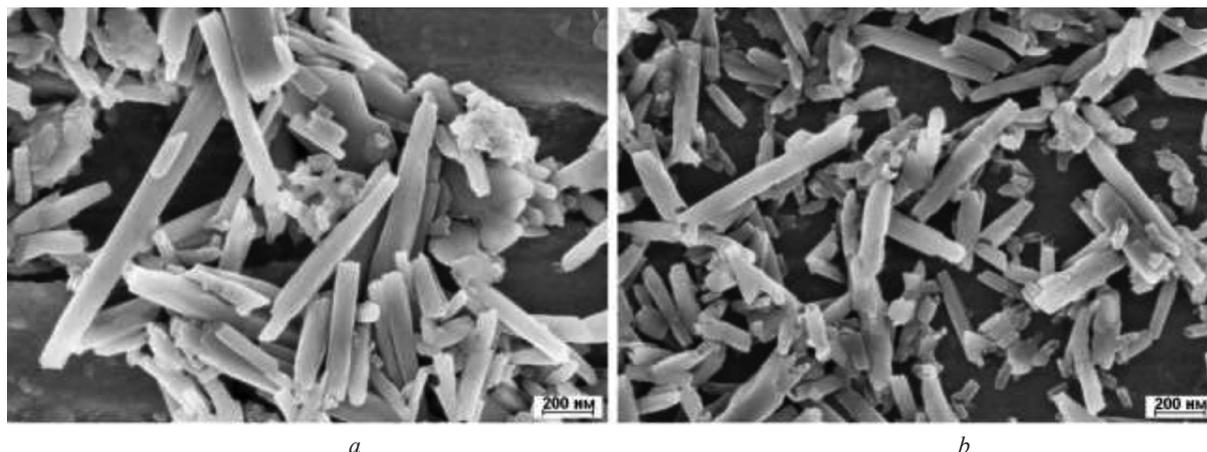


Рис. 2. Изображения СЭМ исходного (а) и обработанного 5,0 % HCl (b) галлуазита

Fig. 2. SEM images of initial (a) and treated 5.0 % HCl (b) halloysite

от 50 до 280 °С со скоростью 15 °С/мин, изотермический режим при 280 °С, общее время анализа 25 мин. Количество образующихся ИБФ определяли методом внутреннего стандарта (тридекан). Необходимые для проведения анализа образцы изобензофуранов **3a** и **3b** были синтезированы в Новосибирском институте органической химии СО РАН, их ¹H и ¹³C ЯМР спектры совпадали с литературными данными [5].

Результаты и их обсуждение. На изображениях сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) обработанного 5,0 %-ной HCl галлуазита наблюдаются характерные наноразмерные трубки, которые морфологически не отличаются от исходного материала (рис. 2). Таким образом, воздействие соляной кислоты не приводит к деструкции ГНТ. При этом кислотность галлуазита в результате обработки увеличивается от 34,0 до 45,0 мкмоль/г [9].

При использовании изомеризата 3-карена для реакции с анисовым альдегидом в присутствии кислотного-модифицированного галлуазита общая селективность по изобензофуранам **3** при конверсии 2-карена 50,0 % составляла 71,4 % (таблица), что значительно выше таковой (59,0 %) на коммерческом монтмориллоните K-10 [7]. Более высокий выход ИБФ при использовании ГНТ можно объяснить отсутствием побочных реакций изомеризации и конденсации соединения **1**.

Селективность реакции 2-карена (при конверсии 50,0 %) с анисовым альдегидом в присутствии галлуазита

Selectivity of the 2-carene reaction (at conversion of 50.0 %) with anisaldehyde in the presence of halloysite

Исходное сырье Raw materia	W_{σ} , кмоль/(г·мин)	Время реакции, ч Reaction time, hr	Селективность по продуктам, мол. % Product selectivity, mol. %			
			3	3a	3b	3a/3b
Изомеризат 3-карена*	2,1	7,0	71,4	37,0	34,7	1,1
2-карен*	8,6	1,5	74,7	51,3	23,4	2,2
2-карен* + 3-карен	7,8	1,5	71,5	44,9	26,6	1,7
3-карен	Реакция не наблюдалась					

Пр и м е ч а н и е. * – количество 2-карена было одинаковым (0,1 г).

N o t e. * – the amount of 2-carene was the same (0.1 g).

В случае применения 2-карена, а также специально приготовленной смеси 2-карена (0,1 г) и 3-карена (0,15 г), селективность по соединениям **3** практически не менялась, в то время как 3-карен в присутствии ГНТ не расходовался (таблица). Необходимо отметить и отсутствие изомеризационных превращений индивидуального 2-карена на галлуазите. Таким образом, в присутствии галлуазитовых нанокатализаторов протекает селективная конденсация 2-карена с анисовым альдегидом в изобензофурановые соединения.

Отметим, что при использовании 2-карена, либо смеси каренов преимущественно образовывался изомер **3a**, тогда как в случае 2-карен содержащего изомеризата соотношение изомеров **3a/3b** было практически одинаковым (1,1 : 1). При этом значительно уменьшалась и начальная скорость реакции (таблица). Не исключено, что содержащиеся в исходной смеси продукты изомеризации 3-карена (ментадиены, ментены, цимолы) могут выступать как ингибиторы конденсации за счет взаимодействия с каталитически активными центрами на поверхности галлуазита, в первую очередь с теми, которые катализируют образование изомера **3a**.

Закключение. Основными продуктами взаимодействия 2-карен содержащего изомеризата 3-карена с анисовым альдегидом в присутствии обработанных 5,0 %-ной HCl галлуазитовых нанотрубок являются хиральные производные изобензофурана. Селективность по этим соединениям составляла 71,4 %, что сопоставимо с таковой при использовании индивидуального 2-карена. Таким образом, впервые показана возможность использования галлуазитовых нанокатализаторов для высокоселективного получения изобензофурановых соединений на основе продуктов изомеризации доступного 3-карена без предварительного разделения смеси. Перспективным направлением исследований является получение изобензофурановых соединений, используя 3-карен в присутствии нанокаталитических систем, в том числе на основе отечественного алюмосиликатного сырья.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ (проект X18MC-029).

Acknowledgments. The research was performed with financial support of BRFFR (project X18MC-029).

Список использованных источников

1. Sheldon, R. A. Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art / R. A. Sheldon // *Green Chem.* – 2014. – Vol. 16, N 3. – 950–963. <https://doi.org/10.1039/c3gc41935e>
2. Synthesis and anticancer activity of sclerophytin-inspired hydroisobenzofurans / T. D. Bateman [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, N 24. – P. 246898–6901. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.10.079>
3. Palladium-catalyzed heteroallylation of unactivated alkenes – synthesis of citalopram / J. F. M. Hewitt [et al.] // *Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 4, N 9 – P. 3538–3543. <https://doi.org/10.1039/c3sc51222c>
4. Antiplatelet activity of 3-butyl-6-bromo-1(3H)-isobenzofuranone on rat platelet aggregation / F. Ma [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2012. – Vol. 33, N 1. – P. 64–73. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0647-9>
5. Unusual reactions of (+)-Car-2-ene and (+)-Car-3-ene with aldehydes on K10 clay / I. V. Il'ina [et al.] // *Helv. Chim. Acta.* – 2010. – Vol. 93, N 11. – P. 2135–2150. <https://doi.org/10.1002/hlca.201000145>
6. Potent neuroprotective activity of monoterpene derived 4-[(3aR,7aS)-1,3,3a, 4,5,7a-hexahydro-3,3,6-trimethylisobenzofuran-1-yl]-2-methoxyphenol in MPTP mice model / A. V. Pavlova [et al.] // *Lett. Drug Design Discov.* – 2014. – Vol. 11, N 5 – P. 611–617. <https://doi.org/10.2174/1570180811666131210000316>
7. Preparation of chiral isobenzofurans from 3-carene in the presence of modified clays / A. Yu. Sidorenko [et al.] // *Mol. Catal.* – 2018. – Vol. 459. – P. 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2018.07.025>
8. Yuan, P. Properties and applications of halloysite nanotubes: recent research advances and future prospects / P. Yuan, D. Tan, F. Annabi-Bergaya // *Appl. Clay Sci.* – 2015. – Vol. 112–113. – P. 75–93. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2015.05.001>
9. Highly selective Prins reaction over acid-modified halloysite nanotubes for synthesis of isopulegol-derived 2H-chromene compounds / A. Yu. Sidorenko [et al.] // *J. Catal.* – 2019. – Vol. 374. – P. 360–377. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.05.009>
10. Clay nanotubes catalyzed solvent-free synthesis of octahydro-2H-chromenols with pharmaceutical potential from (-)-isopulegol and ketones / A. Yu. Sidorenko [et al.] // *J. Catal.* – 2019. – Vol. 380. – P. 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.10.015>
11. Catalytic isomerization of α -pinene and 3-carene in the presence of modified layered aluminosilicates / A. Yu. Sidorenko [et al.] // *Mol. Catal.* – 2017. – Vol. 443. – P. 193–202. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.10.014>
12. NMR and GC analyses of 3-carene isomerization products over activated glauconite / D. B. Utenkova [et al.] // *J. Appl. Spect.* – 2017. – Vol. 83, N 6. – P. 1026–1030. <https://doi.org/10.1007/s10812-017-0401-y>

References

1. Sheldon R. A. Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art. *Green Chemistry*, 2014, vol. 16, no. 3, pp. 950–963. <https://doi.org/10.1039/c3gc41935e>
2. Bateman T. D., Joshi A. L., Moon K., Galitovskaya E. N., Upreti M., Chambers T. C., McIntosh M. C. Synthesis and anticancer activity of sclerophytin-inspired hydroisobenzofurans. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, vol. 19, no. 24, pp. 6898–6901. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.10.079>
3. Hewitt J. F. M., Williams L., Aggarwal P., Smith C. D., France D. J. Palladium-catalyzed heteroallylation of unactivated alkenes – synthesis of citalopram. *Chemical Science*, 2013, vol. 4, no. 9, pp. 3538–3543. <https://doi.org/10.1039/c3sc51222c>
4. Ma F., Gao Y., Qiao H., Hu X., Chang J. Antiplatelet activity of 3-butyl-6-bromo-1(3H)-isobenzofuranone on rat platelet aggregation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2012, vol. 33, no. 1, pp. 64–73. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0647-9>

5. Il'ina I. V., Volcho K. P., Korchagina D. V., Salnikov G. E., Genaev A. M., Karpova E. V., Salakhutdinov N. F. Unusual reactions of (+)-Car-2-ene and (+)-Car-3-ene with aldehydes on K10 clay. *Helvetica Chimica Acta*, 2010, vol. 93, no. 11, pp. 2135–2150. <https://doi.org/10.1002/hlca.201000145>
6. Pavlova A. V., Il'ina I. V., Morozova E. A., Korchagina D. V., Kurbakova S. Yu., Sorokina I. V., Tolstikova T. G., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F. Potent neuroprotective activity of monoterpene derived 4-[(3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-3,3,6-trimethylisobenzofuran-1-yl]-2-methoxyphenol in MPTP mice model. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2014, vol. 11, no. 5, pp. 611–617. <https://doi.org/10.2174/1570180811666131210000316>
7. Sidorenko A. Yu., Il'ina I. V., Kravtsova A. V., Aho A., Ardashov O. V., Li-Zhulanov N. S., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Murzin D. Yu., Agabekov V. E. Preparation of chiral isobenzofurans from 3-carene in the presence of modified clays. *Molecular Catalysis*, 2018, vol. 459, pp. 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2018.07.025>
8. Yuan P., Tan D., Annabi-Bergaya F. Properties and applications of halloysite nanotubes: recent research advances and future prospects. *Applied Clay Science*, 2015, vol. 112–113, pp. 75–93. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2015.05.001>
9. Sidorenko A. Yu., Kravtsova A. V., Aho A., Heinmaa I., Warna J., Pazniak H., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Murzin D. Yu., Agabekov V. E. Highly selective Prins reaction over acid-modified halloysite nanotubes for synthesis of isopulegol-derived 2*H*-chromene compounds. *Journal of Catalysis*, 2019, vol. 374, pp. 360–377. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.05.009>
10. Sidorenko A. Yu., Kravtsova A. V., Il'ina I. V., Wärnå J., Korchagina D. V., Gatilov Yu. V., Volcho K. P., Salakhutdinov N. F., Murzin D. Yu., Agabekov V. E. Clay nanotubes catalyzed solvent-free synthesis of octahydro-2*H*-chromenols with pharmaceutical potential from (-)-isopulegol and ketones. *Journal of Catalysis*, 2019, vol. 380, pp. 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.10.015>
11. Sidorenko A. Yu., Aho A., Ganbaatar J., Batsuren D., Utenkova D. B., Sen'kov G. M., Wärnå J., Murzin D. Yu., Agabekov V. E. Catalytic isomerization of α -pinene and 3-carene in the presence of modified layered aluminosilicates. *Molecular Catalysis*, 2017, vol. 443, pp. 193–202. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.10.014>
12. Utenkova D. B., Skakovskii E. D., Senkov G. M., Agabekov V. E., Baranovskii A. V., Bogushevich S. E., Sidorenko A. Yu. NMR and GC Analyses of 3-Carene Isomerization Products over Activated Glauconite. *Journal of Applied Spectroscopy*, 2017, vol. 83, no. 6, pp. 1026–1030. <https://doi.org/10.1007/s10812-017-0401-y>

Информация об авторах

Сидоренко Александр Юрьевич – канд. хим. наук, заведующий лабораторией. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sidorenko@ichnm.basnet.by.

Агабеков Владимир Енокович – академик, д-р хим. наук, профессор, директор. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mixa@ichnm.basnet.by.

Волчо Константин Петрович – д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (пр. Академика Лаврентьева, 9, 630090, Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: volcho@nioch.nsc.ru.

Салахутдинов Нариман Фаридович – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, руководитель отдела. Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (пр. Академика Лаврентьева, 9, 630090, Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: anvar@nioch.nsc.ru.

Мурзин Дмитрий Юрьевич – д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией. Университет Або Академи (Biskopsgatan 8, Turku-Åbo, 20500, Finland). E-mail: dmurzin@abo.fi.

Information about the authors

Sidorenko Alexander Yu. – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, Skorina Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sidorenko@ichnm.basnet.by.

Agabekov Vladimir E. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, Skorina Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mixa@ichnm.basnet.by.

Volcho Konstantin P. – D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief researcher. Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (9, Lavrentiev Ave., 630090, Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: volcho@nioch.nsc.ru.

Salakhutdinov Nariman F. – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (9, Lavrentiev Ave., 630090, Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: anvar@nioch.nsc.ru.

Murzin Dmitry Yu. – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Åbo Akademi University (Biskopsgatan 8, Turku-Åbo, 20500, Finland). E-mail: dmurzin@abo.fi.