

ОСНОВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ

для прикладной эстетики
и ароматерапии



УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВУЗОВ



ОСНОВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ

для прикладной эстетики и ароматерапии

*Под редакцией доктора химических наук,
профессора А.Т. Солдатенкова*

Допущено Учебно-методическим объединением
по образованию в области химической технологии
и биотехнологии в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений,
обучающихся по специальности
«Химическая технология органических веществ»



МОСКВА
ИКЦ «АКАДЕМКНИГА»
2006

УДК 547.0
ББК 24.2я73
С 75

Рецензент — д-р хим. наук, проф. В.Ф. Швец (зав. кафедрой «Технология основного органического и нефтехимического синтеза» РХТУ им. В.И. Менделеева)

Основы органической химии душистых веществ для прикладной эстетики и ароматерапии: Учебное пособие для вузов / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, Ле Туан Ань и др.; под ред. А.Т. Солдатенкова. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. — 240 с.

ISBN 5-94628-276-X

Изложены начала органической химии душистых веществ парфюмерно-косметического и ароматерапевтического назначений. Отражена история развития химии ароматических веществ и эфирных масел, важных для прикладной эстетики и оздоровления (ароматерапии).

Материал книги служит дополнением к основному курсу органической химии и расположен по группам и классам химических соединений, что соответствует классической последовательности изложения материала в базовых курсах органической химии.

Для студентов химических, фармацевтических, медицинских, биологических и сельскохозяйственных специальностей высших учебных заведений и факультетов. Будет полезна аспирантам, преподавателям и научно-исследовательским работникам, занятым в области тонкого органического синтеза, химии и биохимии душистых веществ и биологически активных соединений.

Учебное издание

Солдатенков Анатолий Тимофеевич, Колядина Надежда Михайловна, Ле Туан Ань, Левов Александр Николаевич, Авраменко Григорий Владимирович

ОСНОВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПРИКЛАДНОЙ ЭСТЕТИКИ И АРОМАТЕРАПИИ

Редактор *Н.Л. Немцова*

Художник *И.А. Слюсарев*

Корректор *В.Т. Агеева*

Компьютерный дизайн и верстка *С.Н. Лаврентьева*

ИД № 04284 от 15.03.2001

Подписано в печать 10.04.2006. Формат 60×90/16. Гарнитура NewtonC. Печать офсетная. Печ. л. 15. Тираж 2000 экз. Тип. зак. 2615.

Издательско-книготорговый центр «Академкнига»
117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

По вопросам поставок обращаться в отдел реализации ИКЦ «Академкнига»

Тел./факс: (495) 334-73-18, e-mail: bookreal@mail.ru, web-site: <http://www.akademkniga.com>

Отпечатано с готовых диапозитивов в ОАО «Ивановская областная типография»
153008, г. Иваново, ул. Типографская, 6. E-mail: 091-018@adminet.ivanovo.ru

ISBN 5-94628-276-X

© Коллектив авторов, 2006

© ИКЦ «Академкнига», 2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	6
Глава 1. Общие понятия о душистых веществах и принципах их создания	9
1.1. Введение в область запахов	9
1.2. Эволюция органической химии душистых веществ	11
1.3. Развитие представлений о лечебных свойствах душистых веществ Ароматерапия	19
1.4. О механизме восприятия пахучих молекул	23
1.5. Основные принципы создания новых душистых молекул	26
1.5.1. Эмпирический и аналоговый синтезы	26
1.5.2. Зависимость структура—запах. Одориформные группировки	28
1.5.3. Принцип компьютерного синтеза и прогнозирования запаха вещества	33
1.5.4. Схема разработки нового синтетического душистого вещества ..	34
1.6. О биосинтезе натуральных душистых веществ в растениях	38
1.7. Технология выделения душистых масел из растительных материалов	43
1.8. Классификация душистых веществ	46
Глава 2. Синтез душистых веществ алифатического ряда	50
2.1. Низшие парафины и алкилгалогениды в качестве пропеллентов парфюмерных композиций	50
2.2. Синтез душистых спиртов и простых эфиров алифатического ряда	52
2.2.1. Низшие спирты C_1 — C_5 как растворители парфюмерных композиций	52
2.2.2. Синтез насыщенных алканолов C_6 — C_{12} с цветочным запахом	54
2.2.3. Мононенасыщенные спирты C_6 — C_{11} . Цитронеллол и гераниевое масло с запахом розы. Ароматерапия	59
2.2.4. Синтез спиртов алкадиенового ряда	64
2.2.4.1. Первичные спирты гераниол и нерол с запахом розы. Пальмарозовое масло	64
2.2.4.2. Третичные диенолы C_{10} . Линалоол с запахом ландыша. Масла линалоольного хсмотипа из базилика и кориандра	68
2.2.5. Триненасыщенные спирты C_{15} . Неролидол. Фарнезол с запахом ландыша	71
2.2.6. Синтез простых душистых эфиров	72
2.3. Синтез душистых альдегидов и кетонов	73

2.3.1.	Насыщенные алканыли с цветочно-фруктовым запахом. Гидроксидитронеллаль	74
2.3.2.	Алкенили. Цитронеллаль с лимонным запахом. Масла цитронеллалевого хемотипа	78
2.3.3.	Ди- и полиненасыщенные альдегиды. Цитраль с лимонным запахом. Эфирные масла с цитралевым хемотипом	81
2.4.	Производные жирных кислот	87
2.4.1.	Сложные эфиры низших кислот с низшими спиртами, обладающие фруктовыми запахами	88
2.4.2.	Геранил-, линалил- и цитронеллилалканоаты с цветочными и ягодными ароматами	92
2.4.3.	Эфиры высших кислот с запахом свежей зелени и ландыша	95
Глава 3.	Синтез душистых производных алициклического ряда	96
3.1.	Производные циклопентана	96
3.1.1.	Циклопентаноны с запахом жасмина	96
3.1.2.	Циклопентены с санталовым запахом	97
3.1.3.	Циклопентеноны с запахом жасмина. Жасмоны	99
3.2.	Синтез производных циклогексана	101
3.2.1.	Алкилзамещённые циклогексаны. Производные циклогексанола Ментол. Мятные масла	101
3.2.2.	Циклогексаноны. Ментон	109
3.2.3.	Циклогексены	111
3.2.3.1.	Алкенилзамещённые циклогексены. Лимонен. Эфирные масла лимоненового хемотипа	111
3.2.3.2.	Гидроксикалциклогексены. α -Терпинеол с запахом сирени	114
3.2.3.3.	Оксоалкенилзамещённые циклогексены. Ионы, метилионы и ироны с запахом фиалки, малины и ириса	117
3.2.3.4.	Формилциклогексены. Мирценаль с цветочным ароматом. Циклогексенон карвон с запахом тмина	123
3.3.	Макроциклы C_{15} – C_{17} . Эфиры с древесно-амбровым запахом (бузамбрены). Кетоны мускон и цибетены – фиксаторы с мускусным запахом	126
3.4.	Окта- и декагидропроизводные нафталина с цветочным и амбровым запахами. Амбра	128
3.5.	Синтез душистых производных других бициклоалканов	132
3.5.1.	Бицикло[4.1.0]гептаны. Масло шалфея туйонного хемотипа	132
3.5.2.	Бицикло[3.1.1]гептены. Миртовое масло. Эфирные масла кипариса и гальбанума пиненового хемотипа	133
3.5.3.	Бицикло[2.2.1]гептаны. β -Санталол. Санталидол и кедрол. Борнеолы с запахом хвои. Камфора. Фенхолы	135
3.5.4.	Бицикло[3.3.1]ноненены с табачным запахом. Производное бицикло[7.2.0]ундецена кариофиллен с древесным запахом. Масло иланг-иланговое	141
3.6.	Три- и тетрациклоалканы. Санталовое и кедровое масла. Гурьонский бальзам	143
Глава 4.	Синтез производных ароматического ряда	146
4.1.	Алкил- и бромалкенилзамещённые бензолы. <i>пара</i> -Цимол с ароматно-цитрусовым запахом	146
4.2.	Производные арилалканолов	147
4.2.1.	Арилзамещённые метанолы с запахом мускуса и розы	147
4.2.2.	2-Фенилэтанол с запахом розы. Розовые масла. Фенилпропанол и кориичный спирт с запахом гиацинта	149

4.2.3.	Сложные эфиры арилалифатических спиртов с алифатическими кислотами, обладающие цветочными и фруктовыми ароматами	153
4.3.	Синтез арилалифатических альдегидов	158
4.3.1.	Арилалканалы. Фенилэтаналь и его гомологи с запахом гиацинта. Цикламенальдегид и его гомологи	158
4.3.2.	Арилпропеналы. Коричный альдегид. Масло корицы. Жасминальдегид	162
4.4.	Ацилбензолы. Бензальдегид с запахом горького миндаля. Ацетофеноны с цветочными запахами	164
4.5.	Нитропроизводные алкилбензолов с мускусным запахом	165
4.6.	Синтез соединений фенольного ряда	168
4.6.1.	Производные моногидроксibenзола	168
4.6.1.1.	С-Алкилзамещённые фенолы. Кетон малины. Тимол. Масла тимольного хемотипа. Бобровая струя	168
4.6.1.2.	Простые эфиры фенольного ряда. <i>транс</i> -Анетол с запахом аниса. Масла с хемотипом анетол и метилхавикола. Дифенилоксид с запахом герани	170
4.6.2.	Производные 1,2-дигидроксibenзола. Гваякол. Эвгенолы с гвоздичным запахом. Масла эвгенольного хемотипа (из гвоздики, базилика и пименты). Ванилин	177
4.7.	Производные арилкарбоновых кислот	186
4.7.1.	Фенилуксусная и коричная кислоты и их эфиры с медово-бальзамическим запахом. Бальзам стиракс	186
4.7.2.	Бензойная кислота и её эфиры с цветочным и бальзамическим запахами	189
4.7.3.	Производные 2-гидроксibenзойной (салициловой) и 2-аминобензойной (антраиловой) кислот с цветочными запахами	191
4.8.	Синтез производных индана и тетрагидронафталина с мускусным запахом	194
Глава 5.	Синтез душистых веществ, имеющих трёх- или пятичленное гетероциклическое ядро	199
5.1.	Замещённые оксираны с земляничным запахом. Производные фурана. Ментофуран. Амбра. Амброксид	199
5.2.	Производные пиррола. Индолы с запахом фекалий и цветов жасмина	206
5.3.	Производные 1,3-диоксалана. Гелиотропин. Сафролы. Эфирные масла из сассафраса и петрушки бензодиоксаланового хемотипа	208
5.4.	Производные тиазола (с запахом кофе) и бензоксазола (с запахом зелени)	212
Глава 6.	Синтез производных шестичленных гетероциклов и макрогетероциклов	213
6.1.	Производные пиранов	213
6.1.1.	Тетрагидропираны с запахом розы, жасмина и сливочного масла	213
6.1.2.	Пираноны. Мальтолы с фруктово-карамельным запахом. Кумарин с запахом свежего сена	217
6.2.	Производные пиридина. Масло чёрного перца	220
6.3.	Производные 1,3-диоксана и пиразина	222
6.4.	Мононуклеотиды пуринового ряда. Инозинаты и гуанилаты в качестве усилителей запаха	224
6.5.	Производные макрогетероциклов. Макролиды с мускусным запахом. Масло ангелики	227
Список литературы		236
Предметный указатель		238

*Доколе не пришли морозы
В саду благоухают розы,
Мы поспешим их обонять.*
Г.Р. Державин

ПРЕДИСЛОВИЕ

За двести лет своего существования синтетическая органическая химия создала более 20 миллионов органических веществ. Эти статистические данные вряд ли преувеличены, поскольку техника комбинаторной химии, возникшей в последнее десятилетие XX в., позволяет синтезировать лишь за сутки в одной лаборатории до нескольких сотен и даже тысяч новых соединений. Органический синтез приобретает все более широкий размах, прежде всего в связи с необходимостью удовлетворения разнообразных и постоянно растущих потребностей общества, в том числе и эстетических. Подобные прикладные задачи решаются взаимосвязано и комплексно и требуют постоянного развития самой органической химии. Уровень её развития определяется при этом своевременной постановкой и успешным решением таких фундаментальных проблем, как разработка новых эффективных реакций и катализаторов, обеспечивающих высокую регио- и стереоселективность, выявление связи химической структуры веществ с их реакционной способностью и полезными свойствами, биологической активностью, цветностью, запахом и т. д.

Одной из важных задач, стоящих перед современным обществом, является производство химических веществ, обладающих приятным запахом, которые могут быть использованы в парфюмерии, косметических и гигиенических средствах, в качестве ароматизирующих пищевых добавок. Кроме того, необходимо постоянно проводить исследования по созданию новых поколений душистых веществ с низким порогом восприятия. Известно, что многие душистые вещества обладают биологической активностью. Это привело за последние два десятилетия к резкому подъёму интереса к такой отрасли медицины, как профилактика и лечение ароматными веществами и маслами, которую называют ароматерапией. В решении задач по указанной прикладной эстетике и сопряжённой с ней областью оздоровления людей принимают участие прежде всего химики-органики, работающие в тесном сотрудничестве с фармакологами, биохимиками, биологами, врачами, а также со специалистами парфюмерно-косметического производства и химической технологии.

Книга содержит ответ на один из главных вопросов, предъявляемых обществом химической науке: зачем нужна наука под названием «органическая химия»? В ней рассматриваются основы тонкой химии душистых органических веществ, в том числе и биологически активных соединений и эфирных растительных масел, которые нашли применение в производстве парфюмерных композиций (духи, одеколоны, лосьоны, парфюмерная и туалетная вода), в косметических и гигиенических изделиях (приятно пахнущие отдушки для кремов, помад, туши, мыла, лосьонов, для синтетических моющих средств и других продуктов бытовой химии), в пищевых продуктах (пище-вкусовые ароматизаторы), а также в средствах ароматерапии. В книге нашли отражение синтеза главным образом допущенных к употреблению и широко апробированных на практике душистых веществ парфюмерно-косметического, пищевого и ароматерапевтического назначений.

Книга, в частности, может помочь студентам и их руководителям в выборе тем курсовых и дипломных работ, а также тем для исследований, выполняемых в рамках научно-студенческих кружков. Она ознакомит читателя с практической реализацией логики тонкого органического синтеза полезных веществ, что облегчит решение собственных задач по планированию и разработке путей синтеза целевых соединений. В целом книгу можно использовать как пособие по изучению прикладных сторон органической химии, а также как справочник для подготовленного в этой области читателя.

Расположение материала книги по группам и классам химических соединений ставит задачу облегчить восприятие материала студентами начальных и средних курсов. Внутри классов соединений выделены (где это уже стало возможным) структурные блоки душистых веществ. В отдельных случаях рассматриваются возможные механизмы реакций.

В (вводной) главе 1 кратко освещена история химии душистых веществ. Приводится механизм возникновения образа запаха при взаимодействии «пахучей» молекулы с биорецептором, что позволяет подойти ближе к пониманию связи химической структуры биомолекулы с её запахом. Рассматриваются основные принципы синтеза душистых веществ, их химическая и парфюмерная классификация, состояние современного рынка парфюмерии и косметики.

Основной материал по химии конкретных групп душистых веществ изложен в последующих шести главах. Состав, душистые свойства и ароматерапевтические характеристики эфирных масел приводятся в структурной группе, соответствующей строению основного компонента масла. Глава 2 посвящена синтезу веществ алифатического ряда. В ней рассмотрены душистые соединения групп алкенов, ненасыщенных спиртов и альдегидов, сложных эфиров карбоновых кислот. В главе 3 приведены синтезы парфюмерных веществ, косметических отдушек и активных ду-

шистых соединений алициклического ряда — главным образом производных циклогексана. В главе 4 собран и обобщён материал по синтезу душистых веществ ароматического ряда — производных бензола, индана и нафталина. В завершающих двух главах излагается химия душистых веществ, относящихся к веществам гетероциклического ряда (пяти- шестичленным гетероциклам) и производным макрогетероциклов.

Авторы книги: А.Т. Солдатенков — д-р хим. наук, проф. Российского университета дружбы народов (РУДН); Н.М. Колядина, А.Н. Левов — канд.хим. наук, доценты РУДН; Ле Туан Ань — магистр хим. наук, аспирант РУДН, Г.В. Авраменко — д-р хим. наук, проф., заведующий кафедрой технологии химико-фармацевтических и косметических средств Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева. Авторы с благодарностью примут от читателей все замечания, направленные на улучшение книги и искренне «урожая ждут от лучших роз».

*Если бы всё существующее превратилось
в дым, то органом познания были бы ноздри.
Гераклит Эфесский
(500 лет до н. э.)*

Глава 1

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ О ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ПРИНЦИПАХ ИХ СОЗДАНИЯ

1.1. Введение в область запахов

Окружающая среда всегда «окружала» человека запахами, которые невидимым образом влияли и влияют поныне на его поведение, как физическое, так и эмоциональное. Они незаметно для нас контролируют нашу работоспособность, настроение, эмоции. У Анны Ахматовой читаем: «Привольем пахнет дикий мёд... Фиалкою — девичий рот... И яблоком — любовь». Подсчитано, что средний нос здорового человека способен распознать 4 тыс. запахов, а человек с обострённым обонянием — 10 тыс. разновидностей запаха. И поскольку каждый из нас знает, что «повсюду чем-то пахнет», можно говорить и о существовании языка запахов, который является третьим языком в общении между людьми (первый — это современный язык слов, звуков, а второй — язык форм, букв и красок). Следовательно, нашим знаниям о мире, нашему поведению в мире, нашей цивилизации мы обязаны не только зрению и слуху (хотя они являются первичными, определяющими в этом), но и носовому обонянию. Возможно, что у первобытного человека язык обоняния занимал более важное место в его общении с окружающей средой, так как обонять можно только дыша, вдыхая воздух, без чего невозможна сама жизнь. Подобное сопряжение главного инстинкта — дыхания («можно отключить все чувства, только не обоняние») с рецепцией запахов должно было выработать в системе обоняния способность дешифровать их грамматику и сообщать владельцу первобытного носа, кто перед ним — друг или враг, что перед ним — добротная или испорченная пища, вредные или безвредные испарения, как поступить — нападать или отступить, спариваться или нет. Некоторые приматологи считают, что на ранних этапах эволюция примитивных мужских особей направлялась разборчивостью женских особей при выборе партнёра и определялась не столько агрессивностью мужчины и его физическими победами над соперниками, сколько привлекательностью его внешнего вида и соблазнительностью присущих ему запахов. Мужских же особей во все времена привлекала в женщинах внешняя красота лица, гармоничное развитие тела, сексуальность и, опять же, приятные запахи.

Использование искусственных (не присущих человеческому телу) приятных запахов для возбуждения симпатий, увеличения привлекательности, маскировки неприятных телесных запахов насчитывает уже пять-шесть тысячелетий. Душистые масла и благовония стали служить незримыми, но мгновенно узнаваемыми носом, манящими знаками между мужчиной и женщиной, говорящими о том, что носительницы благовонных запахов могут оказаться «приятными во всех отношениях». Можно полагать, что в значительной мере стремление намащивать тело благовонными маслами и носить в одежде приятно пахнущие «сухие духи» (измельченные частицы сухих растений) диктовалось необходимостью продления рода. С другой стороны, люди с давних времён думали, что приятные запахи богоугодны. «Там, где сладко пахнет — там и бог», — считали они и жгли благовонные растения, смолы и бальзамы в религиозных целях — чтобы угодить богам. «О юные потомки!/ Зачем сидите здесь у алтарей,/ Держа в руках молитвенные ветви,/ в то время как весь город фимиамом/ Наполнен, и молитвами...» — писал греческий поэт-драматург Софокл две с половиной тысячи лет назад. В этом смысле вся история человечества пропахла парфюмерией. Напомним в этой связи, что греческое слово фимиама (ароматный дым) и латинское словосочетание пара фумо (посредством дыма, душистого пара) изначально имели смысл окуривания, задымления воздуха душистыми продуктами. Такие благовонные дымы получались при медленном сжигании (тлении) порошков, твёрдых смол, воскообразных бальзамов и масел растительного и животного происхождения.

Парфюмерия в современном понимании — это создание таких душистых композиций, как духи, одеколоны, лосьоны, душистые воды и туалетные воды. Основная цель их использования относится к области эстетики, улучшения «вкуса к жизни»: приданию коже, волосам человека, его одежде, постельному белью и т. п. приятного для него и окружающих запаха. Подобные парфюмерные изделия употребляются и с гигиенической целью. Душистыми веществами называют летучие соединения (в основном органические), которые обладают в определённых концентрациях приятным запахом и благодаря этому используются в парфюмерии, косметике, производстве моющих средств и пищевых продуктов.

Ароматы в современной жизни несут не только эстетическую нагрузку. Они всё больше и больше стали приобретать и другие, подчас неожиданные функции. Так, добавление в синтетические моющие и чистящие средства (или другие товары бытовой химии) веществ с запахом лимона (лимонена) или жасмина (жасминаля) приводит к лучшей раскупаемости этих товаров. Психологическое действие подобных отдушек заключается в том, что нефункциональное, но приятное (по запаху) свойство товара как бы суммируется с его основным функциональным качеством — очищать от грязи, и покупатель охотнее расстанется с деньгами. Эти наблю-

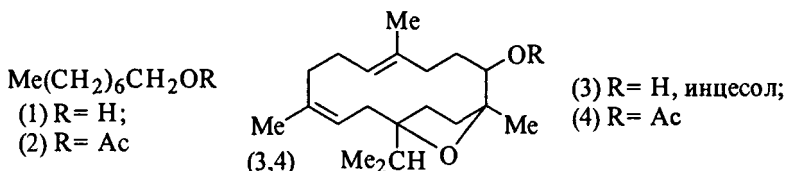
дения привели к экспериментам по ненавязчивой ароматизации душистыми веществами не только отдельных товаров, но и в целом воздушной атмосферы помещений в торговых домах. Результат не замедлил сказаться — уровень продаж в таких универсамах заметно возрос. В некоторых странах уже используется мягкая ароматизация воздуха производственных помещений цитрусовыми запахами, которые, как оказалось, хорошо стимулируют работников, повышая производительность их труда, особенно в утренние часы.

В последние два-три десятилетия душистые композиции, главным образом природные масла и их синтетические аналоги, приобрели ещё одну функцию, получившую название *ароматерапевтической*. Основа самой этой функции заключается в том, что большое число индивидуальных душистых веществ, а также эфирных растительных масел, которые имеют подчас сложный химический состав, обладает биологической активностью разнообразного характера. Многочисленные ранние попытки использования обонятельных ощущений (в иностранной литературе их именуют ольфакторными) для профилактики и лечения заболеваний человека оформились в новое современное направление — ароматерапию, которая по своим методам и приёмам лечения заболеваний пока занимает промежуточное место между народной (этномедициной) и официальной медициной.

1.2. Эволюция органической химии душистых веществ

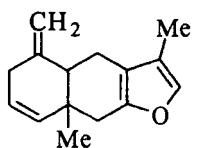
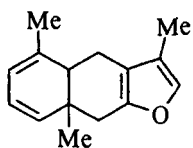
Как мы упоминали выше, с незапамятных времён люди считали, что боги вездесущи, но чаще пребывают в тех местах, где для них воскуривают благовония, где слаще ароматы деревьев и цветов, где «дышат духами и туманами», где «от распахнутой сирени струится древний аромат...» Уже многие тысячи лет назад в Древнем Египте началось использование душистых растительных материалов, масел, смол и бальзамов для привлечения внимания богов окуриванием ароматами помещений религиозных храмов, для умащивания кожи и волос, лечения болезней, сохранения тел умерших фараонов и богатых людей бальзамированием. При археологических раскопках в Египте были обнаружены сосуды, в которых в древности хранили душистые мази, масла и порошки. Было установлено, что самые старые сосуды изготовлены от трех до пяти тысяч лет назад. Аналогичные сосуды, хранившие остатки древней косметики, были найдены также и в Китае, Индии, Греции. Один из найденных сосудов был запечатан египетскими жрецами ещё в XIV в. до н.э. и оставлен в гробнице Тутанхамона. Распечатали этот старинный сосуд в начале XX в. после рождения Христа и нашли в нём ладан, сохранившийся после 3300 лет присущий ему запах.

Благовония египтяне готовили настаиванием частей душистых растений (кардамона, мирры, ладана, мяты, шалфея и пр.) на меду или вине и загущением настоек смолами. Секретами составления благовоний владели главным образом жрецы, которые строго их охраняли, так как считалось, что воскурение благовоний и душистых масел богоугодно как жертвоприношение, и боги за это охраняют жизнь фараону и всем египтянам. Растения для священных благовоний не только привозили из разных стран (смолу ладана, например, привозили из Южной Аравии, Эритреи и Сомали, где её добывали в виде смолы деревьев *Boswellia Carteri*), но и культивировали в специальных ботанических садах. И в те времена, и в нынешние ладан сжигают в религиозных храмах многих конфессий, создавая ароматную атмосферу, “любимую богами”. Современные исследования показали, что в ладане содержатся октанол (1), инцесол (3) и их ацетаты (2, 4), а также разнообразные монотерпены, которые создают (наряду с продуктами их горения) приятный запах:



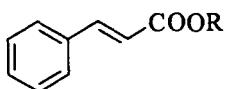
Самым ранним письменным свидетельством знаний древних египетских парфюмеров и лекарей считается «папирус Эберса», написанный в 1500 г. до н. э. В нём содержится описание душистой многофункциональной композиции «кифи», составленной из дюжины компонентов. Она служила и в качестве духов, и заменяла ладан в жертвенных и храмовых курениях, и применялась как благовонное лекарство от астмы и для успокоения.

Красно-коричневую смолу мирру, выделяемую деревьями *Commiphora myrrha*, знали в Древнем Египте, и жрецы применяли её для жертвенных благовонных воскурений. Мирра, привозимая из Йемена и Абиссинии, была также компонентом древних парфюмерных средств, косметических масел для «помазаний» и лекарственных препаратов. Масло мирры в основном состоит из сесквитерпеновых углеводородов, а её бальзамический аромат определяется производными бензофурана, например, α- и β-линдестренами (5, 6):

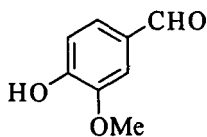


Древние греки и римляне переняли у египтян искусство создания душистых составов и их сжигание в благовонный фимиам. Для получения от богов помощи люди того времени отправлялись «в святилище богов с куреньями и свежими венками» (Софокл). В Древней Греции парфюмер Мегаллус сотворил на основе мирры душистую композицию. Она пользовалась популярностью под названием металион и в качестве духов и как лечебное средство для заживления ран при воспалении кожи. Одно время в Древнем Риме с бытовых «курильниц благовония лились» в таком количестве, что сенату даже пришлось законодательно ограничить продажу душистых масел, мазей, бальзамов, порошков простым гражданам из-за боязни, что благовоний, особенно из масла корицы, лавра и ладана, стало недостаточно для религиозных служб.

Азиатский стиракс — древесную смолу (из *Liquidambar orientalis*), содержащую в значительных долях коричную кислоту (7), смолистые кислоты и их эфиры, а также в следовых количествах ванилин (8), в Египте, Греции и Риме задолго до новой эры использовали для изготовления благовонных мазей и антисептических средств, а религиозные служители сжигали эту смолу в храмовых курильницах:

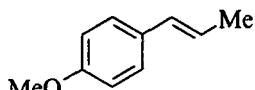


(7) коричная кислота ($R = H$)
и её эфиры ($R = \text{Alk}$)

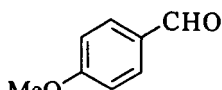


(8) ванилин

Культивирование аниса (*Pimpinella anisum* L.) в Египте и Греции для сбора его семян и приготовления из них ароматных смесей известно с I в. до н.э. Анисовый аромат придают зёрнам аниса *транс*-анетол (9) и анисовый альдегид (10):



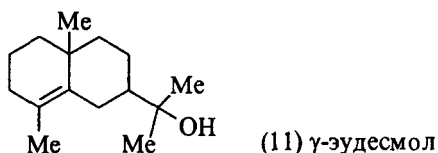
(9) *транс*-анетол



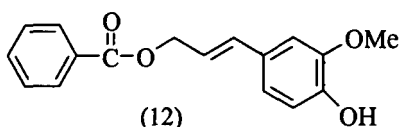
(10) анисовый альдегид

В древнеиндийской цивилизации также широко использовались благовония, о чём можно найти свидетельства в древнем священном писании Шримад Бхагаватам: «Когда Бог Кришна входил в город, слоны из хоботов обрызгивали все дороги и улицы душистой водой... все жители собирались там и здесь, умащённые ароматическими маслами..., а в домах курились благовония, и дым выходил из окошек, наполняя воздух приятным ароматом». С глубокой древности в Индии из длинных душистых корней кус-куса — травы ветиверии (*Vetiveria zizanoides* S.) делали

занавески и коврики, чтобы в храмах и жилых помещениях создавать приятное благоухание. Предполагают, что одним из пахучих компонентов этих корней является γ -эудесмол (11), который является одним из предшественников линдстренов (5, 6):



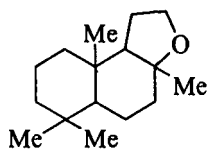
Бензойная смола, или бензой (из деревьев рода *Styrax*, например, *Styrax Tonkinensis*), применялась в странах, исповедовавших буддизм, для окуривания благовониями в храмах, а также для лечения простуд и астмы. Её добывали во Вьетнаме и соседних с ним странах. В XIV в. бензойная смола попала и в Европу. Позднее в России она под названием *росный ладан* утвердилась в православных церквях для воскуриваний. Аромат бензойной смолы обеспечивают эфир бензойной кислоты с кониферилловым спиртом (12), эфиры коричной кислоты (7) и ванилин (8):



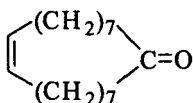
Таким образом, основными регионами известных с глубокой древности ароматов, т. е. поставщиками душистых растительных материалов, исторически были юг Аравийского полуострова, регион Африканского Рога (Сомали, Эритрея, Эфиопия) и регионы Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Бирма, Индонезия, Цейлон, Индия и Китай), откуда арабские купцы привозили благовония в Малую Азию, Египет, Грецию, страны Средиземноморья и другие страны Европы. В XII в. новая волна моды на благовония, душистые масла, помады и кремы пришла в Европу вместе с возвращавшимися с Ближнего Востока крестоносцами.

Благовония животного происхождения, такие, как амбра и мускусы, также использовались с древних времён в качестве благовоний и лекарственных средств. Амбру собирали в виде экскрементов кашалотов. Несвежая амбра снаружи имеет серый цвет, а внутри — от жёлтого до красного, в зависимости от длительности пребывания в морской воде и действия воздуха. Тонкий приятный аромат придают свежей амбре минорные компоненты, среди которых можно назвать амброксид (13). Мускусы получали в виде секретов желёз некоторых парнокопытных, грызунов и других животных. Пахучим началом в мускусах животного

происхождения являются макроциклические кетоны. Например, мускус под названием цибет добывали из околоанальных желёз эфиопской виверры из отряда кошачьих.



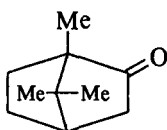
(13) амброксид



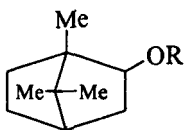
(14) цибетон

В этом маслообразном продукте содержится до 3% цибетона (14), который обеспечивает сильный неприятный запах, переходящий в благоуханный при малых концентрациях. Мускусы растительного происхождения обязаны своим запахом макролактонам. В европейских письменных источниках зафиксировано, что в России в середине XVII в. стало модным носить под одеждой кисеты с ароматической пудрой, составленной из ладана, мускуса, цибета и амбры.

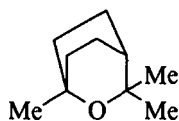
Если в целом парфюмерия на Земле возникла более трёх тысяч лет назад, то первое душистое изделие в виде спиртового раствора ароматических веществ — настоящий прообраз современной спиртовой парфюмерии (то есть водно-спиртовых парфюмерных составов — духов, душистых и туалетных вод, одеколонов), было приготовлено в XIV в. в Венгрии. В те времена королева Венгрии Изабелла, увлекавшаяся изготовлением различных благовоний и извлечением масел из растений, впервые получила водно-спиртовой раствор эфирного масла из зелени розмарина (кустарниковое растение *Rosmarinus officinalis* L.). Эта туалетная «вода королевы Венгрии» чудесным, как тогда считали, образом поддерживала здоровье, привлекательность и очаровательность пожилой королеве. Поначалу тайное, это первое парфюмерное и лечебное средство вскоре быстро распространилось по всей Европе и до сих пор исправно служит людям. В старом рецепте приготовления этой туалетной розмариновой воды (в пересчёте на современные меры массы) записано: «К 100 г винного спирта прибавить 4 г эфирного масла розмарина и 10 мг мускуса. Смесь тщательно перемешать в течение нескольких часов и оставить на три дня в покое. После этого её снова перемешать в течение одного часа, а затем перелить в флакон и плотно закрыть пробкой.» В настоящее время эфирное масло розмарина, имеющее запах свежей травы с приятными древесными тонами, применяют в создании рецептуры для духов, одеколонов, туалетной воды, отдушек для туалетного мыла и продуктов бытовой химии. В масле содержатся бициклические соединения дитерпенового ряда (15–18), которые ответственны за его запах и биологическое действие:



(15) камфора
(до 25 %)



(16) R = H, борнеол
(до 14 %);
(17) R = Ac, его ацетат
(до 4 %)



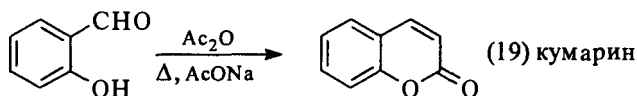
(18) 1,8-цинеол
(до 15 %)

(в скобках указаны массовые концентрации веществ в масле розмарина)

В начале XVII в. в Европе уже в больших количествах научились выделять из растений эфирные масла их перегонкой с водяным паром (например, лавандовое масло). Но лишь в середине следующего века впервые было получено второе (после «воды королевы Венгрии») базовое изделие спиртовой парфюмерии — душистый одеколон, который появился в городе Кёльне и быстро завоевал все европейские страны. Вода из города Кёльна (от франц. *eau de Cologne*) вот уже более 250 лет состоит на службе гигиены и прикладной эстетики. Справедливости ради следует сказать, что композиция кёльнской воды основана на старинном рецепте, составленном ещё итальянскими монахами. По этому рецепту готовили настойку душистых растений — бергамота, лаванды и розмарина на 86-градусном спирте, полученном из винограда. В одеколоне содержание душистых веществ составляет от 5 до 15%.

Нельзя, однако, утверждать, что завоевание Европы спиртовой парфюмерией и сопутствующей ей косметикой было победоносным во всех отношениях. Весьма любопытным фактом является то, что по прошествии всего лишь 14 лет после появления в Европе одеколona (то есть в 1770 г.) в Англии был принят закон о том, что «все женщины..., которые... навяжут себя... соблазнят и ... склонят к браку любого из подданных Его Величества посредством духов, красок, косметических примочек... понесут наказание по ныне действующему закону против колдовства». Через 200 лет в ходе опроса женщин в США 80% из них ответили: «Мы не верим, что именно духи привлекают к нам мужчин, мы пользуемся парфюмерией, потому что нам так нравится». Таковой оказалась несколько запоздавшая переключка с вышеуказанным английским законом американок, которых вряд ли можно заподозрить в лукавстве в столь серьёзном для продолжения рода человеческого вопросе.

Последняя четверть XIX в. дала первые синтезы некоторых натуральных душистых веществ. Так, в 1875 г. был осуществлен синтез ванилина (8), а в 1877 г. был синтезирован кумарин (19), строение которого удалось установить за семь лет до этого:



В 1888 г. был получен искусственный мускус нитроароматического ряда. Массовое использование легко летучих растворителей для экстракции эфирных масел из растительного сырья началось в конце XIX в. в связи со становлением и последующим быстрым развитием нефтепереработки, что позволило получать в достаточно больших количествах петролейные эфиры, лёгкие бензины, бензол и толуол.

В России XIX в. умение смешивать запахи и создавать духи считалось за высокое искусство. Здесь уместно сказать, что в 1819 г. князь Юсупов приказал построить в своей подмосковной усадьбе Архангельское (ныне Красногорский район) храм-памятник Екатерине II, фаворитом которой он был. В алтаре поставлена бронзовая статуя императрицы в виде образа Минервы (богини мудрости, наук и искусств), а рядом — курильница на треножнике, в которой ежедневно жгли на тлеющих углях душистые травы. Над алтарём надпись «D. Ekaterinae» — божественной Екатерине, которую князь всю свою жизнь обожествлял.

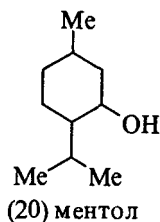
Начало XX в. ознаменовалось появлением первых чисто синтетических душистых веществ. В дальнейшем (с 1930-х годов) возникла новая отрасль тонкого органического синтеза — промышленность синтетических душистых веществ, бурное развитие которой привело к их массовому производству как по ассортименту, так и по масштабам (тоннажу). В первую четверть века был создан ряд популярных духов. Духи отличаются от одеколонов, туалетной воды и других душистых освежающих средств сложностью своего запаха и композиции. Чем проще запах парфюмерной композиции, тем она дальше от названия «духи».

Духи (*parfum*), душистая вода (*eau de parfum*), одеколон (*eau de Cologne*), туалетная вода (*eau de toilette*) — это растворы смеси душистых веществ в водном спирте. Саму смесь (композицию) подбирают парфюмеры и её состав в подавляющем большинстве случаев остаётся их тайной. Затем в зависимости от соотношения ароматические вещества : спирт : вода получают вышеуказанные душистые продукты. В случае духов количество ароматических компонентов может достигать 30%, а остальное приходится на 96%-ный спирт. Душистая вода и одеколоны содержат несколько меньшую долю душистых веществ (от 5 до 15%), а в туалетной воде их концентрация составляет всего 1–3% (спирта — 75–85% и немного воды). Во многие духи, одеколоны и другие парфюмерные изделия вводят фиксаторы запаха — природные или синтетические вещества, которые придают их запаху стойкость, главным образом благодаря замедлению испарения душистых компонентов. К ним относятся, например, амбра, амброксид, мускусные вещества. В некоторые современные парфюмерные составы добавляют красители и антиоксиданты. В целом в рецептуру духов включают от нескольких десятков до 100 ингредиентов.

Приведём два примера духов-долгожителей, которые были созданы в XX в. Более 90 лет живёт композиция духов «Любимый букет императри-

цы», которую сотворили в честь трёхсотлетия правления дома Романовых в России и которая впоследствии была переименована и стала затем знаменитой под названием «Красная Москва». Её душистость составляют более семи десятков компонентов и двух десятков натуральных эфирных масел. Духами прошедшего XX столетия были признаны духи «Шанель № 5», созданные в 1920 г. В состав этих духов входят 80 компонентов. Синтетические альдегиды жирного ряда и натуральные масла бергамота, розы, жасмина и иланг-иланг обеспечивают, как говорят парфюмеры, «верхнюю ноту» духов, ландыша и жасмина — «среднюю ноту», а масла сандала и ветивера — «нижнюю». В названии этих широко известных духов заключено имя владелицы дома моды (Г. Шанель) и номер выбранной ею пробы из представленных 24 пробных композиций, которые были составлены по её заказу гениальным парфюмером Э. Бо.

В последнее время созданы композиции туалетных вод тройного назначения — и для очистки тела и для придания ему приятного запаха и, в случае необходимости, для приёма внутрь в качестве пищи. Естественно такая туалетная вода не должна содержать алкоголя — это безалкогольный напиток с запахом и вкусом, например, дыни, малины, персиков. В конце XX столетия «пищевая нота» становится модной при создании парфюмерных композиций. В основном при этом используется ванилин (крупное промышленное производство этого пищевого ароматизатора было налажено после Второй мировой войны) и ментол (20). Пищевой ароматизатор ментол, обладающий прекрасным мятным запахом, стали производить на промышленных хиральных катализаторах (см. разд. 3.2.1) в виде (–)-оптически активного изомера в начале 1990-х годов.



Учитывая, что многие эфирные масла проявляют биологическую активность, современные парфюмеры совместно с фармацевтами работают также над созданием композиций, обладающих тем или иным профилактическим или лечебным действием. Понятно, что духи такого рода могут продаваться только в аптеках.

Рынок доступных ароматических компонентов для создания парфюмерных композиций насчитывает в настоящее время около двух тысяч наименований; душистая продукция парфюмерно-косметического, гигиенического и бытового назначений стала доступной для всех и достаточно дешёвой. Десять лет назад объём продаж парфюмерных и косме-

тических изделий составил в мире около 130 млрд долларов и к настоящему времени возрос в полтора раза. На долю женских духов в продуктах парфюмерии приходится 80% общей суммы продаж, а на мужскую парфюмерию — до 10%.

В заключение этого раздела следует сказать, что вплоть до XX в. парфюмерные изделия готовили только на основе природных эфирных масел, содержащих душистые вещества (за исключением трех-пяти индивидуальных душистых веществ, полученных синтетически в середине и конце XIX в.). За весь же XX в. удалось синтезировать (и наладить производство) не только всех важнейших душистых компонентов натуральных масел, но и получить множество не встречающихся в природе ценных душистых веществ. Синтезы подобных индивидуальных веществ позволяют не только удовлетворять потребность широких кругов населения, но и решить экологические проблемы, важнейшей из которых является сохранение от полного исчезновения редких растений и животных, которые ранее истреблялись при заготовлении ценных для парфюмерии и косметики пахучих веществ.

*И из курильниц, как туман,
Восходит к небу пар душистый,
Чтоб воздух заражённый в чистый
Благоуханьем превратить.*

Т. Мор

1.3. Развитие представлений о лечебных свойствах душистых веществ. Ароматерапия

Как мы уже видели (см. разд. 1.2), история использования душистых масел для создания благовонной атмосферы издревле была неразрывно связана с их профилактическим и даже лечебным действием. Прародителем ароматерапии — лечения душистыми маслами — является Древний Египет, но и в Древнем Китае считали, что «запах — это непременно лекарство» и носили в рукавах одежды защитные мешочки с ароматическими порошками. В Китае издревле полагали, что возжигание при родах полыни (трава рода *Artemisia*) способствует быстрому разрешению от бремени. В VII–VIII вв. там писали, что ароматы действуют на человека очищающе, укрепляют его силы, наполняют тело энергией, а дух умиротворяют.

В древнеиндийских храмах жгли благовония, обладающие седативным (снижающим нервное напряжение) действием. В старинных письменных источниках Китая, арабских стран, Индии (например, в «Камасутре» — искусстве любви) описывались приёмы «разжигания любовной страсти» с по-

мощью благовоний. В Индии с IX в. умели получать из санталовой древесины душистое масло и использовать его в народной медицине.

Наиболее явное оформление ароматерапии как средства лечения ароматами относят к XIV–XV вв., когда розмариновая «вода королевы Венгрии» распространилась по Европе. Этот лосьон обладал явно выраженным профилактическим и целебным действиями. В легенде говорится, что все той же 72-летней королеве Изабелле удалось при помощи этой живительной воды не только восстановить своё здоровье и сохранить красоту. Считалось также, что розмариновые душистые настойки улучшают память, снимают головную, брюшную и ревматические боли, укрепляют зрение. В 1683 г. «вода королевы Венгрии» была включена в Лондонскую фармакопею как средство от простудных и многих других заболеваний, а также как болеутоляющее средство.

Интересно, что в средние века профилактическое значение душистых парфюмерных дымов получило убедительное подтверждение во время чумной эпидемии, охватившей всю Европу. Количество выживших резко увеличилось в местах, где непрерывно жгли дымные костры, а также среди людей, носивших с собой сухие цветы, листья и корни душистых растений, особенно очевидной эта закономерность была среди заготовителей ароматических и лекарственных растений и среди парфюмеров. Утверждают, что Наполеон Б. всегда пользовался розмариновой и кельнской водой и не только в гигиенических целях, так как был убеждён, что первая сохраняет ему ещё и бодрость на весь день, а вторая — стимулирует тело и мышление (то есть оба препарата действовали на него как ароматерапевтические средства). В современных курсах ароматерапии указывают на то, что розмариновое масло проявляет стимулирующее действие, снимает усталость и апатию, ревматические боли, обостряет память и укрепляет сердце.

В XVIII и XIX вв. лечение душистыми маслами не было популярным, и лишь к концу XIX в. интерес к нему возродился благодаря внедрению лечебных ингаляций (вдыхания ароматных трав). Новый импульс в своём становлении и развитии ароматерапия получила во время Первой мировой войны, когда была доказана эффективность не только дезинфицирующего действия душистых эфирных масел лаванды и лимона, но и были обнаружены их свойства ускорять заживление ран и ожогов. Тогда же и возник официальный термин «ароматерапия».

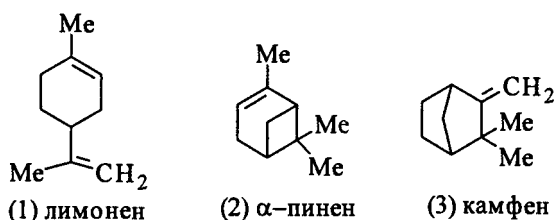
С 1960-х годов ароматерапия стала широко распространяться (в рамках методологии и практики нетрадиционной медицины) в виде массажей и умасливания тела душистыми маслами и кремами, ингаляций парами душистых и растительных масел, приёма ароматических ванн. С конца XX в. и по настоящее время наблюдается настоящий бум интереса к душистым маслам и веществам, новые функции которых быстро расширяются в медицине, образовании, производстве, торговле и в быту.

Современные ароматерапевты придерживаются следующего определения ароматерапии — это методы лечения и профилактики заболеваний душистыми, эфирными маслами вдыханием (ингаляций) их паров, туманов и дыма, а также умягчиванием частей тела растворами эфирных масел в подсолнечном, соевом или оливковом маслах или водном спирте. Таким образом, в курсах ароматерапии биологически активные душистые компоненты масел вводятся в организм через дыхательные пути и/или кожу. Напомним, что *эфирным маслом* называют смесь растительных летучих веществ, которые обладают запахом и биологической активностью и вырабатываются растениями для различных целей, в том числе для привлечения особей животного мира или защиты от них. Эфирные масла обычно имеют сложный состав, включающий, главным образом, алифатические и циклоалифатические соединения (терпены и их производные), а также ароматические соединения. Ограниченное число эфирных масел обогащено каким-нибудь одним компонентом, например масло, полученное из кожуры лимона, может содержать до 90% лимонена.

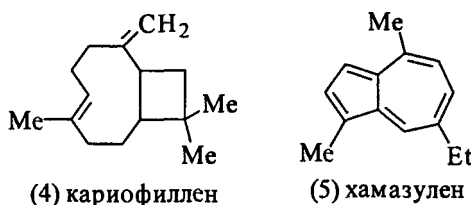
Эфирные масла насчитывают почти тысячу видов, но лечебными свойствами обладают и применяются в фитотерапии и ароматерапии около 100. Большинство из используемых в ароматерапии масел проявляют антибактериальное, успокаивающее и стимулирующее иммунитет действия. Для введения эфирных масел применяют аромакурильницы или аромалампы, служащие для испарения масел, ванны (для введения масел через кожу и дыхательные пути), ингаляторы (для вдыхания паров и туманов масел), накожные аппликаторы, компрессы, растирания, массажи, полоскания. (Изредка врач-ароматерапевт может назначить и энтеральный приём ароматического масла.) Например, масло мирры используют в курсах ароматерапии аллергических дерматитов, трофических язв и облысения. Это масло проявляет также болеутоляющее и мягкое наркотическое (без привыкания) действие. Успокаивающими свойствами обладают масла апельсина, герани, жасмина, розы, ромашки, эвкалипта. Эфирные масла гвоздики, лавра, лимона и ромашки способствуют улучшению памяти. Способны активизировать умственную деятельность масла гвоздики, герани, мяты, полыни, сосны и эвкалипта. Лимонное масло повышает работоспособность. Для снятия стрессов полезны ладан и масла герани, жасмина, лаванды, розы и ромашки. От бессонницы рекомендуются ладан и масла апельсина, можжевельника, лавра, мяты. Ещё в средние века Авиценна приписывал розовому маслу способность обострять мышление. В настоящее время установлено, что некоторые запахи повышают работоспособность как физическую, так и умственную, снимая чувство усталости. Это относится, например, к запаху лимонного масла, вдыхание аромата которого в эксперименте снижало наполовину число ошибочных действий у компьютерных програм-

мистов. Вдыхание паров бергамотного масла повышает остроту зрения, особенно в сумеречное время. Такие эфирные масла, как мятное, апельсиновое, фенхелевое входят в состав витаона — одного из бальзамов Караваяева. При нанесении витаона на слизистые оболочки носа эти масла защищают и лечат человека от заболеваний верхних дыхательных путей, а кроме того, повышают активность иммунной системы.

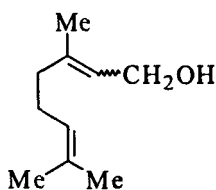
Многие душистые эфирные масла обладают биологической активностью благодаря тому, что содержат значительное количество терпеновых углеводов (моно-, сескви- и дитерпенов). Действительно, такие монотерпены, как лимонен (1), пинен (2), камфен (3) оказывают антибактериальное и противогрибковое действия. Они и ряд других монотерпенов проявляют мочегонные свойства. Известна также их возбуждающая способность.



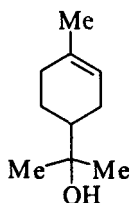
Для сесквитерпеновых углеводов, например кариофиллена (4), хамазулена (5) и других, характерны бактерицидное и фунгицидное действия. Они обладают, кроме того, противовоспалительными и обезболивающими свойствами. Многие из сесквитерпенов служат успокаивающими средствами, они также способны понижать кровяное давление.



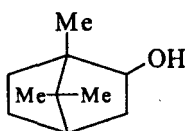
Дитерпеновые углеводороды полезны в основном для подавления роста и размножения патогенных бактерий и грибов. Из функционально замещённых производных терпенов наибольшее значение в качестве биологически активных веществ имеют спирты и альдегиды. Такие душистые спирты монотерпенового ряда, как гераниол (6), нерол (7), ментол, α-терпинеол (8) и борнеол (9) и некоторые спирты сесквитерпенового ряда, например фарнезол (10), проявляют антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активности. Они также обладают тонизирующим и мочегонным действиями и активизируют иммунную систему.



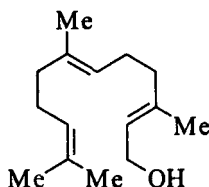
(6) гераниол (*транс*-);
(7) нерол (*цис*-)



(8) α -терпинеол

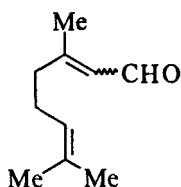


(9) борнеол

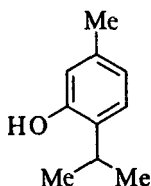


(10) фарнезол

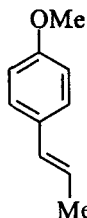
Ароматные монотерпеновые альдегиды гераниаль (11) и нераль (12) оказывают антибактериальное и противовоспалительное действия. Они способны проявлять тонизирующий эффект и понижать кровяное давление. Некоторые монотерпеновые кетоны ускоряют заживление ран.



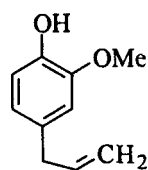
(11) гераниаль (*транс*-);
(12) нераль (*цис*-)



(13) тимол



(14) анетол



(15) эвгенол

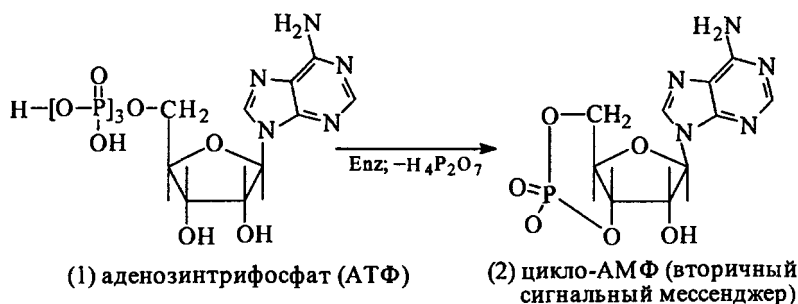
Из группы ароматических углеводородов следует выделить такие гидроксизамещённые производные, как тимол (13), анетол (14) и эвгенол (15), которые проявляют бактерицидные свойства. Они также стимулируют защитную систему организма, приводят к нормализации кровяного давления и оказывают возбуждающее действие.

1.4. О механизме восприятия пахучих молекул

Римский писатель I в. до н. э. Лукреций в своей поэме «О природе вещей» писал, что во внутренних стенках каждого носа есть поры, различные по размерам и формам. Что малые частицы пахучего веществ-

ва попадают в наш нос и входят в такие поры, которые близки им по размеру и форме. Что только тогда создают они в нас запаха ощущение, приятен он или нет. С тех пор обоняние оставалось самым загадочным из всех человеческих чувств. Лишь по прошествии двух тысяч лет уточнён механизм восприятия запаха, и работа специалистов по одорологии (науке о запахах) и ольфактологии (науке об обонянии), вскрывших (хотя и не до конца) тайны генерации запаховых образов, их хранения и связей с памятью, увенчана в 2004 г. Нобелевской премией.

На сегодня наука знает следующее об обонятельных рецепторах и системе обоняния. Внутренние стенки носа, смачиваемые слизью, имеют наружную обонятельную выстилку, в которой расположены обонятельные нервные клетки. В слизи содержатся различные белки и ферменты, с которыми происходит первичное взаимодействие пахучей молекулы — её узнавание, захват, перевод в растворимый в слизи комплекс с его специфическим транспортным Т-белком. Этот комплекс транспортирует запаховую молекулу к жгутикам-волоскам обонятельных нейронов (в этих волосках находится множество рецепторов). Затем следует вторичное взаимодействие молекулы запаха — на этот раз с рецепторным белком (R-белок), пронизывающим нейрональную мембрану. При полной комплементарности молекул одоранта активному участку рецептора (по химическим группировкам атомов, дипольным моментам, конфигурации участков, пространственным требованиям — конформационной подвижности и другим параметрам) происходит сбрасывание капсульного Т-белка в слизь (в рецикл) и пространственная перестройка R-белка его составляющих доменов. Подобный перестроечный импульс передается внутрь нейрональной клетки на внутриклеточный белок (так называемый G-белок), контактирующий с R-белком. Далее внутриклеточная молекула G-белка активирует фермент аденилатциклазу, которая в свою очередь ускоряет внутриклеточный синтез из аденозинтрифосфата (АТФ, 1) вторичного сигнального мессенджера — аденозин-3',5'-цикломонофосфата (цикло-АМФ, 2):



Напомним, что циклический нуклеотид (2) был открыт в 1950-х годах, что вскоре привело к созданию концепции вторичных сигналов

(в отличие от первичных, внесклеточных — гормональных и нейротрансмиттерных) передачи информации внутри клетки. Он является универсальным посредником передачи гормонального сигнала в клетке и активирует внутриклеточные ферменты протеинкиназы, участвующие в синтезе и фосфорилировании белков и различных ферментов. Таким образом, адсорбция одной молекулы запаха рецептором вызывает лавину биохимических реакций внутри нейрональной клетки, химически резко усиливая её чувствительность к запаховому сигналу. При этом происходит открытие ионофорных каналов для перехода катионов калия внутрь клетки (два иона K^+), а натрия — из неё (три иона Na^+), что приводит к возникновению электрического нервного сигнала в виде волны поляризации-деполяризации мембраны обонятельного нейрона. Сигнал возбуждения затем передается по аксону в обонятельную луковицу, связанную с центральной нервной системой. Попадание нервных импульсов в мозг сигнализирует о появлении запаха, образ которого создается в соответствии с уровнем и частотой импульсов. После анализа этого внешнего сигнала мозг формирует специфический поведенческий ответ организма. Причём эти сигналы воспринимаются как гипоталамусом, регулирующим физиологические и эмоциональные ответы организма на запах (возбуждение аппетита, стимулирование сексуального позыва, снятие чувства подавленности, расслабление), так и гиппокампом, который контролирует внимание и память. Память на запахи обычно ассоциируется с памятью житейских обстоятельств, при которых он воспринимался, то есть восприятие запаха становится феноменом сознания (генерация воспоминаний под действием запаха названа «феноменом Пруста»). «Помню ленточки на всех/ Детских шляпах,/ Каждый прозвевший смех,/ Каждый запах...» (М. Цветаева).

Какова дальнейшая судьба молекулы запаха? Считают, что после сигнализации запаха ферментные системы (цитохром P450) быстро окисляют молекулы одорантов (в основном вследствие гидроксипирования) и сбрасывают эти дезактивированные, уже не пахучие субстраты в слезу.

Таким образом, физиологический молекулярный механизм передачи запаха в основных чертах и многих деталях стал известен, но многое в этой области остается без ответа и до настоящего дня. Например, почему запах одного и того же вещества воспринимается по-разному левой и правой ноздрями? Левая воспринимает его более тонко, а правая создаёт более приятное ощущение. Более того, имеется целый ряд примеров, когда чистое вещество имеет один запах, а в сильно разведенном растворе приобретает совсем иной запах (см., например, разд. 5.2). Другим вопросом может служить некая неясность природы восприятия мозаики, букета запаха, создаваемого целым десятком, а то и сотней ароматических веществ, присутствующих в природных источниках (цветах, ягодах, плодах) или в синтетических композициях. К тому же недавно

был найден ещё один участок обоняния, который обнаруживается не у всех взрослых людей (но у всех детей он есть). Это орган Мозера — небольшой бугорок на внутренней средней части перегородки носа. Этот вомерозональный (сошниково-носовой) орган улавливает только запах феромонов (молекул внутривидового общения). Его роль до конца пока не выяснена. Если у насекомых и других животных индивидуальные и групповые запахи продолжают играть жизненно важную роль (например, феромоны и молекулы-метки), то у человека этот природный компонент в значительной мере утрачен. Он, однако, восполняется в определённой мере вынужденным использованием человеком разнообразных природных и синтетических пахучих веществ, которые помогают ему стать более привлекательным, интересным для окружающих, например, в плане знакомства, шансов на взаимность, сближения, заведения семьи и зачатия, что способствует выполнению программы продолжения рода.

Единой химической теории запаха, позволяющей объяснить в каждом отдельном случае связь химической структуры вещества с её запахом, предсказать на этой основе структуру молекулы, которая будет обладать конкретным запахом, всё ещё не создано. Лишь в ограниченном числе случаев можно выделить *одориформные* группировки в алифатическом и алкилароматическом рядах веществ, которые относятся к классам спиртов и эфиров, а также в ряду производных алициклических терпенов — альдегидов и кетон. Несмотря на многовековую историю использования пахучих веществ в жизни людей, методов объективного описания запахов, их интенсивности, количественной корреляции с физико-химическими характеристиками пахучих веществ пока не существует. В большинстве своём прогнозировать появление душистых свойств у синтезируемых веществ всё ещё трудно, хотя практически эта проблема чрезвычайно важна, не только для парфюмерии и косметики, но и для других сторон жизни человека.

1.5. Основные принципы создания новых душистых молекул

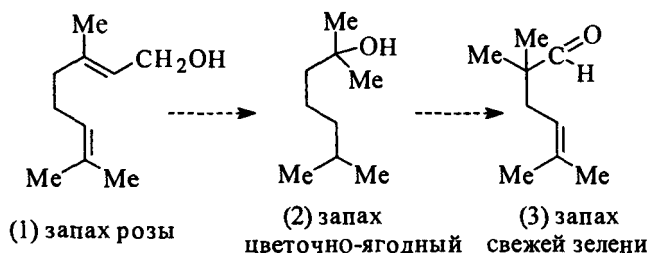
1.5.1. Эмпирический и аналоговый синтезы

Начиная с 1950-х и вплоть до 1990-х годов, химики ежегодно синтезировали, выделяли и полностью характеризовали до 200 тыс. новых веществ. С появлением в последнее десятилетие XX в. принципов комбинаторной химии число новых синтезируемых веществ многократно возросло. И хотя основной целью органического синтеза и, в частности, комбинаторной химии является создание главным образом биологически активных соединений, среди большого массива получаемых веществ встречаются такие, которые обладают запахом и потенциально интересны для ароматизации парфюмерно-косметических и пищевых

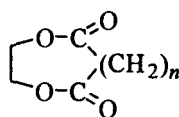
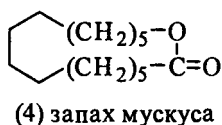
изделий, а также в ароматерапии. Таким образом, значительную долю пахучих соединений можно получить так называемым *эмпирическим синтезом* (то есть нецеленаправленно). В этом случае, когда рождённое синтетиком-эмпириком вещество является достаточно летучим, сам его создатель становится «парфюмером», который определяет необходимость передачи этого вещества на испытания профессиональным парфюмерам-«нюхачам». Если по шкале приятности и интенсивности запаха данное вещество будет соответствовать требованиям, предъявляемым специалистами к душистым веществам, его затем всесторонне изучают биологи-токсикологи для определения острой и субхронической токсичности и нежелательных побочных эффектов. При отсутствии токсических свойств определяют практическое направление использования душистого вещества и начинают его производить в промышленных масштабах и применять в качестве душистого компонента в коммерческих парфюмерных или косметических композициях, для отдушек в средствах бытовой химии или как пищевой ароматизатор.

Принцип аналогового синтеза является целенаправленным приёмом получения душистого вещества. Он основан на *химической модификации* (необязательно прямой) эталонной структуры известного синтетического или природного душистого соединения. Этот подход является интуитивным, умозрительным, основанным на тщательном и глубоком изучении строения органических веществ и их душистых свойств. С помощью такого приёма, исходя из аналогии двух сопоставляемых структур, запах известного вещества мысленно переносят на новое синтезируемое по замыслу соединение и ожидается, что душистые свойства последнего окажутся более приятными или приобретут новые необычные тона. В случае получения нового душистого вещества с более стойким или более интенсивным запахом возникает возможность достижения более экономичного расходования такого аналога в запаховых композициях.

Типичным примером аналогового синтеза может служить переход от природного гераниола (1), имеющего аромат розы, к синтетическому (не встречающемуся в природе) 2,6-диметилгептан-2-олу (2), обладающему цветочным запахом с земляничным тоном, и далее, к 2,2,5-триметил-4-гексен-1-алу (3), который пахнет травой и свежей зеленью.



В качестве другого примера можно привести структуру двух неприродных макроциклических диэфиров (сабината 5 и мусконата 6), обладающих мускусным запахом.

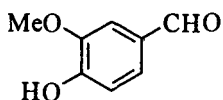


(5) $n = 8$, запах мускуса
с жирным тоном;
(6) $n = 10$, запах мускуса

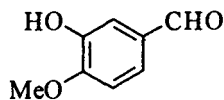
Эти соединения были получены в качестве аналогов натурального макролида (4), встречающегося в корнях и семенах растения дягиля и также имеющего запах мускуса.

1.5.2. Зависимость структура–запах. Одориформные группировки

В разд. 1.4 показано, что механизм восприятия запаха уже установлен в общих чертах. Однако различают несколько тысяч запахов и существуют многие тысячи пахучих веществ с самой разнообразной структурой, и до сих пор отсутствуют данные о том, каким же образом каждая из таких пахучих структур взаимодействует со своим хеморецептором. Насколько специфично это взаимодействие, каков потенциал возникающего при этом электрического нервного импульса, какова их последовательность в случае сложной смеси душистых веществ? Эти и подобные им вопросы остаются пока в большой мере открытыми, и теория, которая могла бы предсказать с достаточной точностью, какой запах будет иметь создаваемая молекула, до сих пор не разработана и находится на стадии накопления фактического материала. На настоящее время установлены не столь многочисленные (для того чтобы сделать обобщения эффективного предсказательного значения) конкретные зависимости запаха от состава, строения и стереохимии пахучих веществ. Рассмотрим некоторые примеры. Так, проявление ванильного запаха зависит от позиционной изомерии. Им обладает только изомер (1), у которого *para*-ОН группа свободна. При её этерификации запах исчезает, что, по-видимому, связано с уменьшением дипольного момента при переходе к изованилину (2).



(1) пахучий ванилин

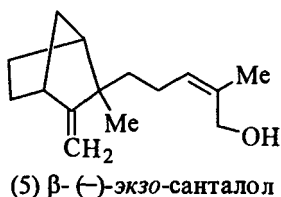


(2) непахучий изованилин

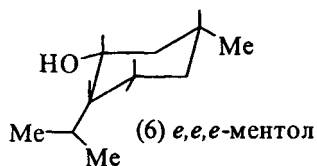
Геометрические изомеры значительной части душистых веществ обладают различными запахами. Например, у α -ионов Е-изомер (3) пахнет фиалкой, а Z-изомер (4) имеет запах древесины кедра.



При изучении зависимости структура—запах в одном и том же ряду веществ, изомерных относительно олефиновой связи и плоскости кольца и одновременно имеющих оптическую активность (наличие энантиомеров), было установлено, что каждый вид изомерии может в значительной мере определять наличие запаха, его интенсивность или отсутствие запаха у изомерных веществ и оптических антиподов. В качестве убедительного примера служат β -сantalолы, из которых лишь один оптический изомер (–)-энантиомер и только с *экзо*-расположенной алкенольной группой, в которой два старших заместителя должны иметь *цис*-конфигурацию относительно друг друга, обладают сильным санталовым запахом.



Ниже приведены данные по изменению характера запаха у *e,e,e*-диастереомера ментола (6) в зависимости от оптической активности:



(–)- форма с сильным мятным запахом;
(+)-форма с менее сильным чистым мятным запахом;
оптически неактивная (\pm)-форма с менее выраженным мятным запахом.

Остальные три диастереомера ментола (HO_e , $i\text{-Pr}_e$, Me_a , а также HO_a , $i\text{-Pr}_e$, Me_a) обладают нечистым мятным запахом, имеющим камфорную ноту.

Таким образом, при создании новых душистых веществ, имеющих хиральные центры, следует иметь в виду, что различные энантиомеры

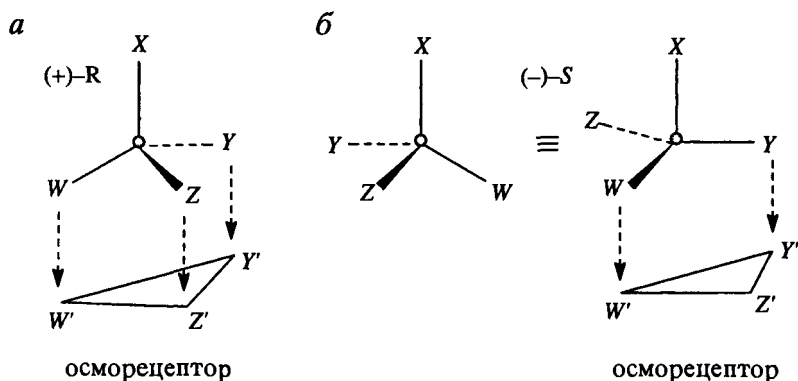


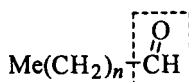
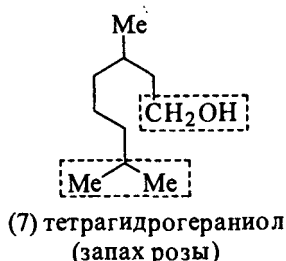
Рис. 1.1. Схемы трехконтактного взаимодействия энантимеров с осморецептором:

а — комплементарное (с ощущением запаха); б — аномальное (без ощущения запаха)

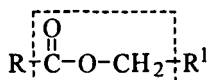
могут обладать различным запахом или один из изомеров может оказаться даже без запаха. В случаях хиральной зависимости запаха асимметрический центр в молекулах душистого изомера должен ориентироваться тремя точками на хиральном участке осморецептора, чувствительном к асимметрии «пахучих» молекул. Отметим, что взаимодействие между веществом и его рецептором обеспечивается, как правило, слабыми связями — водородными (—O...H—), электростатическими, ван-дер-ваальсовыми (диполь-дипольными, стэкинговыми) и гидрофобными. При их «нормальном взаимодействии», то есть комплементарном трёхточечном контакте ($W...W'$, $Y...Y'$, $Z...Z'$) (рис. 1.1, а), проявляется ожидаемый запаховый эффект. Другой же антипод оказывается некомплементарен активному участку рецептора (рис. 1.1, б) ($W...W'$, $Y...Y'$, а Z не взаимодействует с Z') и может иметь менее выраженный запах (или совсем его не проявить).

Очевидно, что требование двухточечного контакта пахучего вещества с осморецептором снимает различия в запахе оптических изомеров.

Заметный вклад в увеличение направленности синтеза душистых веществ внёс принцип одорифорных групп, то есть таких сочетаний атомов, введение которых в молекулу часто приводит к появлению у неё запаха. В ряду душистых производных алифатических (как насыщенных, так и ненасыщенных) углеводородов (7–9) одорифорными группами (взяты в пунктирные прямоугольники) являются следующие: $\text{Me}_2\text{CH—}$, $\text{—CH}_2\text{OH}$, —CHO , $\text{—CH}_2\text{C(O)—O—CH}_2\text{R}$.

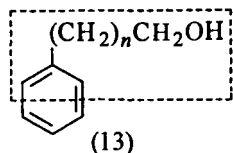
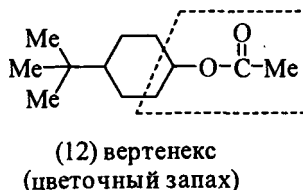
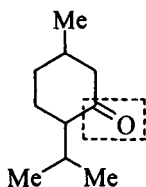
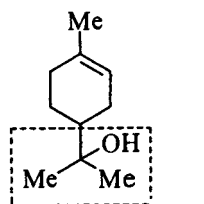


(8) алканали
 $n = 7, 8$ (запах розы и апельсина);
 $n = 9$ (запах цветочно-фруктовый)

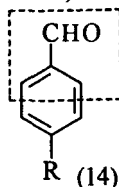


(9) эфиры
 $\text{R} = \text{H}, \text{R} = -(\text{CH}_2)_4\text{Me}$
 (запах груши);
 $\text{R} = \text{Et}, \text{R}^1 = n\text{-Bu}$ (запах
 фруктов с ромовой нотой)

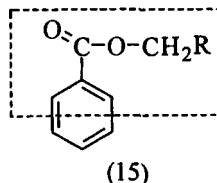
Аналогичные группировки могут генерировать душистые запахи в ряду алициклических (10–12) и ариалифатических производных (13–15).



$n = 1$ (запах розы);
 $n = 2$ (запах гиацинта)

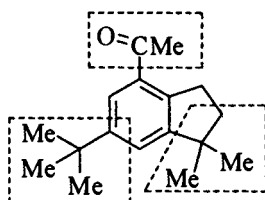


$\text{R} = \text{H}$ (запах
горького миндаля);
 $\text{R} = \text{OMe}$ (цветочный
запах боярышника)

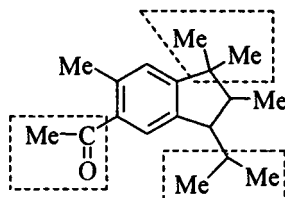


$\text{R} = \text{Ph}$ (бальзамический запах);
 $\text{R} = \text{CHMe}_2$ (запах
зелени с оттенком
розы)

В классе инданов (16, 17) и тетрагидронафталинов (тетралинов) наличие изопропильных ($\text{Me}_2\text{CH}-$) и особенно *трет*-бутильных ($\text{Me}_3\text{C}-$) групп в сочетании с ацетильными ($\text{MeC(O)}-$) придаёт ароматные мускусные свойства целой группе веществ.

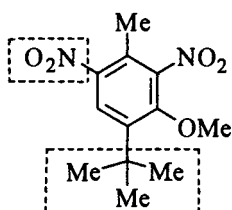


(16) целестолид
(запах мускуса)

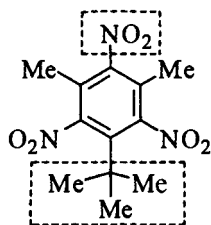


(17) тразеолид
(запах мускуса)

Мускусный запах возникает у метил- и *трет*-бутилпроизводных бензола, если в них ввести две или три нитрогруппы (соединения 18, 19):

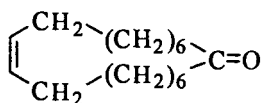


(18) мускус амбровый

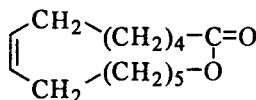


(19) мускус-кисл

Наконец, кетонные (вещество 20) и лактонные (21) функции в макроциклах обеспечивают молекулам запах мускуса и свойства фиксаторов запаха.



(20) цибетон
(запах мускуса)



(21) амбреттолид
(мускусный запах)

Итак, мы знаем, что химическое и пространственное строение вещества определяет наличие у него запаха. Однако его уровень, интенсивность и эффективные концентрации вещества могут в значительной степени зависеть и от других разнообразных факторов. Для создания эффективной концентрации пахучего вещества, достаточной для проявле-

ния запаха необходимой интенсивности, его молекула, кроме основной одорофорной группировки, непосредственно отвечающей за запаховый эффект, должна содержать гидрофильные фрагменты, чтобы осуществлялся её нормальный перенос в слизи носового эпителия к осморецепторам нейронных жгутиков-ресниц, которые погружены в водную слизь. При дизайне душистых веществ стараются учитывать эти требования, вводя соответствующие химические группировки в потенциально душистые вещества. Так, введение в структуру фенольных группировок, карбоксильных и спиртовых групп улучшает водорастворимость органической молекулы, изменяет её кислотность и полярность, усиливает, как правило, её запах. Наличие *n*-алкенильных цепей и циклоалкильных группировок может улучшить связываемость с осморецептором благодаря ван-дер-ваальсовым силам. Отметим, что при синтезе душистых веществ обычно избегают введения серосодержащих группировок, которые генерируют очень неприятные запахи. Следует отметить, что рассмотренные приёмы генерирования и модификации запахов у потенциального душистого вещества не являются абсолютными и не всегда могут обеспечить ожидаемый эффект.

1.5.3. Принцип компьютерного синтеза и прогнозирования запаха вещества

В последние годы на помощь химикам и парфюмерам приходит компьютерная техника, которая позволяет до проведения синтеза веществ определить их запаховый потенциал машинным анализом и моделированием. Такой подход может быть основан на кластерном анализе большого базового набора уже известных душистых синтетических и природных веществ, сгруппированных по их структуре или видам их запаха. Другим типом компьютерного прогноза может служить моделирование на ЭВМ механизма взаимодействия потенциального душистого вещества с осморецептором на основе знаний об эмпирических связях известных душистых веществ с их рецепторами.

Для прогнозирования потенциальной структуры и запаха вещества проводится компьютерный анализ от десяти до многих сотен так называемых молекулярных дескрипторов на каждую молекулу, например длины связей и углы связей (по данным рентгеноструктурного анализа), *Z*-, *E*-изомерия, абсолютная (*R,S*) конфигурация хиральных атомов, степень конформационной подвижности частей молекулы, дипольные моменты, окислительно-восстановительные потенциалы, сродство к электрону, поляризуемость, потенциалы ионизации, площадь и объём мономерной молекулы и многие другие. Специалисту по запахам не обязательно в этом случае иметь вещество в руках, а химику заранее его син-

тезировать — достаточно лишь ввести в компьютер сведения об его строении. По окончании машинного анализа оператор получает данные о возможном запахе потенциального вещества и возможных путях его синтеза. Подобное машинное «сито» экономит время, материалы и силы при аналоговом поиске потенциальных душистых веществ. Однако выявление принципиально новых запахов или новых видов одорифорных группировок будет еще долгое время основываться на эксперименте и интуиции исследователя. Следует отметить, что компьютерный синтез используется уже около 30 лет для планирования путей синтеза органических веществ заданного строения. Современные программы для компьютерного синтеза основываются на описаниях структуры конечных продуктов, строении доступных исходных соединений и катализаторов, сведениях об известных реакциях, их механизмах и условиях их протекания. Проводится ретросинтетический анализ, исходя из строения целевого продукта, и создается «дерево» реакций его прямого синтеза.

1.5.4. Схема разработки нового синтетического душистого вещества

Путь душистого вещества от замысла синтетика до выпуска готовой формы и его применения в парфюмерии, косметике и т. д. сложен, трудоёмок и долог. Причем суммарные затраты могут достигать многих десятков миллионов долларов. Схема разработки нового душистого продукта, необходимость в котором диктуется потребностями парфюмерно-косметического рынка, включает следующие стадии (рис. 1.2). На *стадии 1* проводятся умозрительный или машинный перебор химических структур и выбор базового потенциально душистого оригинального вещества. Создается замысел, что синтезировать, зачем и как. Анализируется информация о наличии разнородных элементов, групп атомов, функциональных группировок, типах связей между ними, их электронном строении и пространственном расположении, хиральности. Совокупность этих данных может сообщить строению целевого вещества ожидаемый потенциал свойств, включая, прежде всего, полезный тип запаха, подобно тому, как фраза, составленная из букв, слов и связок слов, получает смысловое звучание. Уже на этой стадии делается предварительная оценка доступности и стоимости исходных реагентов, их токсичности. В разработке целевых структур участвуют специалисты по органическому синтезу, химии природных и синтетических душистых соединений. Они же заняты и на *стадии 2*, которая заключается в выборе и лабораторной разработке методов и путей синтеза промежуточных веществ и целевого соединения, его близких структурных аналогов, их отборе по надлежащей устойчивости, простоте получения, выходу, рас-

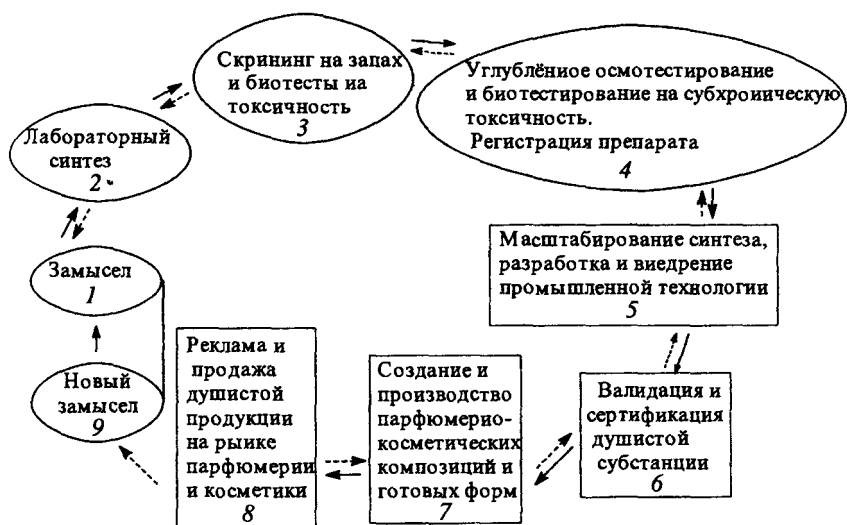


Рис. 1.2. Схема разработки нового душистого вещества

творимости и т. п. Делается предварительная оценка технико-экономических показателей, которая диктует выбор пути синтеза с минимальным числом стадий, наименьшими затратами труда, времени, энергии и наибольшей безопасностью всех операций.

Осмтестирование на *стадии 3* разработки — главное сито, которым отбраковывается основная масса нед душистых, малодушистых и неприятно пахнущих синтезированных соединений и остаются для продолжения углубленных испытаний наиболее перспективные вещества, обладающие высокоценными душистыми свойствами и не проявляющие при этом высокой острой токсичности и других побочных эффектов в отношении человека.

Ответственной является *стадия 4* — углублённое осмотестирование отобранного душистого вещества, в ходе которого подтверждается высокая ценность разрабатываемого вещества в качестве душистого компонента или фиксатора запахов. Выясняется наличие или отсутствие у него неблагоприятных воздействий на человека, определяется субхроническая токсичность — мутагенность, канцерогенность, тератогенность, аллергенность и т. д. Только на крысах токсичность препарата изучается не менее, чем на трёх поколениях и в течение двух лет. Стадия 4 наиболее длительная и занимает два-три года. Из многих исследованных соединений на регистрацию, патентование и сертификацию поступает одно-два вещества. Основными действующими лицами на стадиях 3 и 4

разработки являются парфюмеры, биологи и токсикологи. В случае положительных государственных испытаний душистое вещество получает официальный статус (регистрируется) и передается на разработку технологии его синтеза — масштабирования лабораторной установки, создания пилотной и, наконец, промышленной установок.

Стадия 5 — разработка промышленного синтеза. Она самая материалоёмкая, трудоёмкая и энергоёмкая. Работы на этой стадии выполняют технологи, инженеры, химики, физико-химики и экономисты.

Получаемая на производстве душистая субстанция проходит стадию государственной валидации и сертификации (*стадия 6*), где ей придается статус полного соответствия современным требованиям к химическим соединениям, с которыми человек имеет контакт через кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути, лёгкие, а в случае пищевых ароматизаторов — и через рот, пищевод и желудочно-кишечный тракт. Таким образом, данное душистое вещество получает разрешение на его широкое использование в парфюмерно-косметических изделиях, продукции бытовой химии, а также в пищевых продуктах.

На *стадии 7* изучаются и создаются наиболее приемлемые формы применения душистой субстанции в парфюмерных композициях (духи, одеколоны, парфюмерная и туалетная вода), в косметических составах (отдушки в пудрах, губных помадах, кремах, лосьонах, средствах для волос), в продуктах бытовой химии (отдушки для мыла и синтетических моющих средств, чистящих средств, растворы одорантов и дезодорантов для ванн и туалетов и др.), в пищевых продуктах в качестве ароматизаторов.

С заводского производства душистая субстанция и/или готовое парфюмерно-косметическое изделие поступает в продажу (*стадия 8*). Эффективность рекламы выпускаемого промышленного препарата или изделия, потребности рынка, объёмы и сроки продажи определяют длительность его существования на рынке парфюмерии и косметики.

В заключение следует подчеркнуть, что по некоторым оценкам на научные разработки тратится 15–20% общих затрат, на скрининг, углубленные испытания и создание парфюмерной композиции — примерно 20%, на изучение субхронической токсичности — от 20 до 30%, на разработку технологии — примерно 20–25%. Остальные затраты идут на регистрацию и маркетинг. Уместно будет сказать, что парфюмерные изделия, особенно духи, считаются товарами, сложными для рекламирования, поскольку трудно поддаются описанию словами. Хотя и в этой области есть примеры весьма эффективного воздействия на вкус покупателей душистой продукции. К примеру, долгая жизнь духов «Шанель № 5» связана не только с удачной ароматной формулой, но и с постоянным рекламированием этих духов, в котором участвовали, подчас невольно, многие женщины Франции и других стран. Так, почти мгновенно облетел весь мир ответ Мэрилин Монро на нескромный вопрос навязчивого

журналиста — «А что Вы надеваете на ночь?» — «Только несколько капель “Шанель № 5”».

К душистым веществам, имеющим практическое значение, предъявляются многочисленные и жёсткие требования. Первое требование заключается в том, что душистое вещество должно обладать выраженным функциональным свойством, то есть иметь сильный и стабильный приятный запах, который оно сообщает готовому изделию при введении в него в минимальном количестве. Поскольку душистое вещество при его применении имеет контакт с кожей человека и поступает в его организм через дыхательные пути, то следующим очень важным требованием является нетоксичность для человека душистого соединения. Подобные вещества, предназначенные для более полного удовлетворения эстетических потребностей людей, должны иметь очень низкую острую и субхроническую (отдаленную) токсичность. Они не должны обладать тератогенностью, эмбриотоксичностью, мутагенностью, канцерогенностью, аллергенностью, не должны вредно влиять на иммунную систему организма и способность воспроизводить потомство (репродуктивность), а также не должны вызывать других нежелательных эффектов. Изучению токсических свойств уделяют в настоящее время самое серьёзное внимание. Это в значительной мере удлиняет сроки между созданием душистого вещества в лаборатории и его массовым производством и применением.

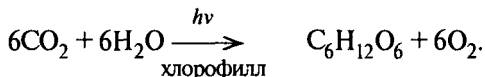
Кроме рассмотренных требований душистые вещества должны иметь достаточно высокую стабильность при их хранении и в процессе приготовления парфюмерно-косметических и других изделий. Их производство должно отличаться простотой и малыми трудоёмкостью и энергозатратами. Вещества, используемые в качестве душистых добавок, должны иметь возможно низкую себестоимость и быть доступными на рынке. Они должны таким образом повышать качество изделий, создавать их ценность, чтобы экономическая эффективность их применения и реализация на рынке (доходность, рентабельность) оказались достаточно высокими. Эта задача не из простых, имея ввиду, что в нынешнее время для создания, производства и внедрения на рынке новой марки духов расходуется до 50 млн долларов. Так, на себестоимость многих духов повлияло использование фиксаторов запахов, которые уменьшают испарение очень летучих душистых компонентов. Это позволило значительно снизить количество употребления духов каждым индивидуумом и в то же время продлить сохранность благовонного запаха на коже и одежде.

Напомним, что рынок душистых парфюмерно-косметических изделий оценивался в 2003 г. суммой продаж почти 200 млрд долларов. Прогнозируемый ежегодный рост на последующие годы составляет почти 5%. Стоит также отметить, что в настоящее время одна треть мировой парфюмерной продукции производится во Франции.

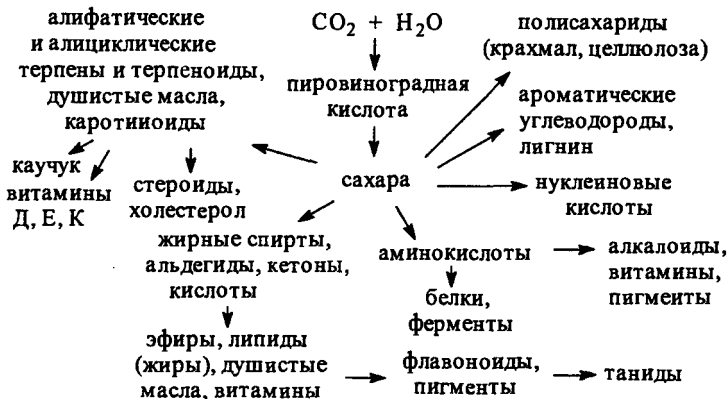
1.6. О биосинтезе натуральных душистых веществ в растениях

Всего на Земле произрастает более трёх тысяч видов эфиромасличных растений. Содержание масляной фракции в эфирноносной части растения — листьях, корнях, коре, древесине, цветах и семенах колеблется от 0,01 до 20%. Поскольку самое высокое содержание эфирного масла приходится обычно на периоды цветения растений и созревания семян и плодов, можно с уверенностью считать, что одной из главных ролей генерирования эфирного масла растением служит привлечение животного для размножения растений, как опылением цветов, так и поеданием плодов и семян и переносом непереваренных семян, удобренных экскрементами, в другие ареалы.

Эфирные масла состоят из смеси терпенов, родственных им соединений и производных ароматических углеводородов, которые кипят при температуре выше 100 °С, но весьма летучи. Углеродный остов монотерпенов включает 10 атомов углерода, связанных по типу димера изопрена (2-метилбута-1,3-диена). Сесквитерпены имеют в своём составе три изопреноидных единицы, а дитерпены — четыре. Терпены и терпеноиды образуются в растениях в результате ферментативных реакций из углеводов, которые в свою очередь являются продуктами фотосинтеза — восстановительной конденсации углекислого газа с водой:



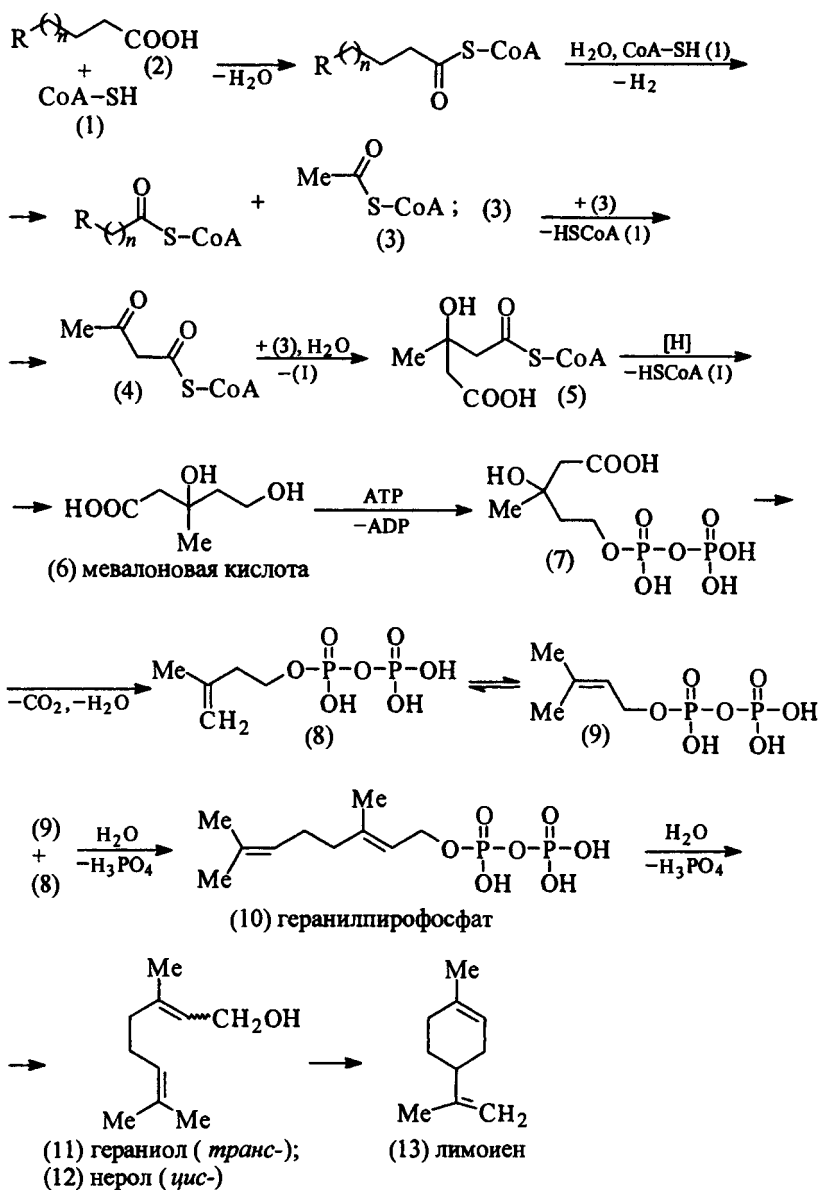
Этот сложный химический и физический процесс в зелёных растениях сопровождается поглощением энергии солнечного света, которая преобразуется в энергию химических связей, и выделением свободного кислорода. Синтезированные таким фотохимическим образом сахара превращаются в растениях в целлюлозу, крахмал, лигнин, жирные спирты, кислоты и их эфиры, жиры, аминокислоты, белки, витамины, эфирные масла, алкалоиды:



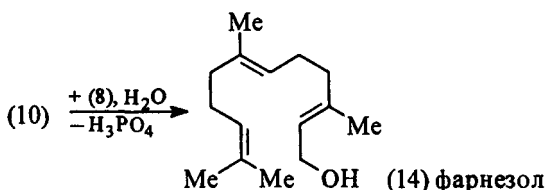
В ферментативных синтезах душистых терпенов алифатического и алициклического ряда из сахаров и производных жирных углеводов важную роль играет кофермент А (CoA). Он является производным аденозинтрифосфорной кислоты. Буква А означает основную функцию этого кофермента — перенос ацильных групп. Кофермент А состоит из аденина, связанного β -N-гликозидной связью с 3-фосфо-D-рибозой. Остаток рибозы содержит при C-5 пиродифосфатную группу, связанную через пантотеновую кислоту с меркаптоэтиламином. Последний фрагмент является активной частью кофермента, так как его тиольная группа легко образует тиоэфирные связи с карбоксильными остатками кислот:



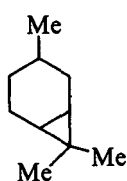
При метаболизме высших жирных кислот (2) кофермент (1) отщепляет двухуглеродные фрагменты в виде ацильных групп. Образующиеся две молекулы S-ацетилкофермента А (3) конденсируются до четырёхуглеродного производного — ацетоацетата (4). Затем к кетонной группе тиоэфира (4) присоединяется ещё одна молекула (3) и образуется моно-тиоэфир дикарбоновой кислоты (5). Его последующий ферментативный гидролиз сопровождается отщеплением одной молекулы кофермента и восстановлением остатка дикарбоновой кислоты до свободной шестиуглеродной 3,5-дигидрокси-3-метилпентановой (мевалоновой) кислоты (6). Дальнейший каскад биохимических превращений этой важнейшей для синтеза всех терпеноидов кислоты (дифосфорилирование с помощью аденозинтрифосфата, декарбоксилирование, дегидратация и изомеризация) приводят последовательно к эфиру (7) и далее к эфирам ненасыщенных пятиуглеродных спиртов (8, 9). Содимеризация двух последних спиртов, сопровождаемая гидролитическим отщеплением пиродифосфатных групп, даёт сначала геранилпиродифосфат (10), а затем душистый монотерпен гераниол (11). Аналогично синтезируется *цис*-нерол (12). Циклизация спиртов (11, 12) и их фосфатов приводит к моноциклическим терпеноидам (лимонен 13).



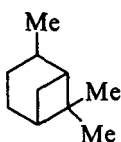
Дальнейшее присоединение изопентенильных фосфатов (8) к геранилпирофосфату (10) обеспечивает биосинтез сесквитерпена фарнезола (14) и других душистых сесквитерпенов и дитерпенов.



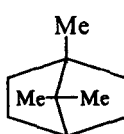
Бициклические монотерпеноидные системы типа карана (15), пинана (16), камфана (17), изоборнилана (18) и т. д. образуются в растениях из лимонена (13).



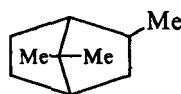
(15) каран



(16) пинан

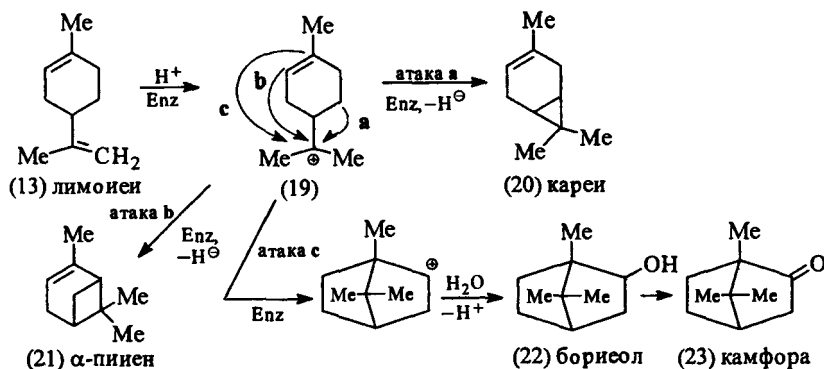


(17) камфан



(18) изоборнилан

Сначала этот биогенетический предшественник указанных систем протонируется по пропильному фрагменту, и возникают третичные карбониевые катионы типа (19). Далее следуют внутримолекулярные взаимодействия этого катионного центра с различными нуклеофильными атомами углерода (атаки а-с), которые приводят к бициклическим производным (20–23).



Биосинтез душистых веществ ароматического ряда укладывается в следующую метаболическую схему, исходя из моносахаридов, например из глюкозы (24):

На первой стадии молекулы глюкозы фосфорилируются и расщепляются по разным направлениям с образованием тетроз (фосфата D-эритрозы, 25) и енолфосфата пировиноградной кислоты (26). При конденсации фосфатов (25, 26) формируется производное гептановой кислоты (27), которое затем циклизуется в дегидрохинную (28) и хинную (29) кислоты. Последняя дегидратируется в шикимовую кислоту (30), которая далее взаимодействует с фосфатом (26), давая эфир (31). Его дегидратация приводит к хоризмовой кислоте (32), которая в результате Кляйзеновской перегруппировки превращается в префеновую кислоту (33). После стадий ароматизации и декарбоксилирования префеновой кислоты (33) возникают арилпировиноградные кислоты (34) и на их основе в результате ряда окислительно-восстановительных и других ферментативных биореакций образуются душистые вещества ароматического ряда (35–43).

1.7. Технология выделения душистых масел из растительных материалов

Из нескольких тысяч видов эфиромасличных растений промышленное значение имеют 200–300 видов. Содержание масел в эфироносной растительной части колеблется в значительных пределах (от доли процента до десятка процентов), причём масла обычно представляют собой очень сложную смесь десятков и даже сотен веществ. Лишь некоторые эфирные масла обогащены главным душистым компонентом на 50–90%. Так, анисовое масло на 90% состоит из анетол, кориандровое — на 80% из деканала, в то же время в розовом масле присутствуют более двух сотен веществ, а мажорный компонент — 2-фенилэтанол занимает 25–60% его массы (в зависимости от метода получения розового масла). Из «монокомпонентных» масел часто выделяют индивидуальные душистые вещества, которые являются конкурентами высокого качества синтетическим заменителям. В целом уровень применения эфирных масел по тоннажу не снижается, что можно было бы ожидать в связи с бурным развитием тонкого органического синтеза душистых компонентов во второй половине XX в., а даже продолжает расти благодаря, в частности, использованию этих масел не только в парфюмерии, косметике, официальной медицине, но и в ставшей модной во многих странах ароматерапии. В настоящее время суммарное мировое производство эфирных масел превышает 30 тыс. т в год. Ежегодно продажа в США только духов, изготавливаемых на основе душистых эфирных масел, превышает 5 млрд долларов.

Основными методами выделения эфирных масел в промышленности являются прессование, мацерация, анфлёраж, экстракция и перегонка с

водяным паром. По-видимому, прессование (отжим) как метод выделения эфирного масла из растительного сырья применяли издавна, поскольку в приложении к получению апельсинового или лимонного масел выжиманием корок этих цитрусовых плодов он достаточно прост и нагляден. Известно, что в Индии уже тысячу лет назад умели выжимать розовое масло из лепестков розы.

Об извлечении душистых веществ из пахучих частей растений (цветков, корней, травы) контактным поглощением тёплым животным жиром (говяжьим, свиным) или оливковым маслом было известно ещё в античные времена. Подобный способ экстракции в парфюмерной технологии называют *мацерацией*. Он заключается в прямой диффузии душистых веществ из одной жидкой (или твёрдой) фазы в другую жидкую фазу, которая не смешивается с первой. Значительно позднее (со средних веков) научились поглощать летучие душистые растительные вещества их бесконтактной абсорбцией жирами — анфлёражем. Этот приём сорбции пахучих паров тонким слоем жира применим только для цветочных лепестков, легко испаряющих свои душистые компоненты, например в случае жасмина. В данном случае душистые вещества из жидкой (или твёрдой) фазы сначала диффундируют в газовую фазу (испаряются), а затем адсорбируются другой жидкой фазой. Естественно, что поглощённые чистым свиным или говяжьим жиром душистые вещества необходимо затем отделить от этого жира, для чего используют их экстракцию легколетучими растворителями. Из полученного таким образом экстракта испаряют растворитель и в результате в остатке имеют чистое эфирное масло.

Наиболее распространёнными в настоящее время методами извлечения эфирных масел являются экстракция и перегонка с паром. Экстракционные методы обычно рекомендуют применять в тех случаях, когда извлекаемые душистые вещества термически малостойки и не выдерживают даже температур перегонки с водяным паром (100 °C).

В современных способах экстракции масел из разнообразного растительного сырья используют экстрагенты, которые обладают высокой летучестью, что необходимо для их лёгкого отделения от масел методом упаривания. В качестве экстрагентов применяют бутан, низкокипящие петролейные эфиры (смеси углеводородов с четырьмя-шестью атомами углерода), низшие алифатические спирты, бензол, толуол. Сейчас получает широкое использование низкотемпературная экстракция сжиженным диоксидом углерода благодаря высокой эффективности извлечения масел.

Большую часть эфирных масел выделяют из растительного сырья методом перегонки с водяным паром. Этот способ имеет глубокие корни. Ещё в XI в. Абу Али Ибн Сина (Авиценна) описал получение лечебных эфирных масел перегонкой. Он усовершенствовал перегонку изобретением змеевикового холодильника-конденсатора. После этого для полу-

чения эфирного масла и душистой воды стали более широко использовать дистилляцию. В книгах Авиценны были описаны полученные таким образом коричневое, мятное, ромашковое и укропное эфирные масла (их называли, естественно, по растительному источнику происхождения).

Но только с XVI в. процесс выделения эфирных масел из растительного сырья перегонкой с паром стал повсеместным в городских аптеках. Он стал использоваться для получения уже не единичных, а двух-трёх десятков душистых и лекарственных эфирных масел и в значительных масштабах. На Балканах в XVII в. началось производство розового масла перегонкой с паром из лепестков розы. В настоящее время число получаемых масел составляет несколько сотен, хотя широкое применение из них нашли около двухсот.

Напомним, что суть этого метода заключается в том, что наличие горячего водяного пара над обрабатываемой паром смесью приводит к снижению парциального давления перегоняемых душистых компонентов, а следовательно, и к уменьшению их температуры кипения при постоянном общем давлении всех паров над жидкой смесью. Летучие с водяным паром душистые вещества переходят в паровую фазу, и образовавшаяся смесь паров поступает в холодильник. Там она охлаждается и конденсируется в виде жидкой смеси, которая поступает в приёмник, где разделяется на два слоя — масляный и водный, поскольку эфирные масла малорастворимы в воде. Масло затем отделяют декантацией, центрифугированием или экстракцией и получают товарный продукт. Водный слой, конечно, может содержать заметное количество растворённого масла, которое можно дополнительно извлечь экстракцией не смешивающимися с водой растворителем или адсорбцией активированным углем. В некоторых случаях водный слой применяют для приготовления душистой туалетной воды.

При выделении масла экстракцией (рис. 1.3) растительный материал обрабатывают бутаном (или петролейным эфиром, жидким диоксидом углерода или другим подходящим растворителем), в слой которого переходят растворимые растительные компоненты. Экстракт затем отделяют и упаривают, получая масляный остаток, называемый *конкретом*. Он состоит из летучих душистых компонентов и смеси нелетучих алифатических углеводородов и воскообразных веществ. В случае розового масла полученный конкрет добавляют в косметические изделия в качестве отдушки. Основное же количество конкрета обычно употребляют для производства другого типа эфирных масел, называемого *абсолю*, которое получается в результате экстракции из конкрета только пахучих компонентов (воскообразные малопахучие вещества не растворяются в спирте). Масла абсолю (абсолютные масла) используются главным образом для создания душистых парфюмерных композиций. Другим направлением переработки растительного сырья является отгонка из них летучих

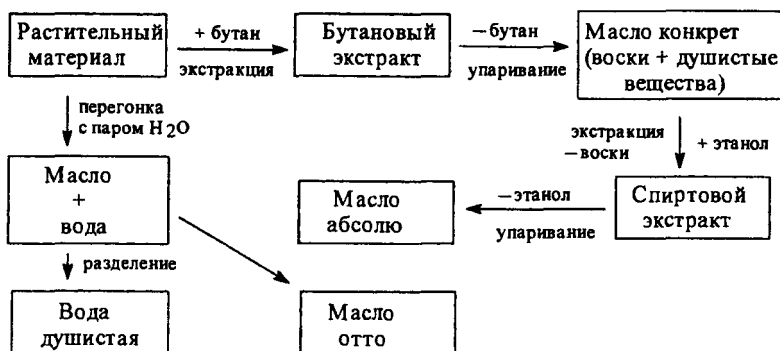


Рис. 1.3. Схема промышленного выделения эфирных масел из растительного сырья

душистых веществ с водяным паром. После отделения водного слоя получают эфирные масла под названием *отто*. Водные отстои после отделения масла отто представляют собой слабые растворы душистых компонентов. Их часто используют для приготовления ароматных туалетных вод, например «розовой воды», при нанесении которой на кожу или одежду женщины «ласково следом летит роз дуновенье», как написал 2,5 тыс. лет назад греческий писатель Еврипид.

В заключение следует отметить, что химический состав эфирных масел, получаемых из одного и того же вида растения, может значительно меняться в зависимости от географии и погодных условий его выращивания, сроков и способов сборки урожая, его хранения, а также методов переработки сырья. Поэтому соблюдение строгих требований по качественному и количественному составам эфирного масла достаточно затруднено. Тем не менее существует определённый подход по их стандартизации, основанный на приборном хроматографическом анализе. Эфирные масла высокого качества для парфюмерии и ароматерапии должны соответствовать принятому «хроматографическому профилю» по природе компонентов, их числу и соотношению.

1.8. Классификация душистых веществ

Душистые вещества можно классифицировать по четырём признакам: по запаху; по направлению использования; по источникам получения; по химическому строению. Вплоть до настоящего времени нет строгой научной классификации душистых веществ по запаху и для их

описания продолжают пользоваться субъективными терминами типа «фруктовый» или «цветочный», «мускусный» или «гнилостный»... И в этом направлении учёные и производственники остаются пока только «с носом». Тем не менее уже созданы приборы, предназначенные для идентификации летучих органических соединений, названные «электронным носом». Принцип их действия основан на измерении изменения проводимости электрического тока полимерными материалами (например, полипирролами, допированными металлами) вследствие поглощения ими летучих органических веществ. Их уже используют для определения свежести или испорченности пищевых продуктов, для контроля за наркотиками и т. п. Однако прибора для точной характеристики того или иного запаха (а не только вещества и тем более сложной смеси веществ — носителя этого запаха) ещё не изобрели. Нос человека остаётся до сих пор самым чувствительным и надёжным прибором при работе с запахами, которым можно определять наличие пахучих молекул в концентрациях до 10^{-6} г в 1 м^3 воздуха.

Следует иметь в виду, что ощущения и определение характера запаха даже одного и того же душистого вещества различными людьми могут сильно отличаться. Например, запах метилсалицилата в США и Канаде оценивается как очень приятный, а в Англии и Швейцарии как вонючий, неприятный. Запахи цветов оцениваются неодинаково не только в разных странах, но и среди представителями одной нации. Так, обнаружено резкое расхождение в оценке одного и того же запаха людьми разных полов, возрастов и состояния здоровья. Уместно также напомнить, что даже нос одного человека воспринимает по-разному один и тот же запах — для правой ноздри он более приятен. Все эти факты говорят о большой доле субъективности при отнесении того или иного запаха к определённой группе.

По запаху оказалось трудно классифицировать душистые вещества ещё и потому, что нередко запах одного и того же вещества зависит от его концентрации, например в случае индола и скатола (см. разд. 5.2).

Первую попытку классификации всех запахов сделал ещё Аристотель в IV в. до н. э., который разделил их на шесть основных: сладкие, кислые, острые, терпкие, сочные и зловонные. И только через две тысячи лет начались систематические попытки создания более основательных классификаций. Согласно одной из теорий XVII в. предлагалось выделить семь так называемых первичных (базовых) типов запаха: эфирный, камфарный, мускусный, цветочный, мятный, острый и гнилостный. Все же остальные существующие многообразные запахи можно было получить смешением перечисленных элементарных запахов. В середине XVIII в. все запахи сгруппировали в семь классов, а в конце XIX в. добавили ещё два класса, предложив, таким образом, следующую классификацию запахов: 1) эфирные

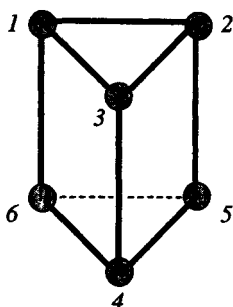


Рис. 1.4. Парфюмерная призма:

1–6 — базовые запахи (1 — цветочный; 2 — фруктовый; 3 — гнилостный; 4 — горелый; 5 — смолистый; 6 — пряный)

(ацетоновые); 2) пряные (хвойные, камфарные, гвоздичные, цитрусовые, ментольные, коричные, лавандовые); 3) благовонные (жасминовые, фиалковые, ванильные); 4) амброво-мускусные; 5) чесночные; 6) горелые; 7) козлиные (каприловые, запахи мочи, пота, спермы, сыра); 8) отталкивающие; 9) зловонные (гниль, фекалии).

В 1916 г. была создана классификационная система запахов в виде пятигранной призмы (рис. 1.4), в шести вершинах которой располагаются базовые запахи (1–6), а в точках, лежащих на рёбрах, гранях и внутри призмы — запахи, составленные, соответственно, из двух (например, 1–2 — цветочно-фруктовый), трёх, четырёх и шести основных запахов.

Существуют и чисто «парфюмерные» классификации ароматов. Например, классификация французского парфюмерного комитета, разработанная в 1999 г., насчитывает семь групп запаховых композиций, разбитых на ряд подгрупп:

1. Цитрусовые (включает пять подгрупп — пряные, цветочные, древесные и т. д., например цитрусово-шипро-цветочные духи Eau Sauvage Кристиана Диора).

2. Цветочные (девять подгрупп — моно- и полицветочные лавандовые, альдегидные, зелени, фруктовые, древесные, морские и т. д., например цветочный букет L'Air du Temps Нины Риччи).

3. Фужерные или папоротниковые (пять подгрупп — цветочные, амбровые, пряные, фруктовые, ароматические и т. д., например Enigme Пьера Кардена).

4. Шипровые (семь подгрупп — фруктовые, цветочные, альдегидные, кожаные, ароматические, зелени и т. д., например шипрово-зелёный Ветивер фабрики «Свобода» и шипрово-цветочные Donna Trussardi Труссарди).

5. Древесные (восемь подгрупп — цитрусовые, хвойные, пряные, амбровые, ароматические, кожаные, морские, фруктовые, например древесные Santal de Myscore Шисейдо).

6. Амбровые (шесть подгрупп — цветочные, пряные, цитрусовые, древесные, фруктовые, например цветочно-фруктово-амбровые — Красная Москва фабрики «Свобода», Fou d'Elle Лапидуса).

7. Кожаные (три подгруппы — цветочные, табачные и т. д., например Derby Герлена).

По направлению использования душистые вещества можно подразделить на вещества парфюмерного назначения (для составления душистых

композиций, предназначенных для изготовления духов, парфюмерной воды или «дневных духов», одеколонов и туалетной воды), вещества *косметического назначения* (для придания душистости косметическим изделиям — губной помаде, кремам, лосьонам, пенам), вещества-*отдушки* (для мыла, моющих синтетических средств и других изделий бытовой химии) и, наконец, вещества, *фиксирующие запахи* (для уменьшения испарения базовых душистых веществ, а также для интенсификации их запаха в случае синергизма, то есть такого взаимного влияния двух компонентов парфюмерной композиции, которое усиливает их полезные, в данном контексте и душистые, свойства).

По источникам получения душистые вещества делят на синтетические, полусинтетические, получаемые модификацией природных веществ, и природные, например ментол, ванилин, кумарин.

По химическому строению душистые вещества разделяют на органические синтетические производные алифатического, алициклического, ароматического и гетероциклического рядов (внутри каждого ряда их подразделяют на группы, основываясь на наличии тех или иных функциональных групп и заместителей); органические природные соединения (натуральные душистые вещества, входящие в состав растительных эфирных масел).

В заключение этой главы следует ещё раз подчеркнуть, что очевидное отсутствие в теории запаха каких-либо количественных корреляций запаха с определёнными физическими параметрами пахучих веществ (какие наблюдаются в теории звуков или красителей, где чётко связывают, например, окраску вещества с длиной волны поглощаемого света) оставляет слишком много места для субъективизма в этой области и слишком мало места для достаточно строгой научной оценки запахов и их предсказания для синтезируемых веществ. В связи с этим создание новых душистых веществ и композиций даже в современных условиях развития разнообразных наук и высоких технологий пока остаётся по большей части делом индивидуального искусства.

СИНТЕЗ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

К алифатическому ряду относятся душистые вещества, которые считаются одними из самых важных для создания букетов запахов парфюмерного значения. Достаточно назвать среди них такие соединения, как спирты гераниол и нерол, их ацетаты и цитраль (гераниаль и нераль), обладающие своеобразными сильными ароматами. Но к этому ряду принадлежат и некоторые простейшие соединения, играющие вспомогательную роль растворителей, пропеллентов и т. п.

2.1. Низшие парафины и алкилгалогениды в качестве пропеллентов парфюмерных композиций

Пропеллентами называют вещества, используемые для создания избыточного давления газа над слоем жидких активных компонентов и выталкивания их в виде аэрозолей из баллонов и флаконов. В парфюмерной промышленности для этих целей применяют такие низшие парафины, как пропан (1), бутаны (2,3) и их смеси. Пропан и бутаны выделяют при добыче нефти из попутных газов, которые содержат от 8 до 22% по объему пропана и от 4 до 7% по объему бутанов. Их также получают из газов крекинга и пиролиза нефтепродуктов адсорбцией активированным углем, Al_2O_3 и др., а также адсорбционно-ректификационным и конденсационно-ректификационным методами при низких температурах и повышенных давлениях. Изобутан (3) синтезируют изомеризацией *n*-бутана (реакция обратима) на платиновом катализаторе или палладии на оксиде алюминия в паровой фазе при температуре 300–400 °С. Известна также реакция изомеризации на хлориде алюминия в жидкой фазе при 80–90 °С и давлении 20 атм (1,96 МПа):

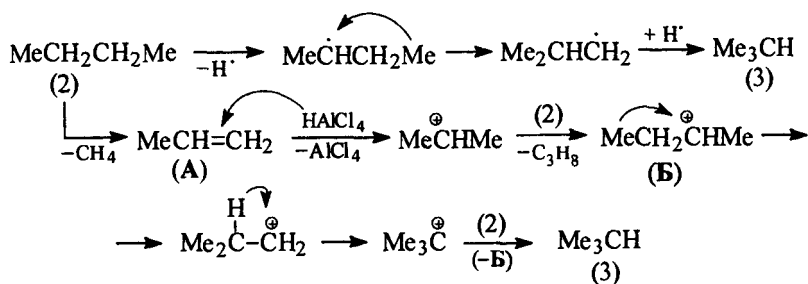
(1,2) пропелленты



(2) *n*-бутан

(3) изобутан

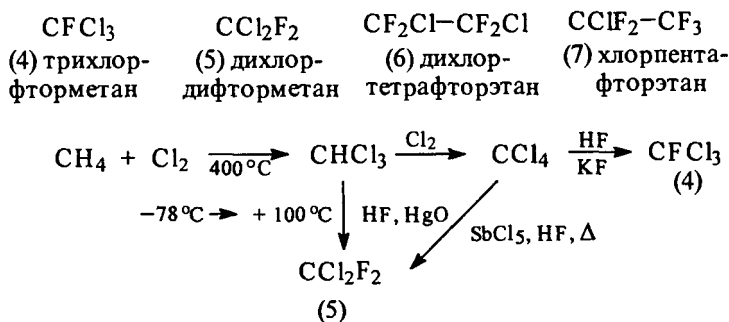
При высоких температурах изомеризация происходит по радикальному механизму, а при низких — по ионному, так как в последнем случае для образования карбоний-катиона (Б) и передачи цепи необходимо присутствие алкена (А) и HCl:



Кроме алканов (1–3) для распыления духов, одеколонов, парфюмерной и туалетной воды применяют галогенпроизводные метана и этана (4–7). Однако в последние 20 лет пропан и бутаны постепенно вытесняют хлорфторалканы (галоны 4, 5), которые ранее были самыми распространёнными пищевыми пропеллентами. Подобная замена связана с опасным воздействием галонов на озоновый слой земной атмосферы, защищающий живые организмы от жёсткого ультрафиолетового облучения.

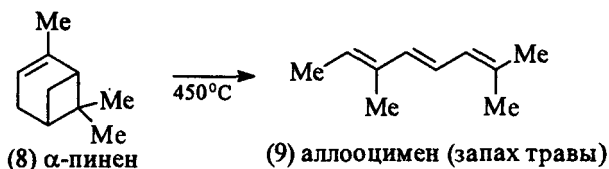
Галоны (4, 5) получают из метана. Метан сначала хлорируют при высокой температуре до трихлорметана и четыреххлористого углерода. Затем проводят замещение водорода и/или хлора на атомы фтора действием HF в присутствии катализаторов HgO или SbCl₅. В последнем случае синтез осуществляют либо в жидкой фазе при температуре 50–100 °C и давлении 1–30 атм (0,098–2,94 МПа), либо в паровой – при 200–450 °C и 1 атм (0,098 МПа). Галоны (4,5) затем выделяют из реакционных смесей ректификацией:

(4-7) пропелленты



Аналогично галлоны (6, 7) получают из гексахлорэтана.

Известно очень небольшое число углеводородов, которые обладают практически важным запахом. В качестве примера можно назвать аллооцимен (2,6-диметилонкта-2,4,6-триен,9), имеющий травянистый запах. Его синтезируют термической изомеризацией α -пинена (8) и очищают от близкокипящих побочных примесей углеводородов. Для этого сначала триен (9) полимеризуют нагреванием в присутствии воздуха и отгоняют неполимеризующиеся примеси под вакуумом. Затем проводят деполимеризацию полимерного остатка и перегоняют под вакуумом выделившийся мономерный аллооцимен, очищая его уже от высококипящих примесей, остающихся в кубе.

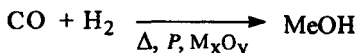


В виде смеси геометрических изомеров аллооцимен (9) нашёл применение в качестве отдушки для мыла и других моющих средств.

2.2. Синтез душистых спиртов и простых эфиров алифатического ряда

2.2.1. Низшие спирты $C_1 - C_5$ как растворители парфюмерных композиций

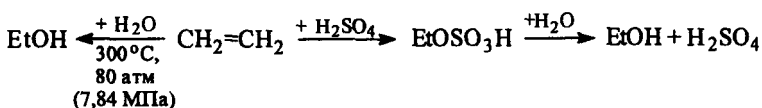
Низшие спирты $C_1 - C_5$ используют в парфюмерной промышленности в качестве растворителей (кроме высокотоксичного метанола) и для получения душистых эфиров, как простых, так и сложных. Метанол производят в огромном количестве главным образом оксосинтезом — превращением смеси монооксида углерода с водородом, которую пропускают при высоких давлениях и температуре [250 °C, 250 атм (24,5 МПа)] через гетерогенный катализатор (ZnO/Cr_2O_3):



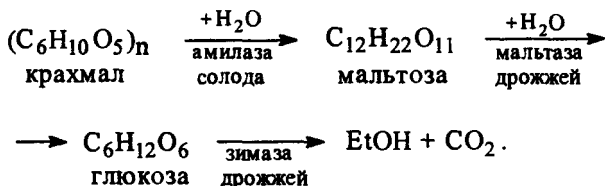
Этанол нашёл широкое применение во всех видах парфюмерных композиций (духах, одеколонах, душистой воде, туалетной воде) и мно-

гих видах косметических изделий (в лосьонах его содержание колеблется от 30 до 60%, жидких дезодорантах оно доходит до 80%, в шампунях изменяется от 5 до 10%, а в кремах — от 1 до 10%). Этиловый спирт используют также в медицине как растворитель лекарств и настоек лекарственных растений, как антисептическое и раздражающее средства при обтираниях и компрессах.

В промышленности технический этанол получают паровозной (прямой) или жидкофазной (через промежуточный этилсульфат) гидратацией этилена:

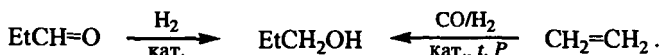


В косметической, фармацевтической и пищевой промышленности применяется этанол, полученный ферментативно из природного углеводсодержащего сырья (пшеница, картофель). Так, из крахмала, содержащегося в указанных культурах, под действием амилазы солода (измельченного проросшего ячменя) на первой стадии образуется дисахарид мальтоза, который затем в присутствии дрожжевой мальтазы превращается в глюкозу. Последующее брожение глюкозы под действием дрожжевой зимазы заканчивается образованием этанола. Полученную бражку, содержащую от 14 до 18% спирта, ректифицируют и очищают на активированном угле:

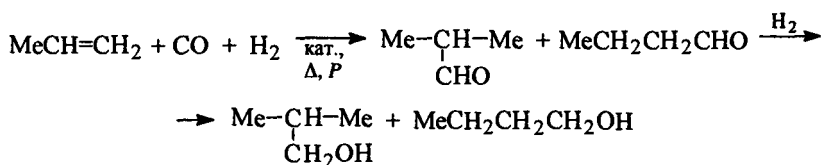


В процессе брожения вин образуются многочисленные соединения различных классов, которые определяют аромат вина. Так, кроме этанола в сивушных маслах — продуктах сбраживания, присутствуют многочисленные спирты: *n*-пропанол, *n*-бутанол, изобутанол, 2-метилбутанол, 3-метилбутанол, *n*-пентанол (амиловый спирт), фенилэтанол.

Пропан-1-ол получают гидрированием пропаналя, а также гидрокарбонилированием этилена над гидрокарбонилами кобальта или родия [200 °C, 200 атм (19,6 МПа)]:

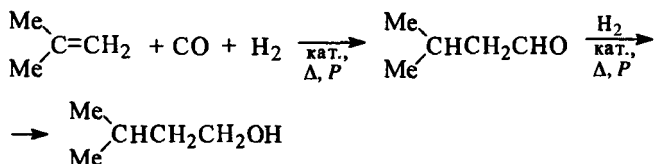


Кроме того, его выделяют из смеси сивушных спиртов. 2-Пропанол производят гидратацией пропена. Бутанол-1-ол и изобутанол (2-метилпропанол-1-ол) синтезируют гидрокарбонилированием пропена:



Бутанолы также выделяют в значительных количествах разгонкой сивушных масел.

Из возможных изомерных пентанолов наибольшее значение приобрёл 3-метилбутан-1-ол (изоамиловый спирт). Его выделяют из сивушных масел и производят гидроформилированием 2-метилпропена:



Другие пентанолы получают гидратацией амиленов, хлорированием пентанов с последующим гидролизом хлорпентанов и оксосинтезом бутенов.

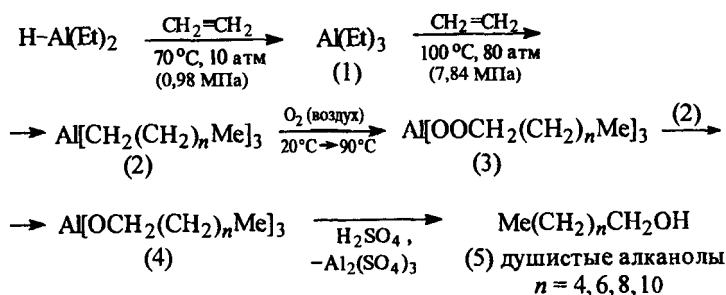
2.2.2. Синтез насыщенных алканолов $\text{C}_6\text{--C}_{12}$ с цветочным запахом

В состав духов, лосьонов и моющих средств часто вводят алифатические насыщенные спирты с числом углеродных атомов от 6 до 12. Они обладают цветочным и плодовым запахом (ягодным и фруктовым) и находят применение в качестве растворителей, этерифицирующих агентов и пищевых ароматизаторов.

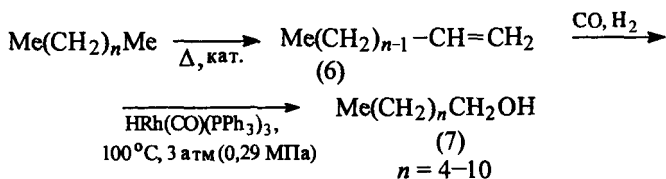
Получают их различными методами: окислением парафиновых углеводородов, гидрированием эфиров карбоновых кислот над медно-хромовым катализатором, гидроформилированием алкенов, олигомеризацией этилена. Гексан-1-ол синтезируют кротоновой конденсацией бутаналь с этаналь с последующим гидрированием промежуточного гексенала. Гептан-1-ол, октан-1-ол и нонан-1-ол производят из α -алкенов оксосинтезом и гидрированием промежуточных алканалей.

Важным методом получения первичных спиртов (5) с чётным числом атомов углерода является олигомеризация этилена на алюмоорганиче-

ском катализаторе (1) с последующим окислением высших триалкилалюминиевых соединений (2) до алкоголятов алюминия (4) и их кислотным гидролизом. Во избежание возникновения взрывоопасных ситуаций олигомеризацию проводят при температуре не выше 130 °С в среде кипящего (для отвода тепла экзотермической реакции) абсолютно сухого (присутствие влаги приводит к взрыву) изопентана. Окисление соединений (2) сухим воздухом происходит через пероксиды (3) при строгом контроле за медленным повышением температуры от 20 до 90 °С. Алкоголяты (4) гидролизуют обработкой серной кислотой, а образовавшиеся смеси спиртов разделяют ректификацией на нескольких колонках:



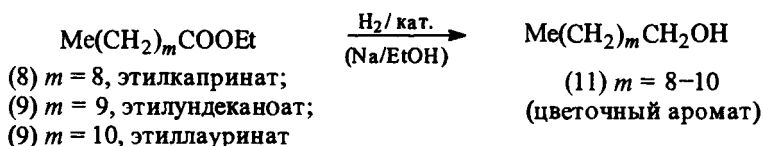
Высшие *n*-алканолаы с чётным и нечётным числом атомов углерода (7) получают в основном гидроформилированием, используя *n*-алкены (6) с меньшим на один атом углеродных атомов. Их нагревают под давлением с оксидом углерода и водородом в присутствии гидрида трис(трифенилфосфин)карбонилродиевого катализатора. Полагают, что алкен присоединяется к металлу, а затем монооксид внедряется по связи алкил–металл с образованием комплекса ацил–металл. При последующем гидрировании фрагмента -CO-Rh оксогруппа превращается в спиртовую с разрывом связи с металлом, который насыщается водородом и снова участвует в присоединении к новой молекуле алкена:



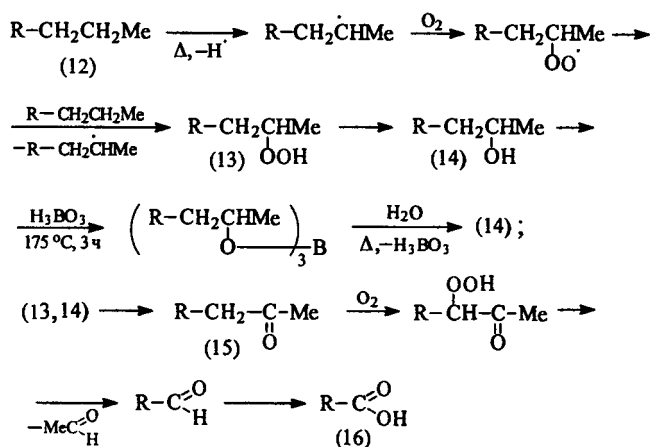
Родиевые катализаторы очень региоселективны (дают в основном первичные спирты), но дороги. В промышленности используют также кобальтовые катализаторы, которые дешевле, но приводят к образованию смеси первичных и вторичных спиртов.

Первичные дециловый, ундециловый и додециловый (11) спирты и их эфиры обладают цветочным запахом и нашли применение в пищевых

и парфюмерных изделиях. По мере роста числа углеродных атомов в ряду этих алканолов цветочный аромат слабеет. Душистые спирты (11) получают либо каталитическим гидрированием этиловых эфиров каприновой (8), ундекановой (9) и лауриновой (9) кислот, либо их восстановлением натрием в спирте:



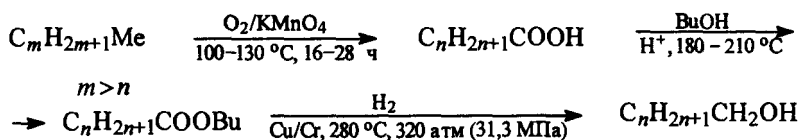
Ещё одним промышленным способом синтеза алканолов нормального строения является радикальное окисление *n*-парафинов (12). При этом получается смесь первичных и вторичных гидропероксидов (13) и спиртов (14), которые затем подвергаются более глубокому превращению с разрывом C—C связей и образованием карбоновых кислот (16). Ниже приведена схема радикального окисления парафинов:



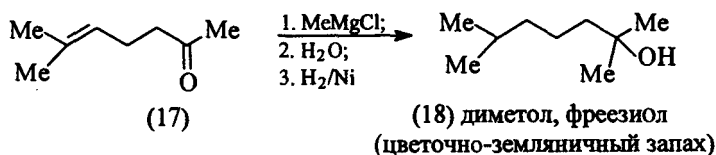
Для того чтобы остановить процесс на стадии образования спиртов (14), пользуются приёмом их этерификации борной кислотой. Эта реакция, во-первых, имеет значительно большую константу скорости по сравнению с реакциями превращения гидропероксидов (13) или спиртов (14) в кетоны (15). Во-вторых, оказалось, что борные эфиры весьма устойчивы к действию окислителей, например кислорода воздуха, применяемому при получении спиртов, или перманганат-аниону, используемому в синтезе кислот. Таким образом, получаемые первичные и вто-

ричные спирты имеют то же число углеродных атомов, что и исходные парафины. Первичные спирты выделяют ректификацией.

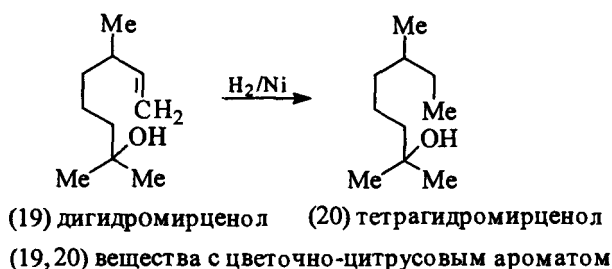
Ряд высших первичных спиртов получают гидрированием сложных эфиров по нижеприведенной схеме — деструктивным окислением высших *n*-парафинов до карбоновых кислот, их этерификацией бутанолом и последующим каталитическим гидрированием бутиловых эфиров:



Из разветвлённых ненасыщенных спиртов C_9 – C_{10} для составления парфюмерных композиций используют третичные (18, 20, 27) и первичный (35) *изо*алканолы. 2,6-Диметил-2-гептан-2-ол (18) имеет цветочный запах с земляничной нотой. Этот третичный спирт синтезируют из кетона (17) реакцией Гриньяра с последующим гидрированием промежуточного ненасыщенного спирта:

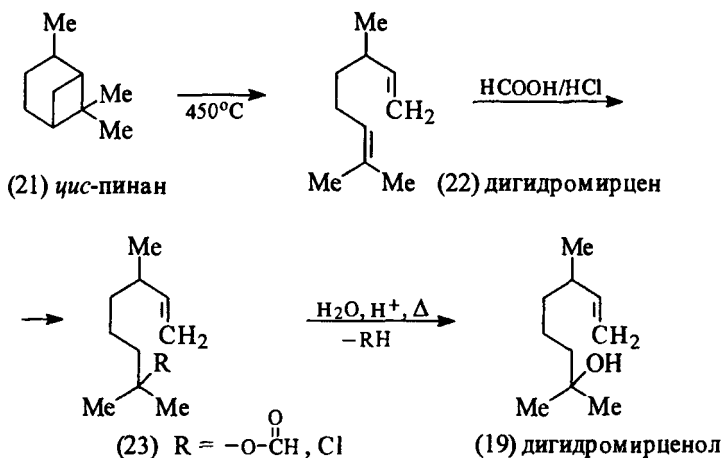


Два третичных октанола — 2,6-диметилзамещённый (природный тетрагидромирценол, 20) и его синтетический 2,7-диметилизомер (27) получают гидрированием непредельных спиртов (соответственно 19 и 26):

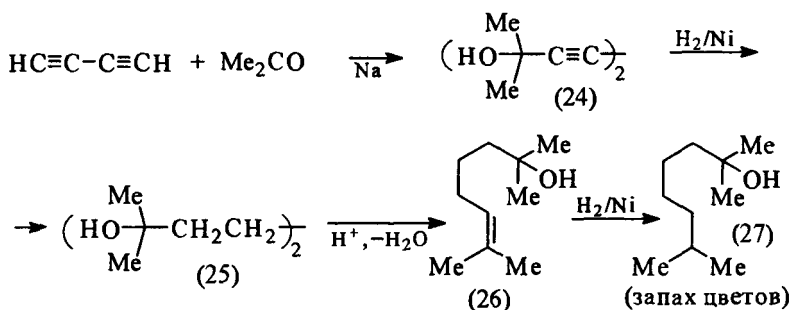


Алкенол (19) производят из пинана (21), который подвергают термическому расщеплению до дигидромирцена (22). Последний обработкой смесью муравьиной (или уксусной) кислоты с соляной кислотой перево-

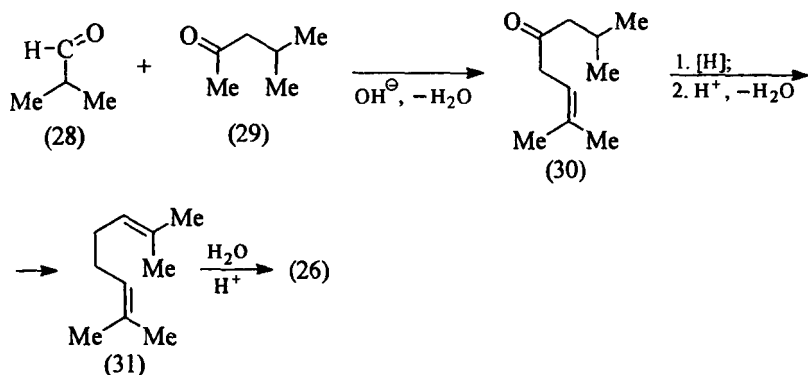
дят в смесь эфира с хлоридом (23). Гидролизом эту смесь превращают в спирт (19):



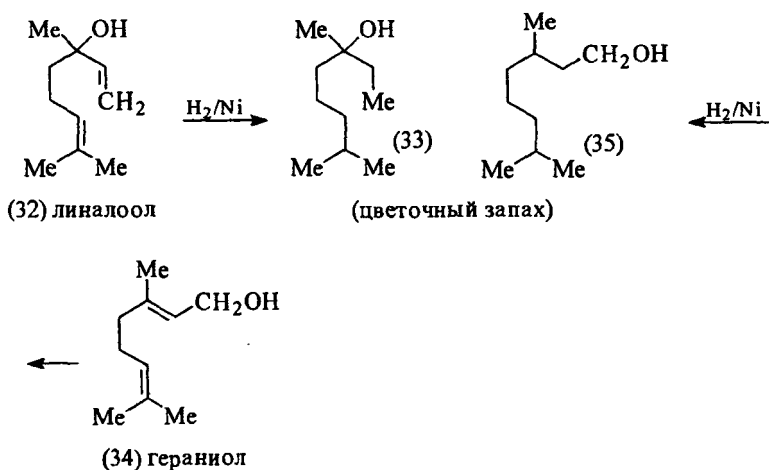
Промежуточный спирт (26) синтезируют из диацетилен и ацетона через дииндиол (24):



Его также получают из 2-метилпропанала (28) и 4-метил-2-оксопентана (29) в результате последовательных реакций альдолизации-кродонизации (образования кетона 30), каталитического гидрирования до промежуточного спирта и его дегидратации (на $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{SiO}_2$) до диметиллоктадиена (31) и гидратации последнего (с использованием катионитов):



Исчерпывающим гидрированием линалоола (32) и гераниола (34) получают соответственно третичный спирт (33), который найден в мёде, и первичный спирт (35), который присутствует в плодах цитрусовых деревьев.

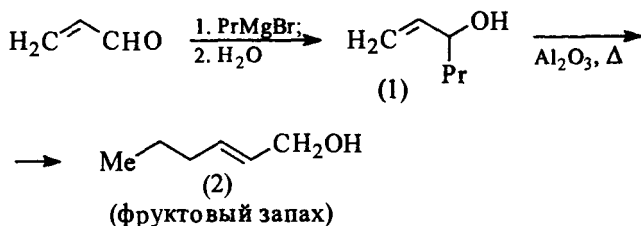


Оба спирта обладают приятным цветочным ароматом и служат компонентами духов, одеколонов и отдушек для мыла.

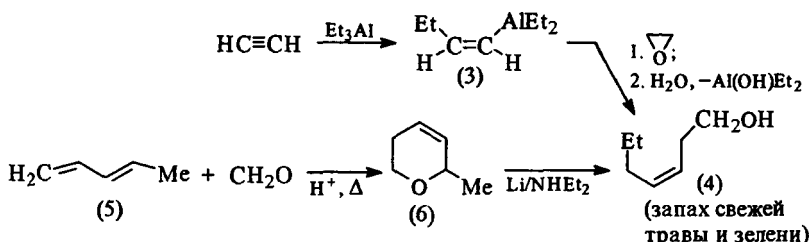
2.2.3. Мононенасыщенные спирты C_6 - C_{11} . Цитронеллол и гераниевое масло с запахом розы. Ароматерапия

Несколько ненасыщенных спиртов жирного ряда с нормальной и разветвленной углеродными цепями важны как компоненты для соз-

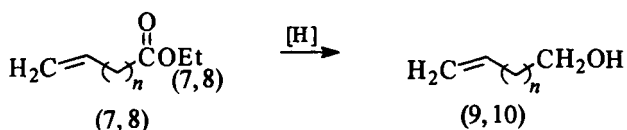
дания парфюмерных составов. Первичные гексенолы (2, 4), часто встречающиеся во фруктах, получают синтетически. В *транс*-гексенол (2), обладающий фруктовым ароматом, изомеризуется гекс-1-ен-3-ол (1), если его нагревать в присутствии оксида алюминия. Вторичный алкенол (1) синтезируют по методу Гриньяра из пропенала (акролеина):



Изомерный душистому гексенолу (2) (по положению двойной связи и заместителей при ней) *цис*-гекс-3-ен-1-ол (4) уже не имеет запаха фруктов, но обладает запахом зелёной травы и листьев. Он содержится в большом количестве (до 30%) в эфирном масле зелёного чая. Его получают также различными синтетическими методами, два из которых приведены ниже. В первом случае проводят этилирование ацетилена триэтилалюминием с последующим гидроксилалкилированием промежуточного алкилата алюминия (3) с помощью оксирана. В другом способе пента-1,3-диен (5) конденсируют по реакции Принса с формальдегидом с образованием дигидропирана (6), который затем дециклизуют действием лития в присутствии диэтиламина:

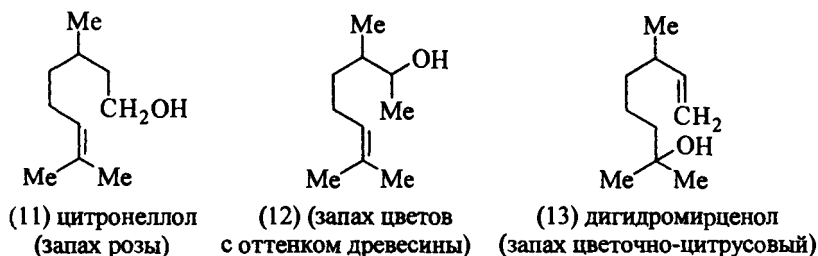


Селективным восстановлением сложноэфирной группировки в эфирах ненасыщенных кислот (7, 8) синтезируют ещё два практически интересных для парфюмерно-косметических целей ненасыщенных первичных спирта (9, 10). Эти высшие спирты жирного ряда нашли применение в качестве отдушек для мыла и в парфюмерных композициях, так как деценол (9) обладает при разбавлении запахом розы, а ундеценол (10) - цитрусовым ароматом.

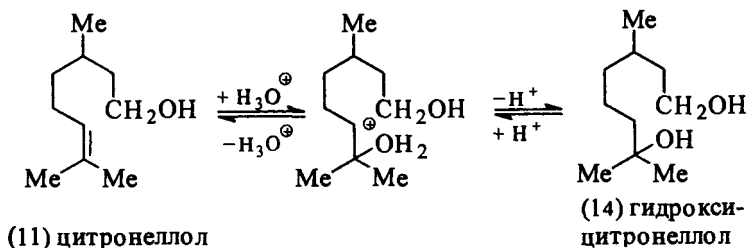


(9) $n = 7$, розальва (запах розы);
 (10) $n = 8$, ундеценол
 (цитрусовый запах)

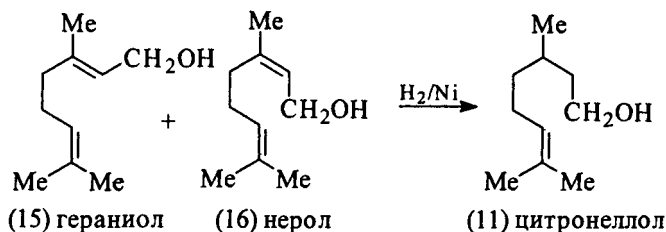
Первичный (цитронеллол, 11), вторичный (12) и третичный (дигидромирценол, 13) спирты принадлежат к алкенолам с разветвлённой углеродной цепочкой ряда монотерпеноидов. 3, 7-Диметилокт-6-ен-1-ол (цитронеллол, 11) обладает запахом розы и содержится в гераниевом и розовом маслах.



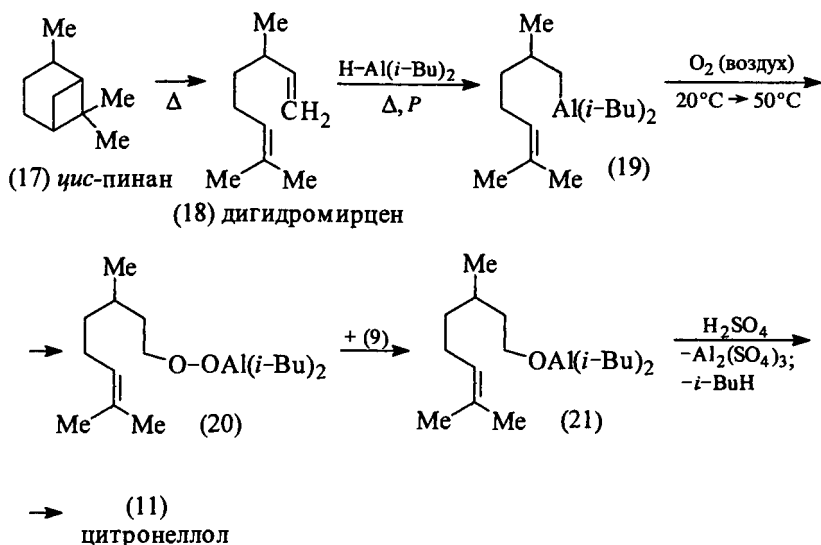
Он присутствует также в винограде и участвует в создании соответствующих ароматов в мускатных винах и рислинге. При старении виноградных вин содержание монотерпеновых спиртов может понижаться из-за гидратации двойной связи, главным образом, в терминальном пропилиденовом фрагменте. Например, цитронеллол (11) превращается в гидроксцитронеллол (14) в результате протонного катализа природными органическими кислотами.



В крупных промышленных масштабах цитронеллол получают селективным гидрированием гераниола (15) его смеси с неролом (16) или цитраля (смеси гераниаля и нералья, см. разд. 2.3.3):



В другом способе синтеза в качестве сырья используют *цис*-пинан (17). Его пиролизуют при температуре 400–450 °С до 3,7-диметилсекта-1,6-диена (дигидромирцена, 18), который затем обрабатывают $\text{H-Al}(i\text{-Bu})_2$. Образовавшийся алюминат (19) окисляют воздухом до оксида (21) (через промежуточный пероксид 20), который далее гидролизуют серной кислотой:



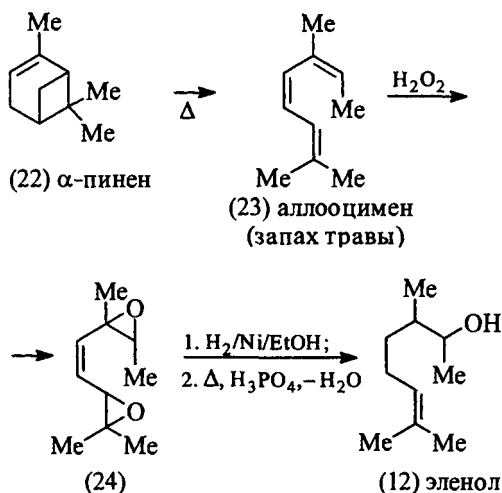
Присоединение гидроалкилалюминия только по винильной группе и внедрение кислорода по связи C-Al находится под стереоконтролем стерически объёмных изобутильных групп.

Частично цитронеллол выделяют из гераниевого масла, которое вырабатывают из целых растений рода *Pelargonium*, выращиваемых главным образом в Реюньоне. Это недорогое масло обладает запахом розы и герани с мятными тонами. Его широко применяют в качестве отдушки

для мыл и косметических продуктов. Главными компонентами этого масла являются (–)-цитронеллол (до 50%), гераниол (до 25%) и третичный спирт диенового ряда линалоол (до 13%), а остальное приходится на 120 других веществ, в основном, терпеноидного строения.

Гераниевое масло в рамках ароматерапии защищает от простудных заболеваний или способствует их смягчению. Кроме того, оно повышает умственную активность, снимает напряжение нервной этиологии, стимулирует иммунную систему и процессы обновления клеток, что важно для заживления ран, ожогов, обморожений и язв. Известно его противо-диабетическое и антигастритное действия.

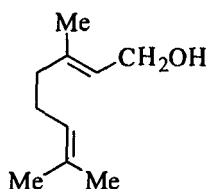
Производство двух пахучих октенолов (12 и 13), нашедших применение в качестве отдушек для мыла и косметических изделий, основано на пиролизе α -пинена (22) при температуре 450–550 °С. Так, вторичный спирт (12) синтезируют по следующей схеме:



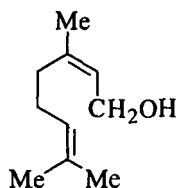
Промежуточный триен (23), получаемый с выходом до 40%, при обработке пероксидом водорода превращается в 1,3-диоксиранилзамещенный бутен (24). В последнем гидрируют оставшуюся двойную связь, что сопровождается дециклизацией оксирановых колец. Образовавшийся 2,6-диметил октан-2,7-диол подвергают селективной моногидратации при 100 °С в присутствии фосфорной кислоты. Полученный эленол (12) отгоняют с водяным паром и очищают разгонкой под вакуумом. Триен (23) превращают в диэпоксид (24) также в две стадии — окислением воздухом (40 °С) до полипероксида, который затем термически деполимеризуют (110 °С) в диэпоксид.

Получение третичного дегидромирценола (13) рассмотрено в разд. 2.2.2 (см. вещество 19).

ароматической гаммы пряности мускатного ореха. Его производство в мире превышает 10 тыс. т в год. Гераниол используется в качестве отдушки для мыла, косметических композиций и моющих средств, а также в качестве душистого компонента в парфюмерных композициях. Нерол (5) содержится в розовом, иланг-иланговом и бергамотном эфирных маслах. Его применение аналогично гераниолу. Эти душистые вещества выделяют из указанных масел в промышленных масштабах.

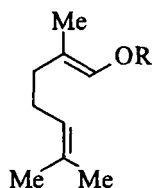


(4) гераниол, *транс*-изомер
(запах розы)



(5) нерол, *цис*-изомер
(аромат розы)

Монотерпеновые спирты (4) и (5) присутствуют в винограде и наряду с цитронеллолом придают аромат мускатным винам и рислингу. Гераниол — главный компонент пальмарозового масла, получаемого из травы *Symborogon martini* S. оттенкой с водяным паром и имеющего приятный запах с нотами розы и травы. Кроме гераниола в этом масле идентифицированы его эфиры и микроколичества производных пиридина и пиразина. Подобные гетероциклические соединения имеют очень низкие пороги обоняния и, как считают, участвуют в формировании основного аромата этого масла, ценного для парфюмерии, косметики и ароматерапии. Масло служит антидепрессантом и антисептиком, а также лечит кожные заболевания и обладает тонизирующим действием.



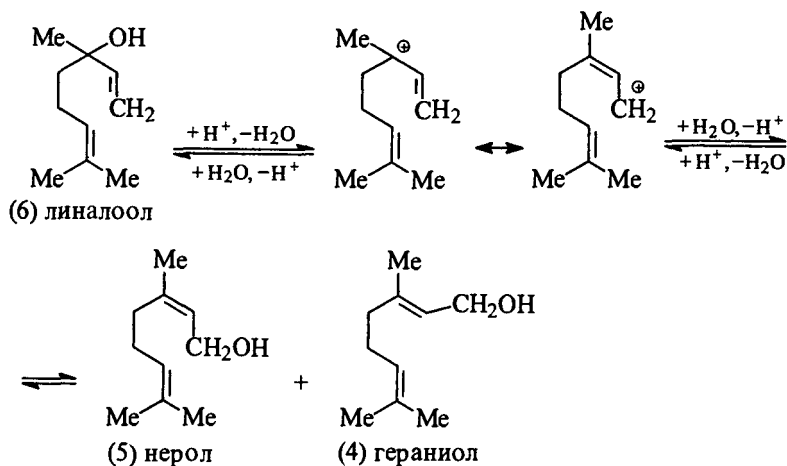
R = H, гераниол (до 80 %) и его эфиры:

R = $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ (до 1,5 %); R = $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Me}$ (до 7 %);

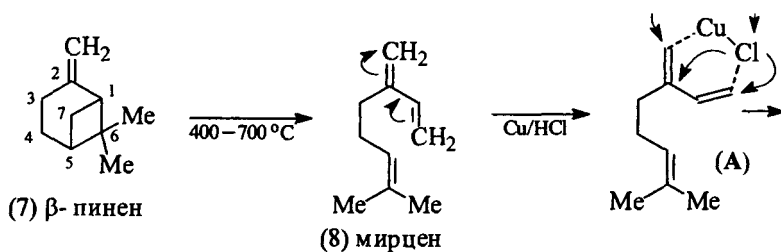
R = $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(n\text{-C}_4\text{H}_9)$ (1,5 %); R = $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(n\text{-C}_6\text{H}_{11})$ (1,5 %);

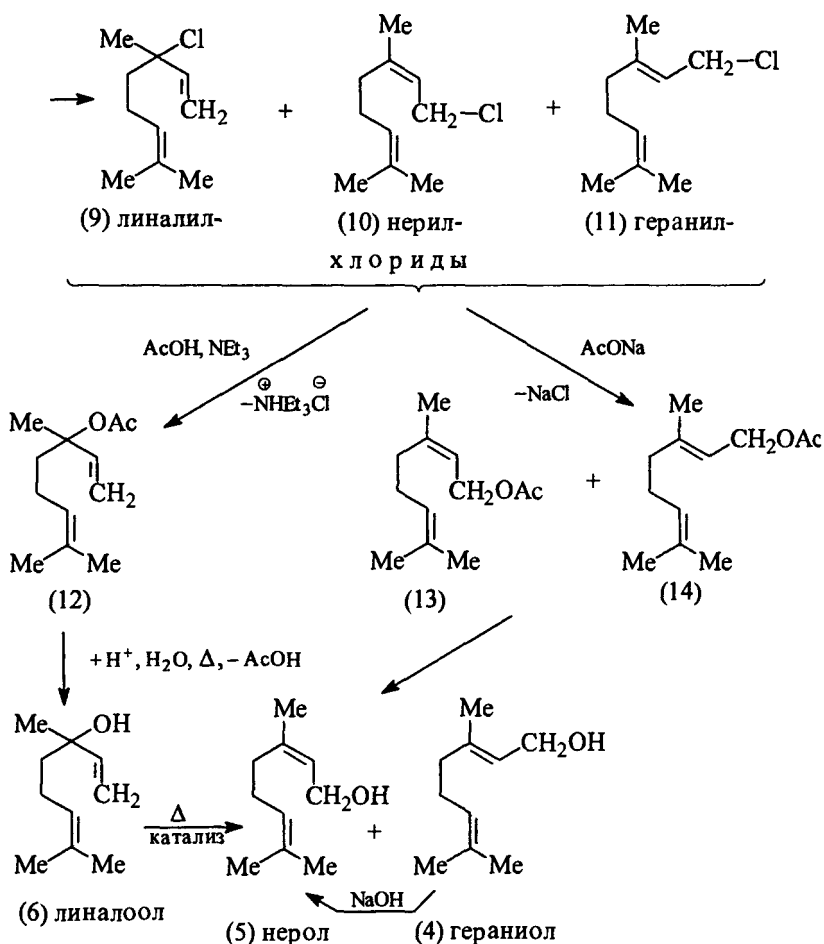
R = $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(n\text{-C}_8\text{H}_{15})$ (до 1,5 %)

Соотношение ароматизирующих компонентов (4–6) в виноматериалах подвержено изменению благодаря аллильным изомеризациям, основанным на равновесных гидратационно-дегидратационных процессах, медленно происходящих при выдерживании вина:



В промышленности гераниол (4), нерол (5), а также линалоол (6) получают по схеме, в основе которой лежит переработка 6,6-диметил-2-метиленибцикло[3.1.1]-гептана (β -пинена, 7). Это соединение образуется с хорошим выходом при сульфатной варке древесной щепы в производстве целлюлозы и бумаги. Смесь пиненов, содержащуюся в сульфатном скипидаре, подвергают ректификации и выделяют индивидуальные α - и β -пинены. Под воздействием высокой температуры от 400 до 700 °С β -пинен (7) дециклизуется с образованием 7-метил-3-метиленокта-1,6-диена (мирцен, 8). При гидрохлорировании сухим HCl в присутствии CuCl мирцен превращается в смесь аллилхлоридов (9–11). Следует подчеркнуть, что в отсутствие катализа полухлористой медью присоединение HCl происходит по пропенилиденовому фрагменту, что указывает на координирующую (темплейтную) роль соли меди (I) в комплексе (A) по сопряжённому диеновому фрагменту:





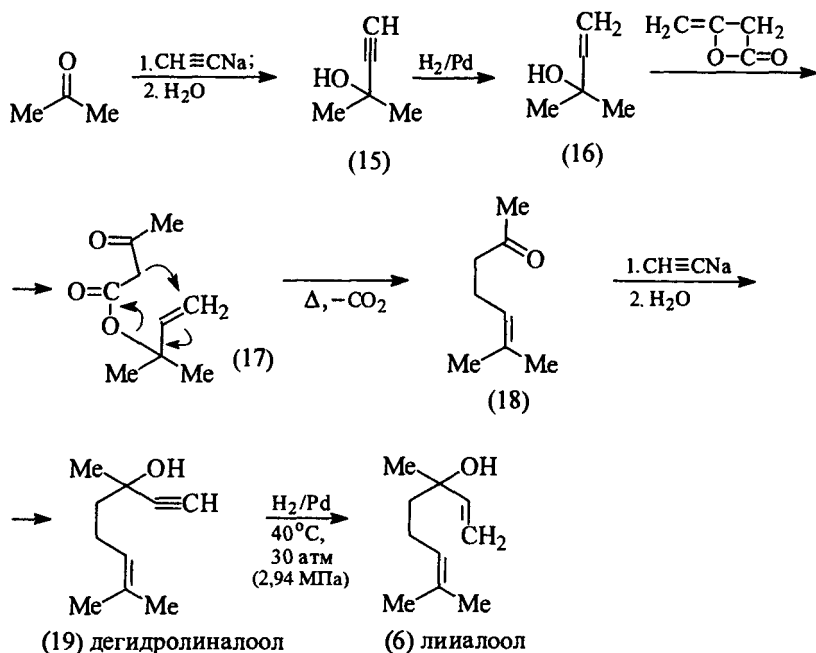
Аллилхлориды (9–11) легко изомеризуются друг в друга и их соотношение в реакционной смеси может в значительной степени изменяться. Нуклеофильное замещение атома хлора на ацетатную группу в зависимости от условий его проведения приводит либо к линалилацетату (12) (в среде AcOH и в присутствии триэтиламина как акцептора HCl; S_N1 -замещение), либо к смеси нерил- и геранилацетатов (соответственно 13 и 14; сухой AcONa и каталитические количества триэтиламина или уротропина; S_N2 -замещение). Последующим гидролизом эфиров (12–14) получают свободные спирты (4–6). Линалоол (6) может быть изомеризован в смесь нерола и гераниола при нагревании над ванадиевым катализатором. *Транс*-изомер (4) легко изомеризуется в *цис*-изомер (5) под действием щёлочи. Смеси нерола с гераниолом разделяют на индивидуальные изомеры тонкой фракционной дистил-

ляцией или обработкой хлоридом кальция, причем нерол остается в растворе, а комплекс гераниола с CaCl_2 выпадает в осадок. Напомним, что селективное гидрирование на никелевом катализаторе смеси нерола и гераниола позволяет получать с хорошим выходом цитронеллол (см. разд. 2.2.3).

2.2.4.2. Третичные диенолы C_{10} . Линалоол с запахом ландыша.

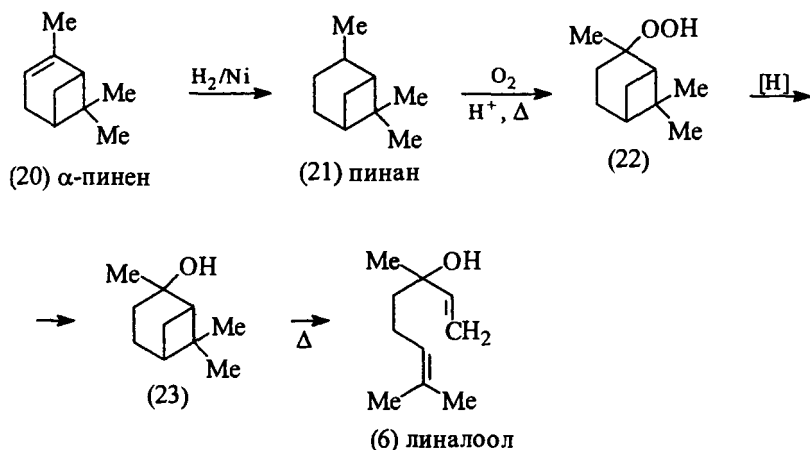
Масла линалоольного хемотипа из базилика и кориандра

3,7-Диметилнокта-1,6-диен-3-ол (линалоол 6) обладает запахом ландыша и является одним из важнейших для парфюмерии душистых веществ. Объём его производства составляет более 7 тыс. т в год, так как линалоол применяют также в синтезе витаминов А, Е и К. Поскольку в конце предыдущего подраздела уже рассматривался один из главных методов синтеза линалоола (по аналогии синтеза гераниола), было бы разумным начать данный подраздел с рассмотрения ещё двух способов его целевого синтеза. Один из них основан на нуклеофильном присоединении ацетилену к ацетону по Фаворскому (в присутствии натрия или гидроксидов калия в жидком аммиаке). Реакция приводит к 3-метил-1-бутин-3-олу (15). Этот третичный ацетиленовый спирт селективно гидрируют до соответствующего бутенола (16), который затем ацилируют дикетеном до эфира (17):



Последний термически декарбоксилируют, что сопровождается сигма-тропной перегруппировкой ацетонильного фрагмента (мигрирует к винильной группе) и образованием восьмиуглеродного кетона (18). Далее осуществляют реакцию, аналогичную реакции первой стадии, которая позволяет нарастить углеродный остов ещё на два атома углерода. Образовавшийся третичный спирт ацетиленового ряда (19), называемый дегидролиналоолом, селективно гидрируют до линалоола (6) на палладии, нанесённом на CaCO_3 и модифицированном добавками свинца (катализатор Линдлара).

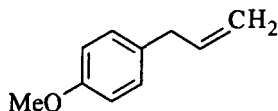
По другому промышленному способу линалоол получают исходя из α -пинена (20) гидрированием до бицикла (21) и окислением последнего воздухом в присутствии нафтенных кислот до гидропероксида (22). Его затем восстанавливают до спирта (23), который далее подвергают термическому расщеплению:



Линалоол и его ацетат, также обладающий запахом ландыша, содержатся во многих эфирных маслах и мускатном орехе. Целый ряд душистых эфирных масел, которые используются в ароматерапии, содержат линалоол (6) в качестве главного (по процентному содержанию) пахучего компонента. Специально для учащихся оговоримся, что аромат ландыша повышает эффективность сдачи зачётов и экзаменов.

Масло из благородного базилика («травы долгожителей») — растения вида *Ocimum basilicum* L. европейской зоны выращивания, на 46–84% состоит из (–)-линалоола (6) и на 5–30% из метилхавикола (24). Этот линалоольный хемотип масла с ландышевым запахом с гвоздичным оттенком в ароматерапии даёт положительный эффект при несварении желудка, пищевом отравлении, бессоннице, депрессиях. Оно возбуждает аппетит и оказывается полезным при лечении гастритов. Известно его обезболивающее действие при артритах, подагре и ревматизме, а также при

ушибах и судорогах мышц. Масло базилика помогает также при простудах, гриппе, воспалении лёгких и ряде других заболеваний.

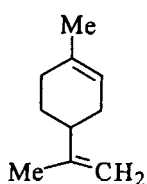


(24) метилхавикол (5–30 %)

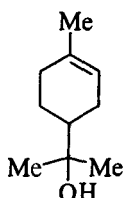
Из листьев камфорного дерева *Cinnamotum Camphora* (разновидности *orientalis linaloola*) выделяют с выходом около 1,0% эфирное масло, обогащённое до 80% линалоолом. Оно имеет приятный цветочно-древесный аромат и широко используется в создании парфюмерных композиций.

Эфирное кориандровое масло (из семян *Coriandrum sativum* L.) содержит до 78% линалоола, а также до 25% его ацетата, до 3% гераниола (4), до 5% лимонена (8) и до 20% других монотерпеновых углеводов. Применяют это масло, имеющее «характерный приятный запах», в парфюмерных составах, мылах и косметических изделиях. Из него выделяют линалоол в чистом виде. При ароматерапии кориандровое масло снимает ревматические боли, усталость, напряжение. Оно улучшает память, оказывает успокаивающее действие. Его используют как антисептик при простудах, гриппе, бронхиальных и лёгочных заболеваниях. Масло кориандра нормализует пищеварение, снимает метеоризм, спазмы желудка. Оно показано при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, это масло эффективно при лечении и заживлении ран. Сожжением семян кориандра курили фимиам в религиозных храмах Древнего Египта и Греции. Масло впервые начали получать с XVI в. в качестве лекарственного средства, а для использования в духах — с XIX в.

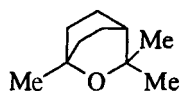
Бразильский сорт масла розового дерева (*Aniba roseodora* V. *Amazonia* D.) содержит до 85% линалоола, до 3% α -терпинеола (26) и до 6% цинеола (27). Его выделяют из древесных стружек перегонкой с водяным паром с выходом около 1,5%. Масло имеет приятный цветочно-древесный аромат и в курсах ароматерапии рекомендуется как транквилизатор, тонизирующее средство, антидепрессант. Оно также хорошо снимает кашель при астме и болевые ощущения в голове.



(25) лимонен

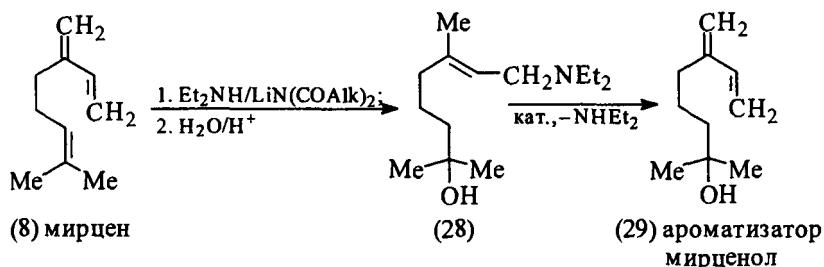


(26) α -терпинеол



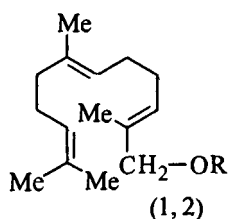
(27) 1,8-цинеол

В конце раздела по душистым диенолам приведём ещё одно соединение этого ряда – мирценол (29). Этот природный третичный спирт, имеющий фруктовый аромат, служит отдушкой в мылах и душистой составляющей в парфюмерных изделиях. Синтезируют его из мирцена (8) последовательным аминированием и гидратацией до аминоспирта (28), который затем в присутствии комплексного катализатора на основе палладия дезаминируют.



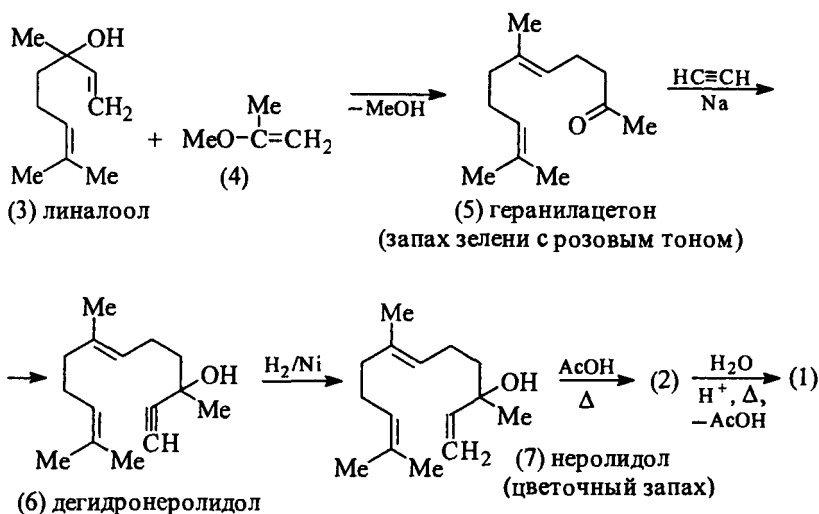
2.2.5. Триненасыщенные спирты C_{15} . Неролидол. Фарнезол с запахом ландыша

Триметилзамещённый первичный спирт – додекатриенол (фарнезол, 1) обладает запахом ландыша. Он содержится (в основном в виде *транс-транс*-изомера) в розовом и других эфирных маслах, выделяемых из цветов в промышленных масштабах. Фарнезол (1) и его ацетат (2) имеют практическое значение в качестве душистых компонентов и фиксаторов запаха в парфюмерном деле.

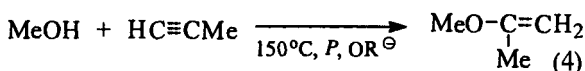


- (1, 2) душистые вещества
(с ароматом ландыша)
и фиксаторы запахов;
(1) R = H, фарнезол
(2) R = Ac, фарнезолацетат

Фарнезолацетат (2) в виде геометрических изомеров получают синтетически изомеризационной аллильной перегруппировкой 3,7,11-триметилдодека-1,6,10-триен-3-ола (неролидола, 7) при нагревании в уксусной кислоте. Гидролизом эфира (2) затем синтезируют фарнезол (1). Неролидол (7) – ещё один представитель сесквитерпеноидов. Его производят из линалоола (3). На первой стадии конденсируют линалоол с 2-метоксипропеном (4), что приводит к геранилацетону (5), который затем обрабатывают ацетиленом в условиях реакции Фаворского, получая дегидронеролидол (6). В последнем селективно гидрируют ацетиленовую связь до olefinовой:



Виниловый эфир (4) получают О-винилированием метанола пропином в присутствии основания (KOH, MeOK) при нагревании под давлением около 5 атм (0,49 МПа):

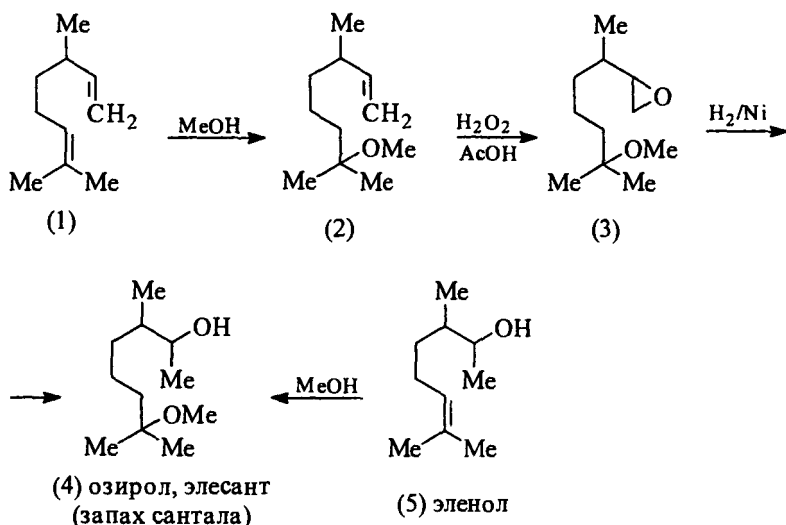


Неролидол (7) встречается (с содержанием до 50%) в эфирных маслах (апельсиновом и других), откуда его выделяют в значительном количестве. Неролидол (7) применяют в пищевой и парфюмерной промышленности как ароматизатор и фиксатор запахов.

2.2.6. Синтез простых душистых эфиров

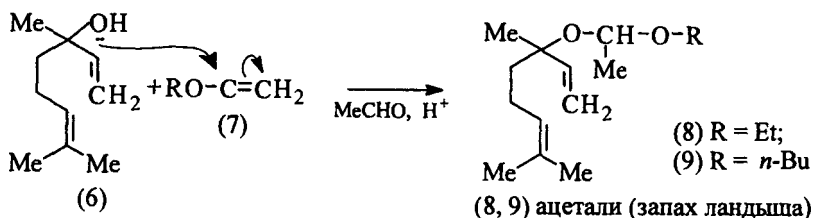
Число простых эфиров, нашедших применение в парфюмерных композициях, весьма ограничено. Так, простейший эфир — диметиловый служит в качестве пропеллента в аэрозольных баллонах и флаконах-распылителях духов, одеколонов, душистой воды, лосьонов.

В качестве душистого вещества с санталовым запахом в различные мыла, косметические и парфюмерные изделия добавляют не встречающиеся в природе 3,7-диметил-7-метоксиоктан-2-ол (озирол, 4). Его синтезируют из 3,7-диметил-1,6-диена (дигидромирцена, 1) через метоксипроизводное (2) и оксиран (3), которые образуются при соответствующих реакциях селективного метоксилирования и окислительного эпексидирования. Конечной стадией является каталитический гидрогенолиз оксиранового цикла в соединении (3):



Озирол (4) также получают действием метанола на непредельный спирт эленол (5), имеющий цветочный запах (см. разд. 2.2.3).

Хорошими отдушками для моющих средств, включая мыла, служат ацетали (8, 9), получаемые конденсацией линалоола (6) с этил- или *n*-бутилвиниловыми эфирами (7) в присутствии этаналь:



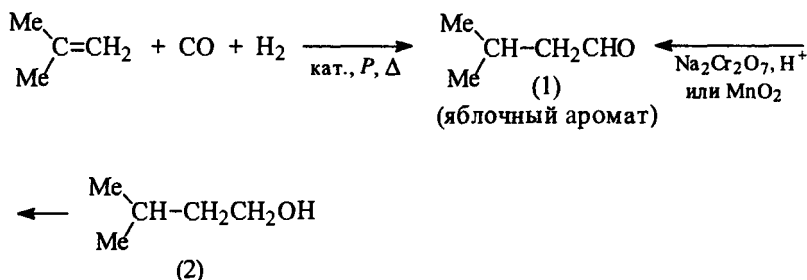
Алкилвиниловые эфиры (7) синтезируют нагреванием соответствующих алканолов с ацетиленом [140–160 °C, 5 атм(0,49 МПа)].

2.3. Синтез душистых альдегидов и кетонов

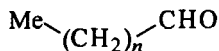
Многие оксопроизводные алифатических углеводов обладают приятными запахами, что определяет их применение в качестве душистых компонентов для создания духов и одеколонов, ароматизирующих пищевых добавок, а также в виде отдушек для мыла, косметических изделий и товаров бытовой химии. Достаточно назвать в этом ряду такие известные своей практической важностью душистые вещества, как цитраль и цитронеллаль.

2.3.1. Насыщенные алканали с цветочно-фруктовым запахом. Гидроксицитронеллаль

Из самых простых душистых алканалей изостроения нашёл некоторое применение в парфюмерных композициях 3-метилбутаналь (изовалериановый альдегид, 1), имеющий запах свежих яблок. Известно, что он образуется из аминокислот при выпечке хлеба и создает наряду с другими веществами запах ржаной хлебной корки. В чистом виде он имеет фруктовый запах и его используют для придания яблочного аромата различным пищевым продуктам. Альдегид (1) синтезируют формилированием 2-метилпропена смесью CO/H₂ в присутствии гидротетракарбонила кобальта под давлением. В другом промышленном способе его получают окислением 3-метилбутанола-1 (2):



При создании парфюмерных композиций используют целую группу высших насыщенных алифатических альдегидов нормального строения (3–8). Интересно, что в чистом виде эти альдегиды обладают малоприятным запахом жира, а при сильном разбавлении приобретают аромат цветов и цитрусовых плодов. В то же время введение двойной C=C связи часто придаёт высшим ненасыщенным альдегидам запах свежей зелени и листы (см. разд. 2.3.2).

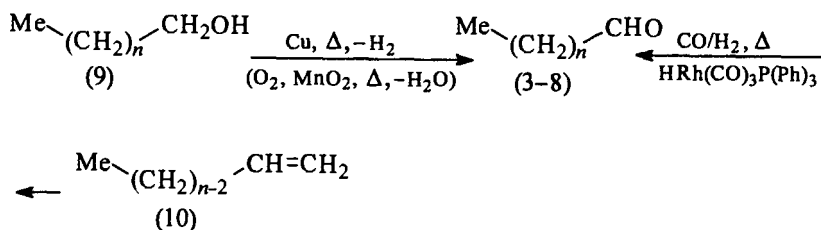


(3–8) альдегиды

- (3) $n = 5$, энантовый (гептаналь, запах цветов);
- (4) $n = 6$, каприловый (октаналь, аромат апельсина);
- (5) $n = 7$, пеларгоновый (нонаналь, запах розы и апельсина);
- (6) $n = 8$, каприновый (деканаль, освежающий апельсиновый запах);
- (7) $n = 9$, ундеканаль (цветочно-фруктовый запах);
- (8) $n = 10$, лауриновый (додеканаль, цветочно-фиалковый запах с цитрусово-розовой нотой)

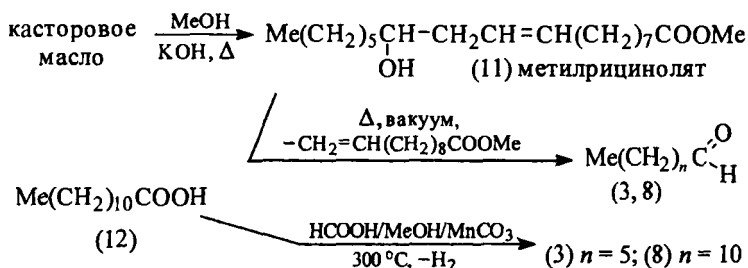
Альдегиды (4–8) содержатся в цитрусовых эфирных маслах, гепталь (3) – в розовом масле и молоке. Имеются два общих метода промышленного производства альдегидов (3–8).

Первый метод заключается в парофазном дегидрировании нормальных первичных спиртов (9), имеющих то же количество атомов углерода. Отщепление двух атомов водорода от карбинольной группы катализируют металлической медью при повышенных температурах (250–350 °С). Иногда для смещения этого равновесия используют окислители (окислительное дегидрирование в присутствии кислорода или MnO_2), которые связывают выделяющийся водород в виде воды.

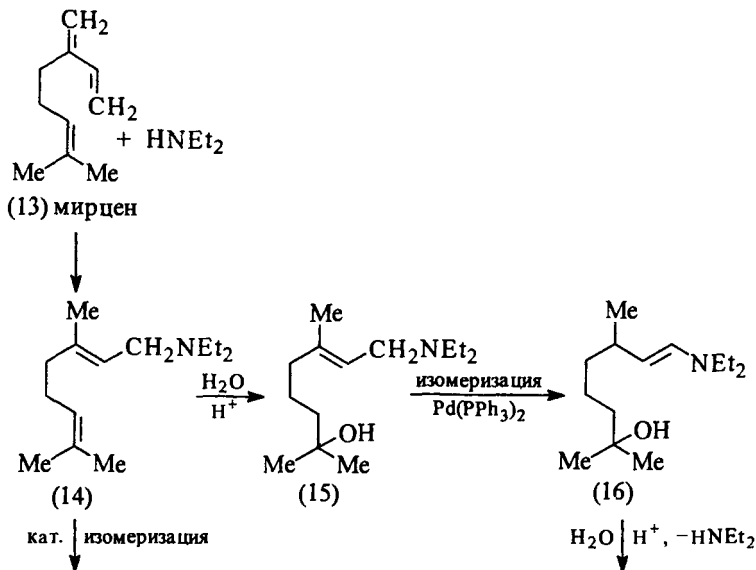


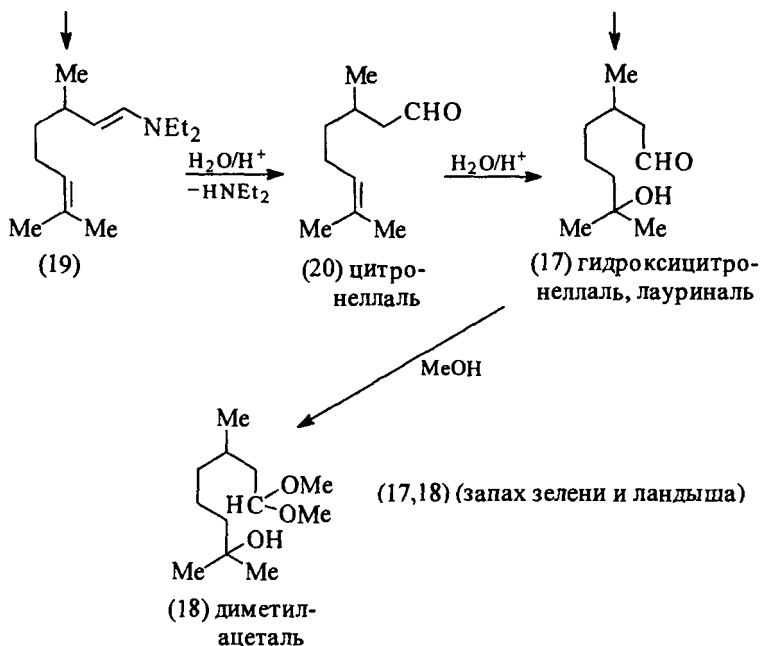
Во втором методе в качестве исходного сырья используют α -олефины (10), имеющие на один атом углерода меньше, чем целевые альдегиды. Нормальную углеродную цепочку наращивают гидрокарбонилированием на трифенилфосфингидротрикарбонил-родиевых катализаторах в жидкой фазе.

Реализованы также специфические методы синтеза двух алканалей (3) и (8). Так, гепталь (3) получают пиролизом метилрицинолята (11) под вакуумом. Побочным продуктом является эфир ундецен-10-овой кислоты. Эфир (11) получают из касторового масла после его этерификации метанолом в присутствии едкого кали. Касторовое масло выделяют прессованием или экстракцией семян клещевины обыкновенной (*Ricinus communis* L.), в которых содержание масла достигает 50%. Масло состоит в основном из глицерида рицинолевой кислоты (более 80%), который подвергают переэтерификации метанолом с последующей отгонкой метилрицинолята (11). Додециловый альдегид (8) можно получить парофазным термическим методом частичного восстановления лауриновой кислоты (12) системой HCOOH/MeOH/MnCO_3 :

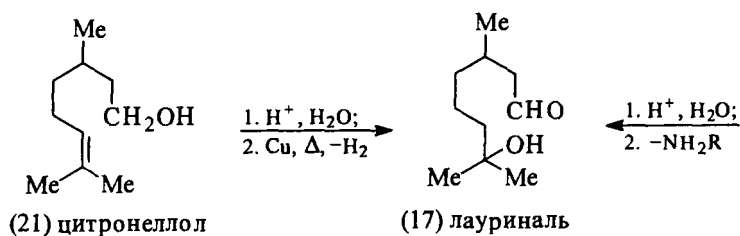


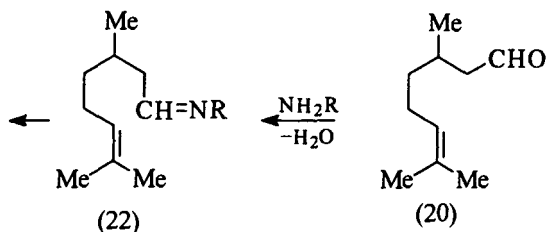
Ярким представителем душистых алканалей с разветвлённой углеродной цепочкой является 7-гидрокси-3,7-диметилоктан-1-аль (гидроксицитронел- лаль, 17), а также его диметилацеталь (18). Они считаются ценными отдуш- ками для мыла и компонентами душистых составов для парфюмерии, так как обладают запахом свежей зелени, липового цвета и ландыша. Их произ- водство превышает 1 тыс. т в год и основывается на переработке мирцена (13), цитронеллала (20) или цитронеллола (21). В первом случае к мирцену (13) присоединяют алкиламиногруппу (по концевой винильной группе дие- нового фрагмента), что приводит к образованию алилиламина (14):





Затем гидратируют двойную связь пропилиденового фрагмента, а в полученном спирте (15) алиламинную группу превращают в енаминную действием комплексного трифенилфосфинпалладиевого(II) катализатора. После этого полученный енамин (16) подвергают гидролизу с отщеплением алкиламинной группы в присутствии её акцептора (HCl). В последнее время разработаны хиральные катализаторы для превращения алиламинов (15) в диастереомерно чистые енамины (16), что позволяет производить лауриналь с более чистым запахом ландыша (см. разд. 3.2.1). Альтернативный путь превращения диена (14) в гидроксцитронеллаль (17) возможен через енамин (19) и цитронеллаль (20). В случае использования в качестве исходного сырья цитронеллола (21) его сначала гидратируют до промежуточного 1,7-диола, который затем дегидрируют на медном катализаторе:



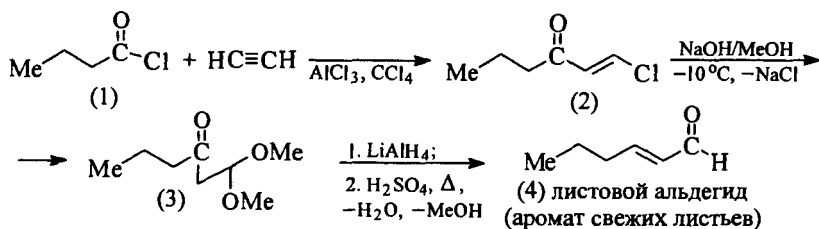


В методе, основанном на гидратации цитронеллала (20) в лауриналь (17), можно сначала защитить альдегидную группу в виде имина (22) или бисульфитного производного, что позволяет значительно увеличить выход и чистоту целевого продукта (17).

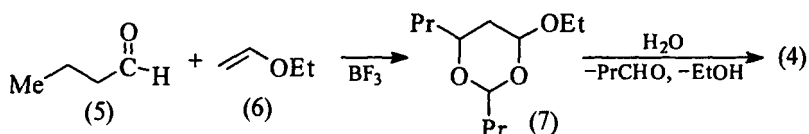
2.3.2. Алкенали. Цитронеллаль с лимонным запахом. Масла цитронеллалевого хемотипа

Из непредельных альдегидов нормального строения практически интересен лишь листовой альдегид (4), обладающий запахом свежей листвы с оттенком яблочного аромата. Этот *транс*-гекс-2-ен-1-аль содержится в листьях многих растений и поэтому получил название *листового альдегида*. Его применяют, главным образом, в парфюмерных составах.

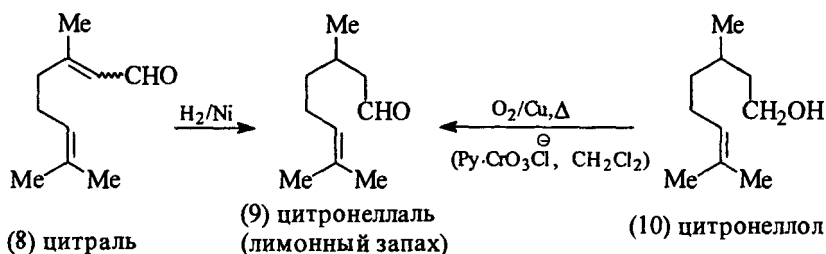
Альдегид (4) получают по следующей схеме реакций. Сначала взаимодействием *n*-бутирилхлорида (1) с ацетиленом при температуре 0–5 °С синтезируют пропил-β-хлорвинилкетон (2). На второй стадии синтеза хлорвинильную группу в кетоне (2) превращают действием смеси NaOH/MeOH при охлаждении в диметоксильную. В полученном таким образом 3-оксогексан-1-але (3) альдегидная функция сформировалась в виде О,О-диметилацетальной группировки. Затем кетонную группу в оксоацетале (3) подвергают восстановлению комплексными гидридами металлов, переводя её в спиртовую. На завершающей стадии осуществляют дегидратацию и, одновременно, снятие защитных групп. Обе реакции происходят в присутствии 10%-ной серной кислоты при перегонке с водяным паром целевого продукта.



В другой схеме производства душистого альдегида (4) исходят из бутанала (5) и эфира винилового спирта (6). Полученный из них по реакции Принса замещённый 1,3-диоксан (7) расщепляют гидролитически до целевого альдегида:



Селективным восстановлением цитраля (8) (его синтез см. разд. 2.3.3) получают очень важный для парфюмерной, косметической и пищевой промышленности душистый альдегид с разветвлённой углеродной цепью - цитронеллаль (9), обладающий лимонным запахом. Его же можно синтезировать окислением гидроксиметильной группы цитронеллола (10) до альдегидной с помощью хлорхромата пиридиния в хлористом метиле в мягких условиях. В альтернативном методе окислительное дегидрирование проводят в паровой фазе кислородом при нагревании в присутствии меди:



Асимметрический синтез (R)-цитронеллала, как промежуточного продукта в синтезе (–)-ментола, исходя из мирцена, с использованием современных хиральных катализаторных комплексов на основе родия, рассмотрен в разделе 3.2.1.

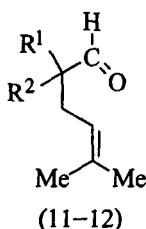
Цитронеллаль (9) содержится в эвкалиптовом (до 85%), лимонном и других эфирных маслах, из которых его выделяют в виде бисульфитного производного. В масле так называемого лимонного эвкалипта (*Eucalyptus citriodora* H.) основным компонентом (до 89%) является цитронеллаль (9), а вторым по массе - цитронеллол (10). Это масло обладает свежим лимонным запахом с бальзамическим оттенком.

Невысокая цена цитронеллового масла (5–7 долларов за 1 кг), содержащего в качестве основного компонента цитронеллаль (до 45%), а так-

же цитронеллол (до 15%), гераниол и геранилацетат (в сумме до 33%) позволяет применять его в виде отдушек для мыла и синтетических моющих, чистящих и других средств бытовой химии. Из этого масла выделяют чистые цитронеллаль и гераниол. Само масло получают из травы *Symborogon winterianus* J. или *pardus* R., культивируемых на Тайване, во Вьетнаме, Шри-Ланке и других странах Южной Азии. Выход масла при перегонке с паром достигает 1,0%.

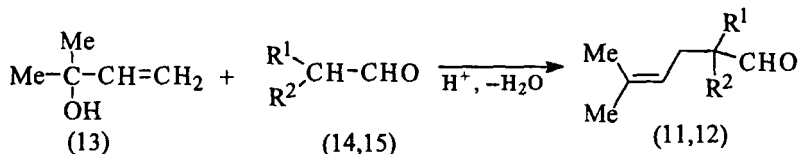
Ароматерапевтическое применение цитронеллолового масла освежает, повышает тонус и оказывает стимулирующее действие. Оно показано для заживления ран, а также при нарывах и экземах.

Практически важными для парфюмерии оказались синтетические ненасыщенные альдегиды (11, 12), которые имеют разветвленную структуру и обладают запахом свежей зелени.

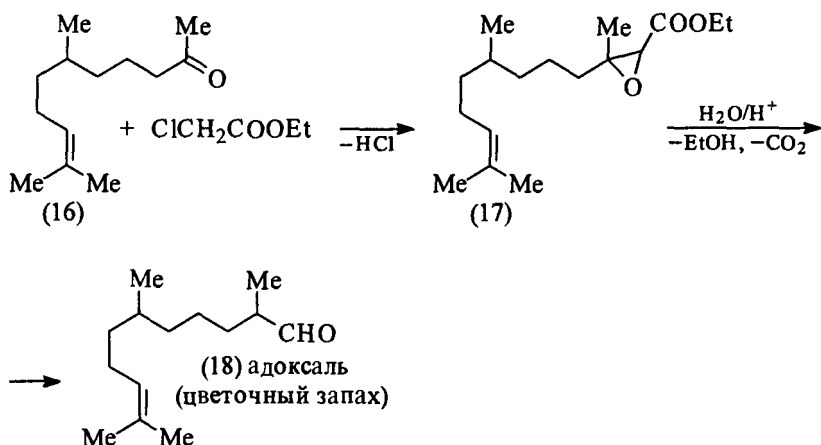


- (11) $R^1 = R^2 = \text{Me}$, травеаль
(запах травы и свежей зелени);
(12) $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = n\text{-Bu}$, ирисаль
(запах ириса)

2,2,5-Триметилгекс-4-ен-1-аль (11) и его гомолог (12) образуются при конденсации 3-гидрокси-3-метилбут-1-ена (13) с 2-метилпропаналем (14) или альдегидом (15, $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = n\text{-Bu}$). Реакцию катализируют *n*-толуолсульфонокислотой:



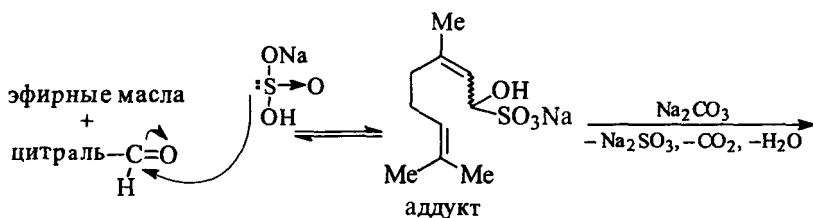
Ещё один душистый представитель группы алкеналей, не встречающихся в природе, — адоксаль (18) является компонентом парфюмерных составов, так как обладает приятным и стойким цветочным запахом. Его синтезируют в две стадии из тетрагидропсевдоионона (16), который конденсируют по реакции Дарзана с этилхлорацетатом до оксирана (17). Последний затем разлагают в условиях каскадного протекания реакций гидролиза, декарбоксилирования и дециклизации с образованием целевого альдегида:

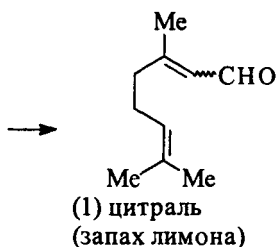


2.3.3. Ди- и полиненасыщенные альдегиды.

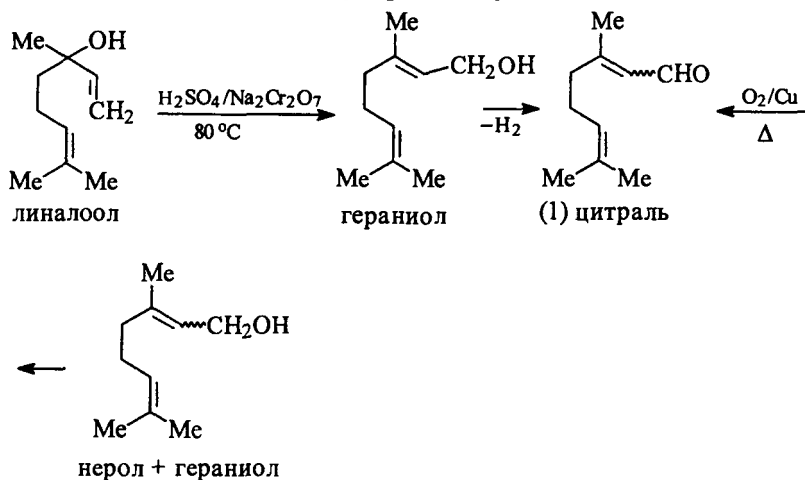
Цитраль с лимонным запахом. Эфирные масла с цитралевым хемотипом

Основной фон аромата в лимонах определяет цитраль (3,7-диметил-окта-2,6-диен-1-аль). Под названием "цитраль" подразумевают смесь двух изомерных альдегидов монотерпеноидного (C_{10}) ряда — *транс*-гераниаля с *цис*-нералем (1). Эту душистую смесь (или чистый гераниаль) применяют в качестве пищевой добавки и в парфюмерных композициях. Установлено также, что цитраль обладает антисептическим и гипотензивным действием. Объёмы его ежегодного производства велики — они превышают десять тысяч тонн, что указывает на важность этого душистого продукта. Цитраль содержится в значительных количествах в лемонграссовом (до 85%), лимонном и других растительных эфирных маслах, откуда его выделяют в виде твёрдых сульфитных или гидросульфитных производных натрия, образующихся в результате присоединения нуклеофильных реагентов по карбонильной группе. Бисульфитный аддукт затем нагревают с раствором соды или едкого натра, что позволяет легко регенерировать чистый цитраль (в виде 90%-ного *транс*-изомерного гераниаля, 1):



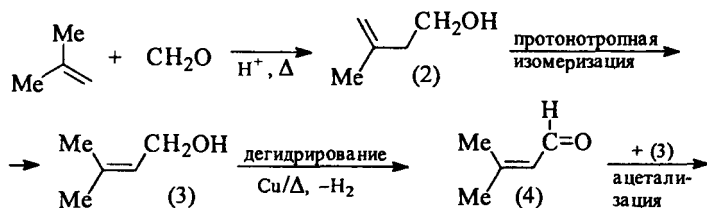


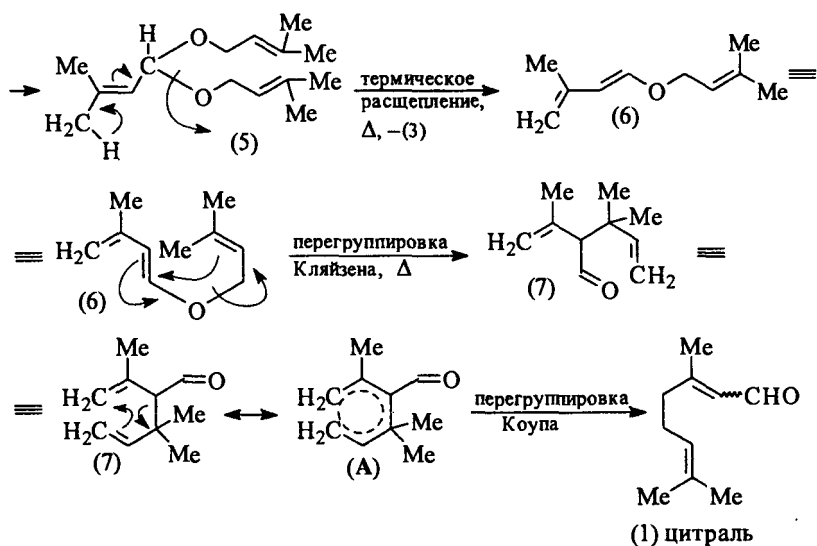
Значительное количество цитраля получают окислением кориандрового масла. При окислении кориандрового масла бихроматом натрия в кислой среде находящийся в нём линалоол изомеризуется в гераниол, а последний дегидрируется до изомерных цитралей, которые выделяют из окисленного масла в виде бисульфитных производных:



В другом промышленном методе цитраль (1) производят окислением синтетической смеси нерола и гераниола, получаемой из β -пинена (см. разд. 2.2.4.1). Указанную смесь окисляют в паровой фазе над медным катализатором при нагревании с образованием смеси геометрических изомеров цитраля.

Ещё один промышленный метод синтеза цитраля осуществляют по нижеследующей схеме, исходя на первой стадии из реакции Принса между 2-метилпропеном и формальдегидом:

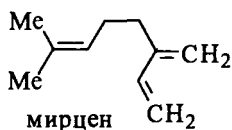




3-Метилбут-3-ен-1-ол (2) в результате протонотропной изомеризации, катализируемой кислотами, превращается в 3-метилбут-2-ен-1-ол (3), а его последующее дегидрирование нагреванием над медью приводит к бутеналу (4). На четвёртой стадии осуществляют ацетализацию альдегида (4) спиртом (3), а полученный ацеталь (5) подвергают термическому расщеплению по одной из С—О связей. Образуется простой эфир (6), который, претерпевая перегруппировку Кляйзена, превращается в ненасыщенный альдегид (7). На завершающей стадии происходит электроциклическая перегруппировка Коупа этого альдегида (через переходное состояние А), конечным результатом которой является более устойчивый термодинамически целевой продукт (1).

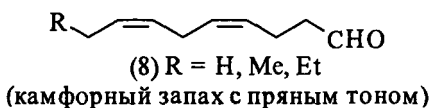
Цитраль выделяют в промышленных масштабах из масла, которое отгоняют с водяным паром из плодов дерева семейства лавровых (*Litsea cubeba* Р.). Масло содержит до 81% цитраля (на две трети гераниаль) и имеет лимонно-фруктовый аромат, что позволяет применять его в качестве отдушки для туалетного мыла и других товаров. Одна тонна этого масла, производимого в Китае и Индонезии в количестве 1 тыс. т в год, оценивается в 20 тыс. долларов.

Производство лимонграссового масла (масла лимонной травы *Cymbopogon flexuosus* S.) составляет более 2 тыс. т в год (при стоимости 20 тыс. долларов за 1 т). Такой, достаточно крупный, тоннаж необходим по той причине, что данное масло содержит до 85% природного цитраля (в основном Е-изомерный гераниаль, до 3% Z-нералья и до 1% мирцена), который используется в производстве витамина А.

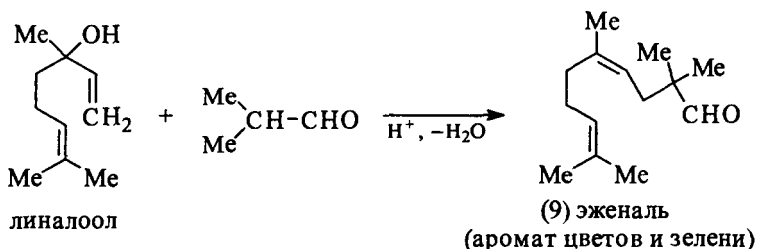


Масло получают с выходом до 0,7% отгонкой с паром из свежескошенной травы. Оно имеет сильный лимонный аромат и применяется в качестве отдушки для многих хозяйственно-бытовых продуктов. Это масло обладает антибактериальным действием, используемым в ароматерапии заболеваний дыхательных путей. Сообщается о положительных эффектах этого масла при лечении грибковых заболеваний кожи.

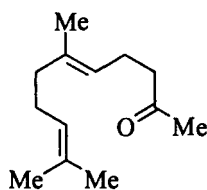
Приятными запахами обладают и другие высшие алифатические альдегиды, а также кетоны с двумя и более олефиновыми связями, в состав которых входит от 9 до 15 атомов углерода. Известно, что корни растения аира (*Acorus calamus* L.) использовали во II в. до н. э. в Египте для окуривания в религиозных храмах. Из них также готовили косметические благовония и мази. В те времена ещё не знали, что основными пахучими веществами в этих корнях и эфирном аирном масле являются *Z,Z*-алкадиенали C_9-C_{11} (8), содержащиеся в небольших количествах. Ныне аирное масло добавляют в очень малых дозах в ликероводочные, табачные и косметические изделия, а также в духи, одеколоны и мыла, а его ароматерапевтическое значение заключается в успокоительном эффекте и повышении общего тонуса.



Из линалоола и метилпропанала синтезируют душистое вещество эженаль (9), которое в зависимости от соотношения *цис*:- *транс*-изомеров проявляет запах цветов или свежей зелени:



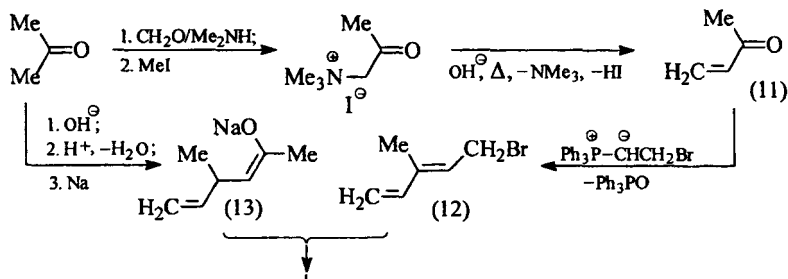
Из незначительного числа практически важных душистых кетонов диенового ряда можно выделить геранилацетон (10). Он присутствует в эфирных маслах и фруктах и имеет самостоятельное практическое значение в качестве отдушки для мыла и душистого компонента в парфюмерии, так как обладает стойким запахом свежей зелени с оттенком аромата розы.

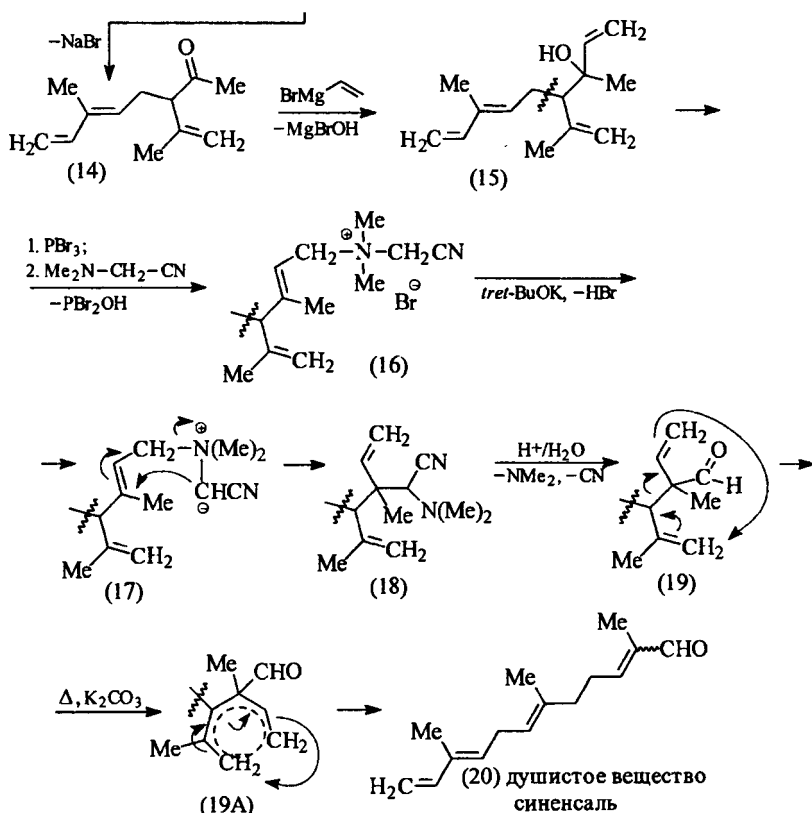


(10) геранилацетон
(запах зелени с розовым тоном)

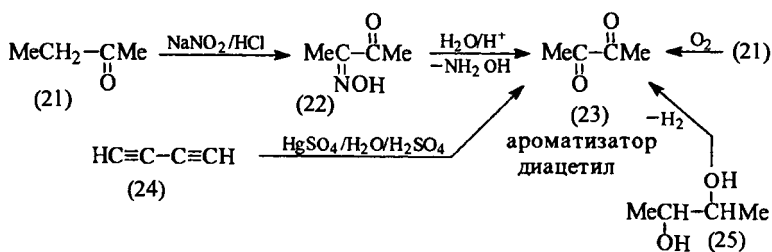
Синтез геранилацетона (как промежуточного продукта рассмотрен в разд.2.2.5).

В заключение рассмотрим одну из схем синтеза высшего алифатического альдегида синенсала, включающего четыре олефиновых связи (изомерные 2Z- и 2E-синенсали содержатся в качестве пахучих компонентов в апельсинах). Сначала по реакциям Манниха и Виттига получают винилкетон (11) и диенбромид (12). Бромид (12) затем сочетают с енолятом (13), синтезируя триеновый кетон (14). Далее проводят удлинение углеродной цепочки реакцией кетона (14) с реактивом Гриньяра (винилмагнийбромидом). Полученный в результате спирт (15) бромруют трибромидом фосфора. Происходит миграция двойной связи и атом брома оказывается у концевой метиленовой группы. Следующей стадией является получение четвертичной соли (16), которую затем через промежуточный илид (17) действием сильного основания перегруппировывают в нитриламмин (18) ([3.2]сигматропная перегруппировка). Гидролиз последнего пентагидратом сульфата меди в спирте позволяет перейти к альдегиду (19). На заключительной стадии соединение (19) термически (150 °C) перегруппировывают в присутствии карбоната калия. Перициклическая [3.3]сигматропная перегруппировка Коупа происходит через квазициклическое шестичленное переходное состояние (19А):

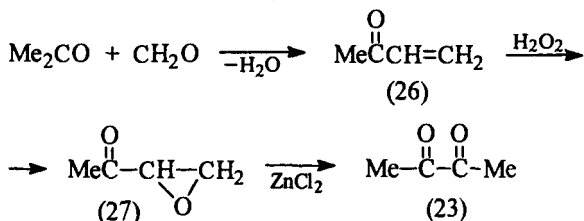




Бутан-2,3-дион (диметилглиоксаль, диацетил, 23) применяют в парфюмерном, косметическом и пищевом производствах. Он обладает запахом сливочного (топленого) масла. Диацетил (23) присутствует в эфирных маслах, коровьем жире и образуется при обжаривании кофе и курении табака. Производят диацетил (23) главным образом из 2-бутанона (21) либо через оксимирование и гидролиз оксима (22), либо прямым окислением бутанона (21) в мягких условиях. В качестве альтернативных способов можно отметить одностадийную гидратацию диацетилен (24) до дикетона (23), а также дегидрирование на медных катализаторах или диоксиде марганца бутан-2,3-диола (25):



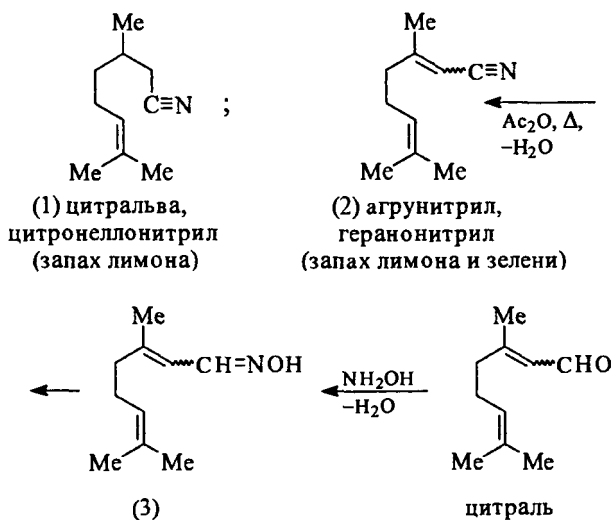
Кроме того, разработан способ синтеза диацетила (23) на основе ацетона и формальдегида (три стадии):



Их взаимодействием по типу альдольно-кетоновой конденсации сначала синтезируют метилвинилкетон (26). Его затем подвергают окислению пероксидом водорода до ацетилоксирана (27), а последний легко изомеризуют в присутствии катализатора (хлорида цинка) в конечный продукт (23).

2.4. Производные жирных кислот

Свободные жирные кислоты не используются в парфюмерных композициях из-за своего резкого кислого запаха. Но их многочисленные сложные эфиры обладают очень приятными фруктовыми и ягодными ароматами и поэтому нашли широкое применение. Из других производных жирных кислот выделяются лишь два нитрила (1) и (2), которые стали популярными компонентами отдушек для мыла, используемыми также в парфюмерных составах. Эти нитрилы ненасыщенных высших кислот — 3,7-диметилокт-6-еновой (цитронеллонитрил, 1) и 3,7-диметилокт-2,6-диеновой (смесь *цис*- и *транс*-изомеров геранонитрила, 2) производят дегидрированием соответствующих оксимов цитронеллала или цитраля. Например, нагреванием в уксусном ангидриде оксима (3) получают геранонитрил (2):

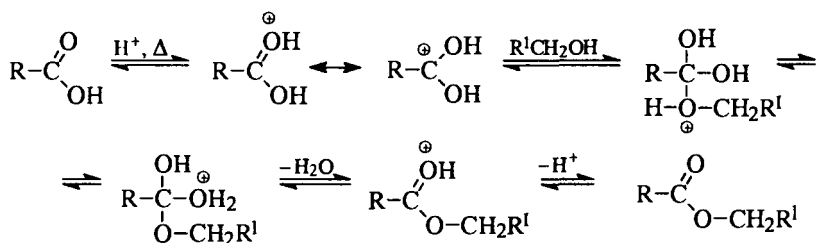


2.4.1. Сложные эфиры низших кислот с низшими спиртами, обладающие фруктовыми запахами

Сложные эфиры кислот и спиртов широко распространены в природе. Эфиры низших кислот входят в состав многих растительных эфирных масел и благодаря приятным запахам разнообразных фруктов применяются в парфюмерной, косметической и пищевой промышленности.

Ароматные запахи пахучих растений — листьев, цветов, ягод, плодов и коры — обычно создаются целым «букетом» веществ. В состав подобного «букета» могут входить многие десятки, а иногда и сотни соединений. Впрочем, изредка основной тон аромата определяется одним-двумя веществами. В табл. 2.1 приведены примеры пищевых и парфюмерных эфиров алифатических кислот, применяемых для приготовления духов, одеколонов, туалетной воды, отдушек для мыла и косметических изделий, а также в качестве ароматических добавок, например, для приготовления газированных фруктовых напитков, компотов, карамелей, искусственных эссенций. Некоторые летучие эфиры применяют также в качестве растворителей.

Получают сложные эфиры главным образом этерификацией — обратимым взаимодействием карбоновых кислот со спиртами в условиях кислотного катализа (H_2SO_4 , сульфокатиониты) по следующей схеме:



Важным методом синтеза эфиров, в основном тех, которые затруднительно получить прямой этерификацией, является перегэтерификация, которую катализируют основаниями. Используют также и другие подходы: действие на спирты ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот (в присутствии оснований); взаимодействие карбоновых кислот с олефинами (кислотный катализ, повышенное давление); карбонилирование спиртов в присутствии олефинов (катализ карбонилами кобальта и рения).

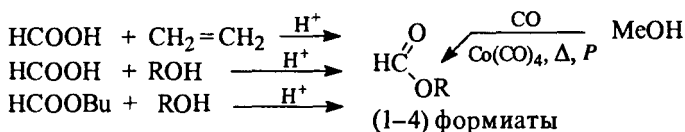
Таблица 2.1

Ароматы сложных эфиров (1–20) низших алифатических кислот и спиртов

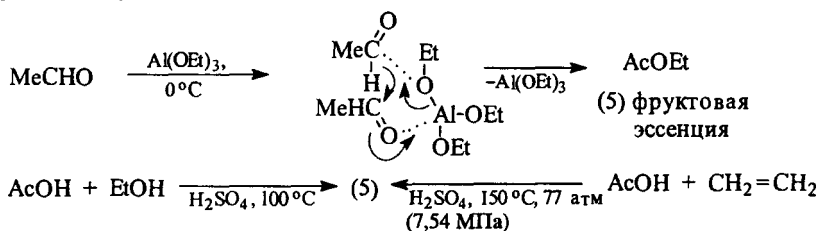
Номер соединения	Формула	Название	Запах
<i>Формиаты</i>			
1	HCOOMe^1	Метилформиат	Фруктовый, яблочный
2	HCOOEt^1	Этилформиат	Фруктовый, ромовый
3	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2^1$	Изоамилформиат ³	Сливовый
4	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH=CHEt}^{1,2}$	<i>цис</i> -гекс-3-ен-1-илформиат	Фруктовый
<i>Ацетаты</i>			
5	MeCOOEt^1	Этилацетат	Фруктовый
6	MeCOOPr^1	<i>n</i> -пропилацетат	«
7	$\text{MeCOO}(\text{CH}_2)_3\text{Me}^1$	<i>n</i> -бутилацетат	«
8	$\text{MeCOOCH}_2\text{CHMe}_2^1$	Изобутилацетат	«
9	$\text{MeCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2^1$	Изоамилацетат ³	Фруктово-грушевый
10	$\text{MeCOO}(\text{CH}_2)_5\text{Me}^{1,2}$	<i>n</i> -гексилацетат	«
11	$\text{MeCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH=CHEt}^{1,2}$	<i>цис</i> -гекс-3-ен-1-илацетат	Зелени и фруктов
<i>Пропионаты</i>			
12	$\text{MeCH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{Me}^{1,2}$	Бутилпропионат	Фруктовый
13	$\text{MeCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$	Изоамилпропионат ³	Бергамотный, абрикосо-сливовый
<i>Бутираты</i>			
14	$\text{MeCH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}^1$	Метилбутират	Яблочный
15	$\text{MeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}^{1,2}$	Этилбутират	Ананасный
16	$\text{MeCH}_2\text{CH}_2\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{Me}^1$	<i>n</i> -бутилбутират	Фруктовый, масляный
17	$\text{MeCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2^1$	Изоамилбутират ³	Сливовый, грушевый
18	$\text{Me}_2\text{CHCOO}(\text{CH}_2)_8\text{Me}^2$	<i>n</i> -нонилизобутират	Цветочно-фруктовый
19	$\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{COOPr}^{1,2}$	<i>n</i> -пропил (3-метил)бутират	Фруктовый
20	$\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2^{1,2}$	Изоамил (3-метил)бутират	Фруктово-яблочный

¹ Пищевой ароматизатор.² Парфюмерный компонент.³ Эфиры 3-метил-1-бутанола отдушки для мыла и других моющих средств.

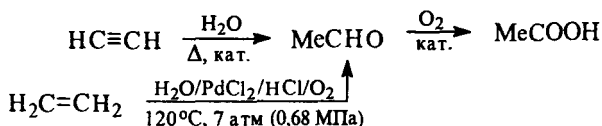
Душистые эфиры метановой (муравьиной) кислоты (1–4) используются в качестве отдушек для мыла и пищевых ароматизаторов. Их получают различными методами, приведенными ниже:



Алкилацетаты (5–10) и алкилпропионаты (12) и (13) производят в больших количествах (почти 1 млн т в год). Наиболее крупнотоннажный из них — этилацетат (5) синтезируют тремя способами — этерификацией уксусной кислоты спиртом или этиленом и диспропорционированием этанала. В последнем случае реакция Тищенко–Кляйзена происходит в присутствии алкоголятов алюминия. По-видимому, в промежуточном комплексе двух молекул альдегида с молекулой катализатора протекает перенос гидрид-иона от одной молекулы этанала к другой. Затем к возникшей из этанала ацильной частице $\text{CH}_3\text{C}^+\text{O}$ нуклеофильно присоединяется этоксид-анион EtO^- , оторвавшийся от алюмината, а его место в алюминате занимает новая частица MeCH_2O^- , образовавшаяся из второй молекулы этанала:



Исходные ацетальдегид и этановую кислоту получают на основе гидратации ацетилена или окисления этилена:

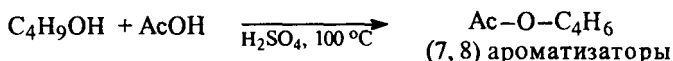


Основное количество этановой, метановой и пропановой кислот (последние две образуются в качестве побочных продуктов) производят окислением бензина:

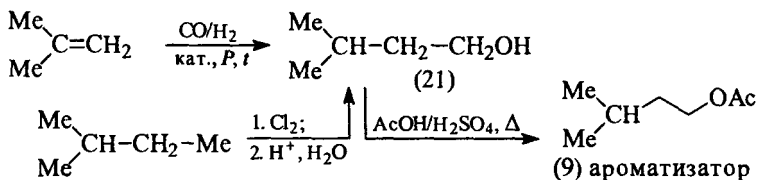


Пропановую кислоту получают также гидроксикарбонилированием этена.

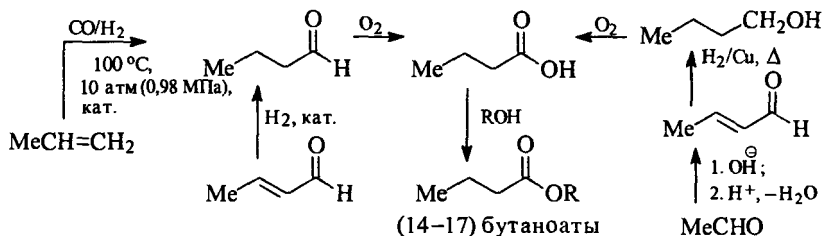
Бутилацетаты (7, 8), используемые в создании парфюмерных композиций и в качестве пищевых ароматизаторов, синтезируют с высокими выходами в колонных аппаратах непрерывного действия при нагревании смеси $\text{AcOH}/\text{BuOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$. Эфиры отделяют азеотропной отгонкой и промывают от непрореагировавшего спирта:



В синтезе ароматизатора (9) используют 3-метил-1-бутанол (изоамиловый спирт, 21). Его выделяют из сивушного масла и синтезируют по ряду технологий: гидрокарбонилированием 2-метилпропена или хлорированием 2-метилбутана с последующим гидролизом смеси хлорпентанов и тонкой ректификацией смеси амиловых спиртов:



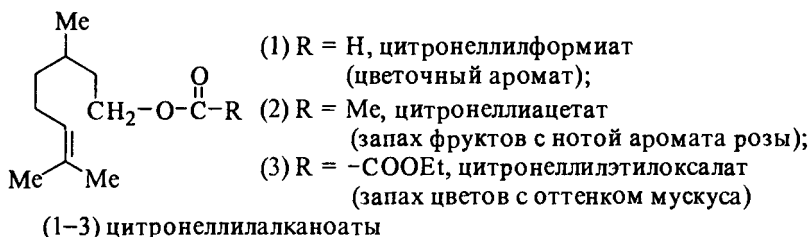
Эфиры бутановой (масляной) кислоты с низшими спиртами (бутаноаты, 14–17), обладающие приятными фруктовыми запахами, получают по нижеприведенной схеме. Бутановую кислоту производят окислением *n*-бутанола или бутанала, которые в свою очередь получают реакциями гидрокарбонилирования пропилена и некоторым другими путями:



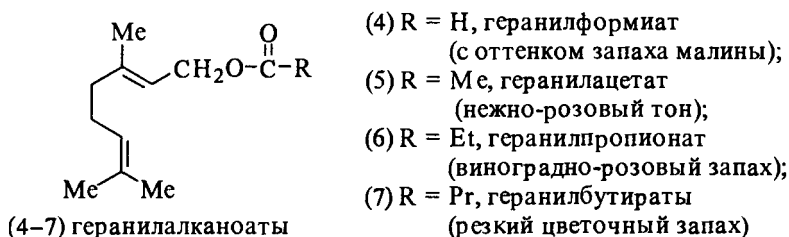
В парфюмерной промышленности пользуются также рядом неприродных эфиров, например синтетическим эфиром гексановой кислоты с *n*-гексан-1-олом, который имеет запах свежей зелени.

2.4.2. Геранил-, линалил- и цитронеллилалканоаты с цветочными и ягодными ароматами

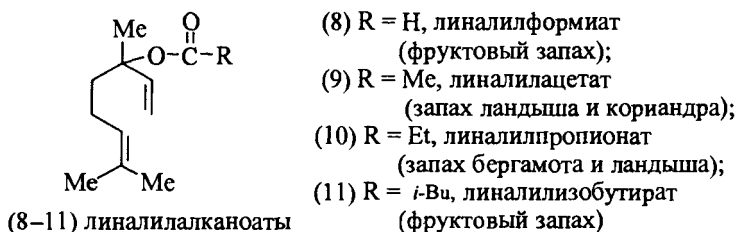
В группу душистых соединений геранил-, линалил- и цитронеллилалканоаты входят главным образом эфиры карбоновых кислот с высшими спиртами монотерпеноидного ряда (синтез этих спиртов рассмотрен в разд. 2.2.4). Цитронеллилформиат (1), -ацетат (2) и -этилоксалат (3) употребляют при создании парфюмерных композиций, а также в качестве пищевых ароматизаторов.



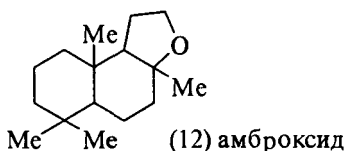
Алканоаты гераниола — природные соединения (4–7) применимы для создания парфюмерных композиций и в качестве пищевых ароматизаторов.



Изомерные алканоаты (8–11) — сложные эфиры линалоола с низшими карбоновыми кислотами нашли применение в качестве душистых веществ в производстве мыла, косметических и парфюмерных изделий. Формиат (8) и ацетат (9) придают пищевым продуктам запахи фруктов и кориандра. Они содержатся во многих эфирных маслах линалильного хемотипа. Ниже рассмотрены некоторые из них:



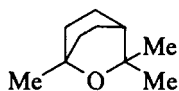
Мускатно-шалфейное масло содержит до 73% линолилацетата (9). Его получают перегонкой с паром соцветий травы *Salva sclarea* L. и используют в парфюмерии и ароматерапии. Оно понижает кровяное давление, снимает нервное напряжение, предупреждает выпадение волос. Масло имеет характерный приятный запах благодаря ацетату (9) и линалоолу (до 17%), а амбровую ноту ему придают следовые количества амброксиды (12).



В анисовом петигреновом масле содержание линалилацетата доходит до 62%. Масло получают перегонкой с паром из листьев и веток горького померанца (*Citrus aurantium* L. amara). Основным поставщиком этого масла является Парагвай. Масло имеет сильный ландышевый запах. Оно состоит из огромного числа компонентов (более 400). Его запах в основном формируют линалоол (до 34%) и его ацетат, а также гераниол с неролом и их ацетаты, на которые суммарно приходится до 10% массы. Петигреновое масло проявляет благоприятное действие при бессоннице и депрессивных состояниях и его широко используют в ароматерапевтических целях.

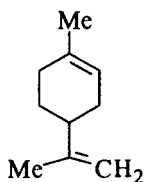
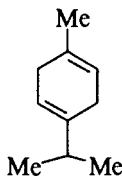
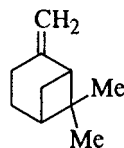
В лавандовом масле содержится до 38% (–)-линалоола, а его ацетата — до 48% (остальные приходятся на 300 сопутствующих компонентов). Ароматерапевтические свойства масла проявляются в способности снижать кровяное давление, заживлять раны, исцелять гастриты и дерматиты, снимать стрессы. Его благовонное и лечебное действия известны в странах Средиземноморья более 2,5 тыс. лет. Масло лаванды в основном выделяют с выходом до 1% перегонкой с паром из цветков *Lavandula vera*. Его цена на рынке душистых веществ составляет всего 50 долларов за 1 кг.

По химическому составу к лавандовому маслу примыкает лавандиновое, которое получают в количестве, превышающем 1 тыс. т в год, перегонкой с паром соцветий гибрида *Lavandula hybrida* R. В этой разновидности масла появляется камфора (до 12%) и 1,8-цинеол (13). Лавандиновое масло добавляют в качестве отдушки в туалетное мыло, косметику, синтетические моющие средства и изделия бытовой химии. В курсах ароматерапии лавандиновое масло нормализует сердечную деятельность, оказывает антисептическое действие при бронхите, воспалениях уха, горла и носа, при астме, утоляет ревматические, мышечные и зубные боли, стимулирует иммунную защиту.

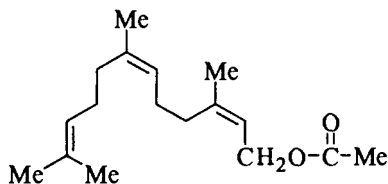


(13) 1,8-цинеол

Из корки плодов цитрусовых деревьев вида *Cytrus bergamia* R. выделяют холодным прессованием бергамотное масло парфюмерно-косметического и ароматерапевтического назначений (лечение ран, воспалений кожи, состояний депрессий). В масле содержится более 170 веществ. Его основу составляют линалоол (до 15%) и его ацетат (до 49%), лимонен (14), γ -терпинен (15) и β -пинен (16). Известно, что значительная часть парфюмерных рецептур содержит бергамотное масло, которое сообщает запаху духов, одеколонов, парфюмерных вод и лосьонов свежий цитрусовый тон.

(14) лимонен
(до 45%)(15) γ -терпинен
(до 10%)(16) β -пинен
(до 10%)

Из сложных эфиров спиртов сесквитерпенового ряда применение в парфюмерных композициях нашёл лишь ацетат фарнезола (17). Его синтезируют ацетилированием самого фарнезола или перегруппировкой неролидола в среде уксусной кислоты при нагревании, рассмотренной в разд. 2.2.5.

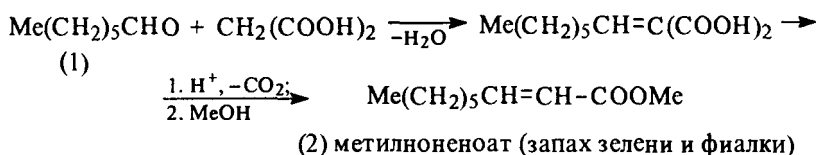


(17) фарнезолацетат (запах ландыша)

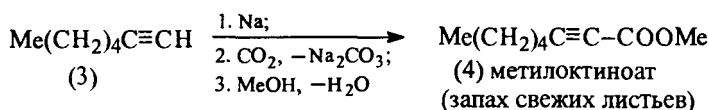
Ацетат фарнезола обладает запахом ландыша и, кроме того, проявляет свойства фиксатора других запахов, вследствие чего он широко применяется в духах и одеколонах.

2.4.3. Эфиры высших кислот с запахом свежей зелени и ландыша

К весьма малопредставительной группе – эфирам высших кислот принадлежат три душистых вещества, имеющие строение эфиров высших карбоновых кислот парафинового, этиленового и ацетиленового рядов. Так, эфир гептановой кислоты с аллиловым спиртом обладает тонким фруктовым запахом, а эфир *n*-нон-2-еновой кислоты с метанолом (2) – запахом зелени и фиалки. Последний эфир (2) синтезируют из гептанола (1) и малоновой кислоты по следующей схеме:



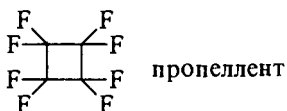
Метилловый эфир *n*-окт-2-иновой кислоты (4) обладает при разбавлении запахом свежих листьев. Производят этот эфир из 1-гептина (3), натриевое производное которого обрабатывают диоксидом углерода с последующей этерификацией полученной кислоты метанолом:



Эфир (4) служит ароматизирующей добавкой в парфюмерные изделия и жевательные резинки.

СИНТЕЗ ДУШИСТЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

Производные трёхчленных циклов пока не нашли применения в парфюмерной промышленности. Из четырёхчленных циклоалканов в парфюмерных продуктах используют только перфторциклобутан, как эффективный пропеллент.

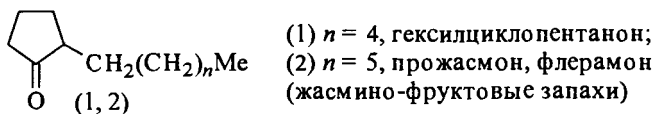


Из производных малых циклов приятным запахом, представляющим практический интерес, обладают только вещества группы циклопентана. Генерация благовонного аромата обычно обеспечивается наличием циклической кетогруппы, эндоциклической олефиновой связи и природой заместителей (спиртовой или сложноэфирной группировками).

3.1. Производные циклопентана

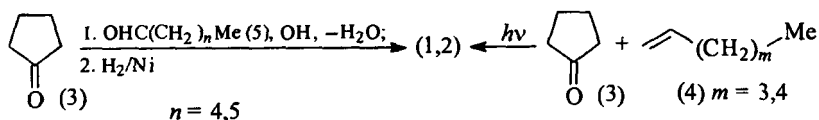
3.1.1. Циклопентаноны с запахом жасмина

Запахом цветов жасмина с различными оттенками обладают структурно близкие соединения (1, 2). Насыщенные циклопентаноны (1, 2) имеют запах с фруктовой нотой и применяются в парфюмерном производстве.

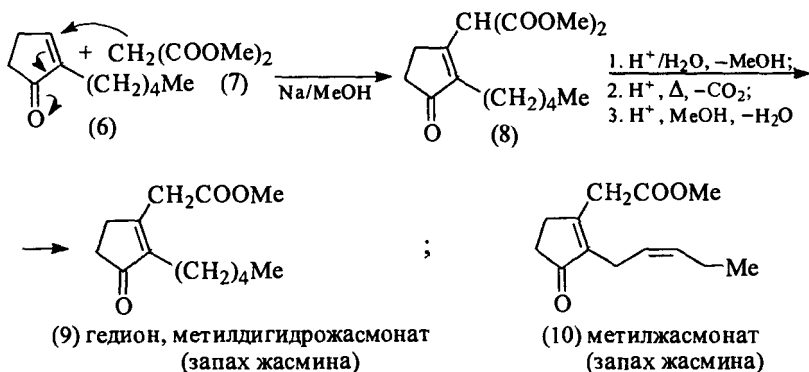


Синтез гомологичных 2-алкилциклопентанонов (1, 2) осуществляют двумя путями. В одном случае циклопентанон (3) алкилируют терминальными алкенами (4) по радикальному механизму. В другом методе кетон (3) взаимодействует по механизму кротоновой конденсации с альде-

гидами (5), а образовавшиеся промежуточные 2-алкилиденциклопентаноны выделяют и селективно гидрируют связь $C=C$:



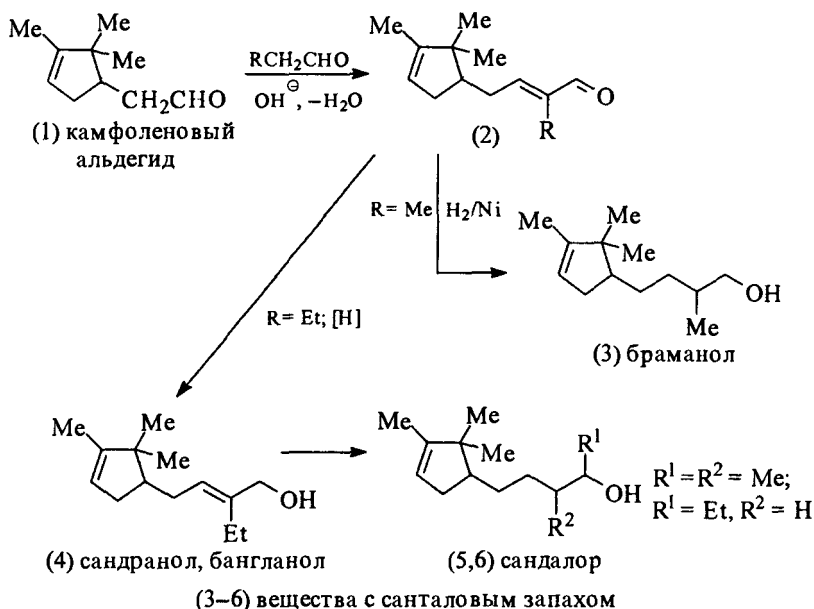
Душистым компонентом некоторых парфюмерных изделий служит метил[2-(3-оксо-2-*n*-пентилциклопентенил)]этанонат (9), обладающий жасминным запахом. Это природное вещество найдено в чае. Синтез душистого гедиона (9) в три стадии включает в себя алкилирование реакцией Михаэля циклопентена (6) малонатом (7) до эфира (8). Последующие стандартные реакции гидролиза диэфира (8), монодекарбоксилирования и этерификации промежуточных продуктов приводят к целевому душистому соединению (9):



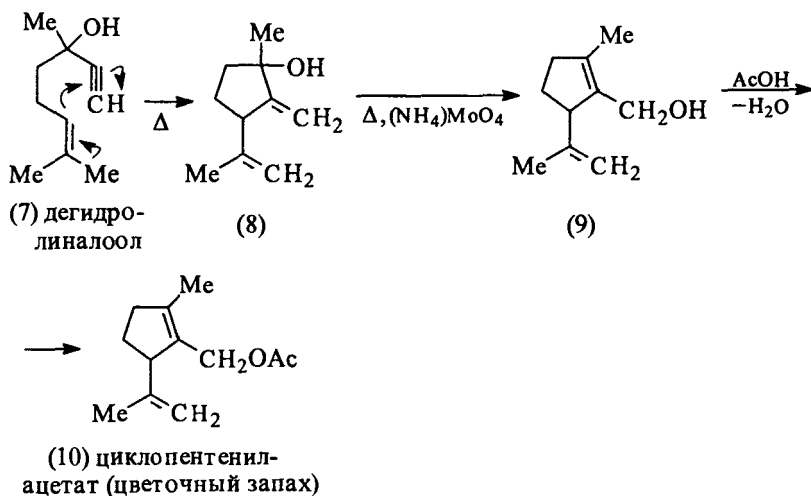
Следует отметить, что в масле цветов жасмина содержится в небольшом количестве метилжасмонат (10).

3.1.2. Циклопентены с санталовым запахом

Несколько душистых веществ (3–6), имеющих одинаковый структурный элемент – 1,1,2-триметилзамещённое циклопент-2-енильное ядро, обладают сильным санталовым запахом, оттенки которого определяются строением боковой алканольной цепи при С-5. Их применяют в качестве отдушек для мыла, моющих и косметических средств, а также в парфюмерных изделиях. Соединения (3–6) синтезируют конденсацией альдольно-кетонового типа базового циклического (камфенового) альдегида (1) с пропаналем, *n*-бутаналем или 2-бутанолоном:

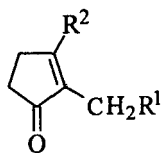


Из производных циклопентена нашел применение в качестве душистого вещества также эфир (10) — 2-ацетоксиметил-1-метил-3-(проп-1-ен-2-ил)циклопент-1-ен. Он сообщает ряду парфюмерных композиций цветочный запах с оттенком аромата ириса. Его синтезируют в три стадии из дегидролиналоола (7), который при нагревании до 190 °С циклизуется в 2-метиленциклопентан-1-ол (8). Этот спирт затем термически изомеризуют в присутствии молибдата аммония в 2-гидроксиметилциклопент-1-ен (9). Последний ацетируют уксусной кислотой, превращая в душистый эфир (10):



3.1.3 Циклопентеноны с запахом жасмина. Жасмоны

Введение в циклопентеноновое ядро эндоциклической двойной связи, то есть переход от цикlopentanонов (см. разд. 3.1.1) к циклопентенонам, придает резкость жасминовому запаху их носителей, как например, синтетическим веществам (1, 2). Это позволяет расширить границы использования подобных душистых веществ, включая не только парфюмерные композиции, но и косметические изделия и отдушки для мыл, синтетические моющие средства и продукты бытовой химии. Введение ещё одной C=C связи — на этот раз в боковую цепь (но исключительно с *цис*-геометрией) приводит к усилению жасминного аромата и значительному увеличению ценности душистого вещества. Так, соединение под названием *цис*-жасмон (3) применяют для изготовления только дорогих духов (неприродный *транс*-изомер имеет слабый запах). *цис*-Жасмон выделяют из масла цветов жасмина. Небольшое его количество содержится в апельсиновом масле.



(1) $R^1 = -(CH_2)_4Me$, $R^2 = H$, «дигидрожасмон»;

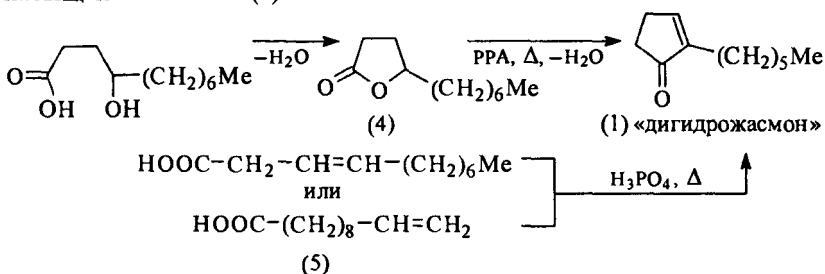
(2) $R^1 = -(CH_3)_3Me$, $R^2 = Me$, дигидрожасмон;

(3) $R^1 = \text{cis-}CH=CH_2Me$, $R^2 = Me$, *цис*-жасмон

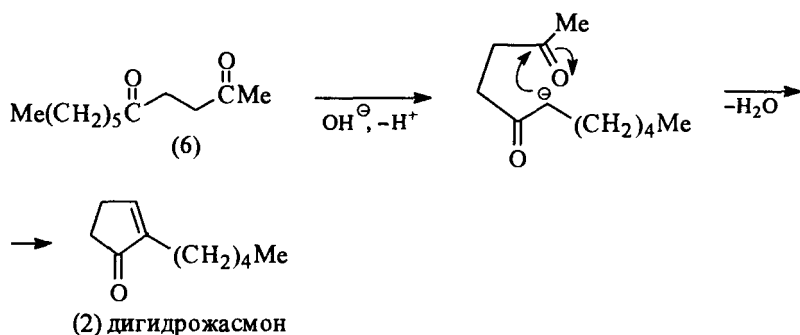
(1–3) (запах цветов жасмина)

Дорогой *цис*-жасмон часто заменяют более дешёвыми синтетическими веществами — дигидрожасмонами (1, 2), которые, однако, не обладают тонкостью запаха натурального жасмона.

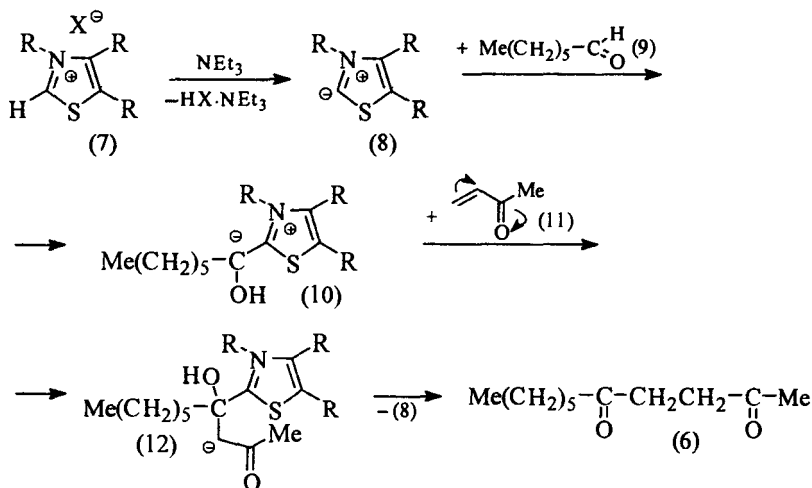
«Дигидрожасмон» (2-гексил-2-циклопент-2-ен-1-он, 1) получают рециклизацией γ -ундекалктона (4) при его нагревании в полифосфорной кислоте. Кетон (1) можно также синтезировать циклоконденсацией ненасыщенных кислот (5):



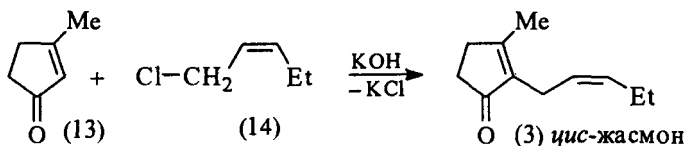
Дигидрожасмон (уже без кавычек!) синтезируют из ундекан-2,5-дио-на (6) внутримолекулярной циклизацией альдольно-кетонового типа, катализируемой основанием:



Дикетон (6) получают присоединением гептанола (9) к винильной группе кетона (11). Для того чтобы прошла эта реакция Михаэля, а не альдозилизация, реакцию проводят в присутствии солей тиазолия (7). Эти соли под действием триэтиламина превращаются в сопряжённые ангидрооснования (8), которые присоединяются к карбонильному атому углерода гептанола (9) и защищают, таким образом, альдегидную группу. Подобное обращение полярности альдегидной функции позволяет образованному карбаниону (10) присоединиться к акцептору Михаэля (11), давая промежуточный карбанион (12) — непосредственный предшественник дикетона (6).



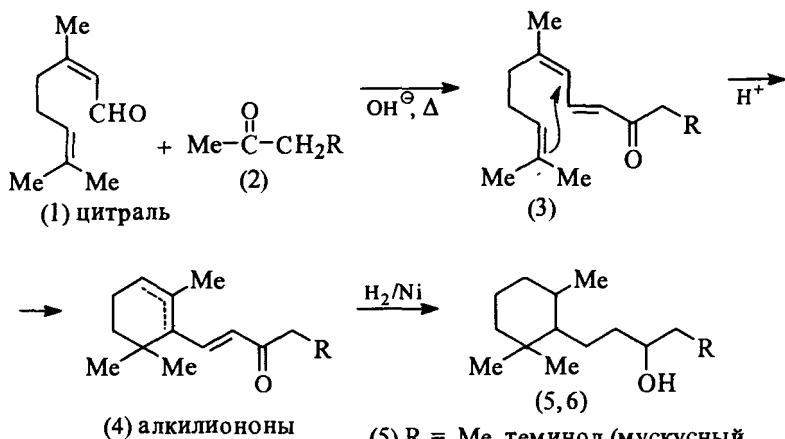
цис-Жасмон (3) синтезируют в условиях межфазного катализа, алкилируя 3-метилциклопент-2-ен-1-он с помощью 1-хлор-*цис*-пент-2-ена:



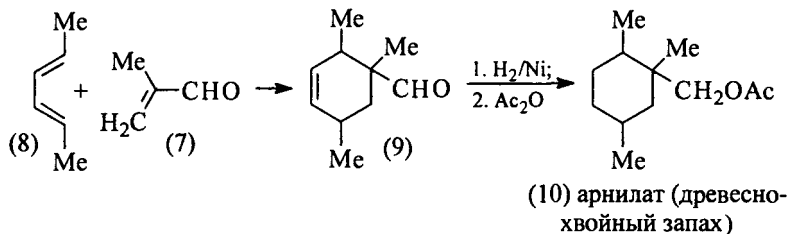
3.2. Синтез производных циклогексана

3.2.1. Алкилзамещённые циклогексаны. Производные циклогексанола. Ментол. Мятные масла

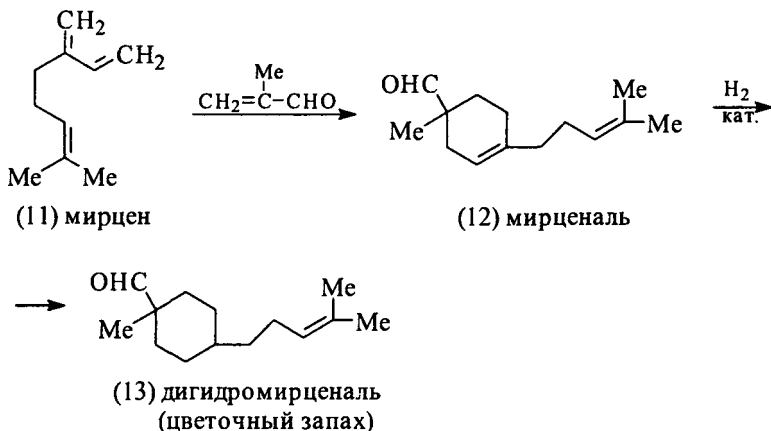
В парфюмерно-косметических составах нашли некоторое применение несколько душистых алкилзамещённых циклогексанов. Так, теминол (5) и виктол (6) являются синтетическими душистыми веществами, применяемыми благодаря их мускусному запаху с санталовым и ирисовым тонами в отдушках для мыла и моющих составов, а также в парфюмерных композициях. Оба циклогексилалканоло (5, 6) синтезируют из цитраля (1) его кротоновой конденсацией соответственно с метил-этил- и метилизобутилкетонами (2). Промежуточные еноны (3) затем циклизуют в присутствии фосфорной кислоты и образовавшиеся при этом алкилиононы (4) гидрируют до полного насыщения:



Древесно-хвойным ароматом обладает арнилат (10) — компонент для парфюмерных составов. Этот ацетат гидроксиметилциклогексана производят по реакции [4+2]циклоприсоединения 2-метилпропеналя (7) к гекса-2,4-диену (8). Образующийся формилциклогексен (9) затем гидрируют на никелевом катализаторе, а промежуточный гидроксиметилгексан ацетилируют уксусным ангидридом.



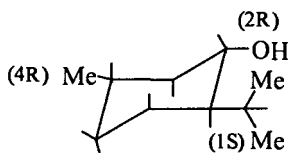
Наконец, формилзамещённый алкенилциклогексан (13), обладающий цветочным запахом, синтезируют на основе мирцена (11) через селективное гидрирование мирценаль (12) (см. разд. 3.2.3.4):



Производные циклогексанола формируют целую группу практически важных душистых соединений. Одним из важных ароматизаторов для косметических и гигиенических средств является ментол (14). Его широко применяют в косметических изделиях по уходу за полостью рта (в зубных пастах и порошках, эликсирах, жевательных резинках), так как он придает свежесть дыханию, устраняя неприятные запахи, и сообщает дыханию приятный мятный запах. Ментол добавляют в кремы и бальзамы, предназначенные для и после бритья, так как ментол снижает чувствительность нервных окончаний. Его используют также для ароматизации табака и пищевых продуктов. В медицине он известен как наружное

болеутоляющее и антисептик (при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей). Кроме того, его используют как спазмолитик при стенокардии в лекарственном средстве валидоле, состоящем из смеси 25% ментола с 75% метилового эфира изовалериановой кислоты. Любопытно, что ароматизация ментолом помещений, в которых проводятся экзамены, может способствовать мобилизации умственных способностей у экзаменуемых и, по видимому, заметно сказаться на уровне оценок.

Собственно ментол — это 2-гидрокси-1-изопропил-4-метилциклогексан, в котором все заместители находятся в экваториальном положении. Именно он обладает наиболее чистым мятным ароматом и охлаждающим эффектом в сравнении с другими геометрическими изомерами. Причем полагают, что в (–)-энантиомерах эти свойства выражены в несколько большей степени. Подобные наблюдения говорят о том, что оптические антиподы отличаются не только свойством вращать плоскость поляризованного света.



(14) (–)-e,e,e-ментол

Натуральный (–)-ментол выделяют в промышленных масштабах из сухих листьев перечной мяты (*Mentha piperita*) перегонкой эфирных масел с водяным паром (выход масел 2%) (рис. 3.1). При их охлаждении до -5°C ментол кристаллизуется и его центрифугируют. В этих маслах ментол находится как в свободном, так и в связанном виде (в основном это сложные эфиры). Поэтому для повышения выхода ментола проводят щелочной гидролиз масел в спирте. Спирт затем отгоняют, а к остатку добавляют воду и экстрагируют ментол эфиром. После осушки экстракта растворитель упаривают, остаток обрабатывают борной кислотой для связывания ментола в виде нелетучего бората, а все летучие побочные компоненты (до 30% массы масла) удаляют перегонкой под вакуумом.

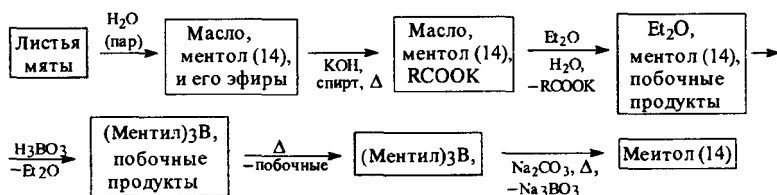
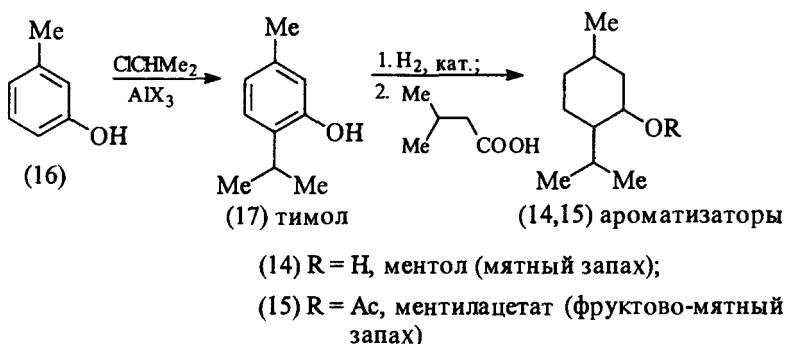


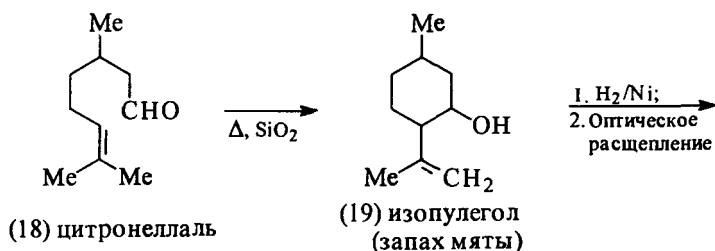
Рис. 3.1. Схема выделения ментола

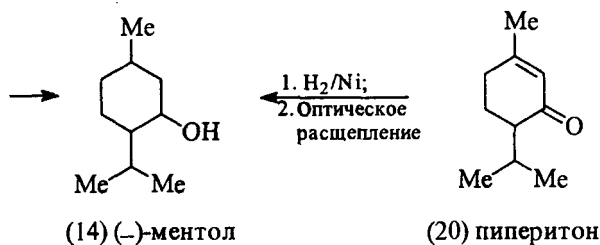
В промышленности тонкого органического синтеза ментол получают из разнообразных видов сырья. Один из методов основан на его синтезе в две стадии в виде рацемата реакцией электрофильного алкилирования *мета*-крезола (16) 2-хлорпропаном в присутствии кислот Льюиса. Изопропильная группа в основном замещает водород по стерически наименее затруднённому *орто*-положению относительно фенольного гидроксила. Этот изомер затем гидрируют под давлением над никелем при нагревании с получением смеси диастереомеров ментола. Этерификацией ментола получают другой ароматизатор – ментилацетат (15):



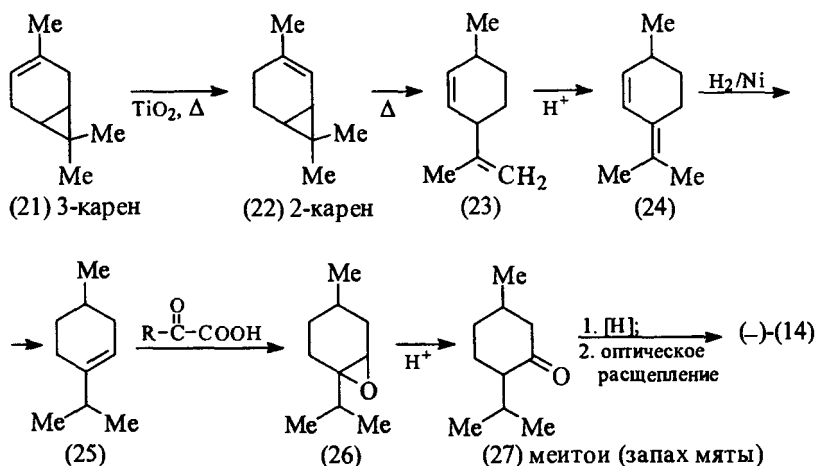
Фруктово-мятный запах ментилацетата привлекает создателей парфюмерных составов и пищевых эссенций. Он содержится в мятном масле.

При синтезе ментола (по двум другим методам) используют превращения таких природных веществ, как (+)-цитронеллаль (18) и (–)-пиперитон (20). Первый подвергают кислотно-катализируемой циклизации до изопулегола (19), который, как и пиперитон (20), каталитически гидрируют с образованием диастереомерных смесей ментола (14). Из этих смесей затем выделяют оптическим расщеплением (–)-ментол (14). Изопулегол (19) имеет самостоятельное значение как компонент, придающий запах мяты парфюмерным и пищевым изделиям. Пиперитон (20) выделяют из эвкалиптового масла в виде (–)-энантиомера.





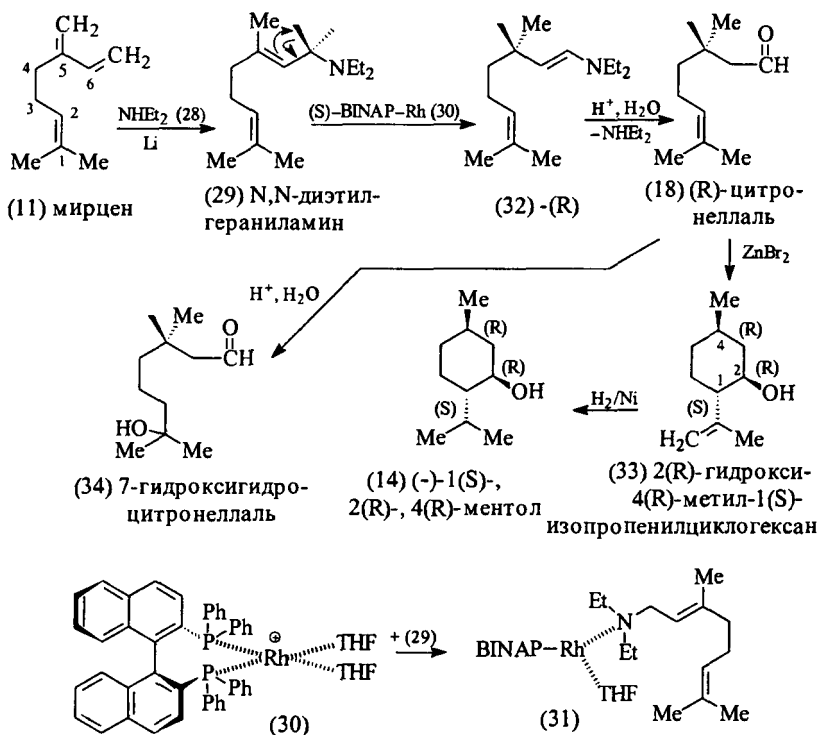
Известно производство ментола, в котором исходят из природного (+)-3-карена (3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ена, 21). Его в свою очередь выделяют из скипидаров хвойных пород деревьев. Под действием кислот или TiO_2 3-карен (21) изомеризуют в 2-карен (22), который затем при нагревании дециклизуют в дизамещённый циклогексен (23):



При дальнейшей кислотно-катализируемой изомеризации образуется сопряжённый диен (24). Его гидрируют до моноена (25), а последний превращают в оксиран (26) действием надкислоты. Кислотное расщепление оксиранового фрагмента приводит к ментону (27), восстановление которого осуществляют переход к ментолу (14). Удобно расщеплять рацемический ментол в виде (\pm) ментилбензоата, используя (+)- или (–)-метилбензоатные заправки.

В начале 1990-х годов в промышленность внедрён метод асимметрического каталитического синтеза (–)-ментола (14) на основе превращения мирцена (11) действием диэтиламина (28) в гераниламин (29) с его последующий асимметрической изомеризацией в (R)-продукт (32). Этот изомеризационный 1,3-прототропный сдвиг контролируется катализа-

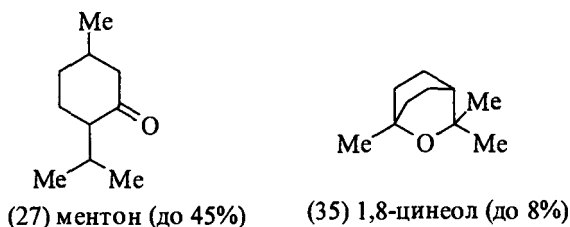
тором: (S)-BINAP-родиевым комплексом (30) с аксиально асимметричной S-спиралью (поворотный изомер). [2,2'-Бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]бис(тетрагидрофуран) родия (30) передаёт свою хиральность через координированный металл на атом азота в промежуточном комплексе (31). Полагают, что четыре фенильных радикала способствуют закреплению хиральности координационных центров. Хиральный енамин (32) получают с почти количественной энантиомерной чистотой. При гидролизе он преобразуется в чистый (R)-цитронеллаль (18). Последний подвергается циклизации, катализируемой кислотой Льюиса, а образующийся продукт (33) гидрируют над никелем и получают (-)-ментол (14). Общее мировое производство (-)-ментола составляет более 6 тыс. т. в год.



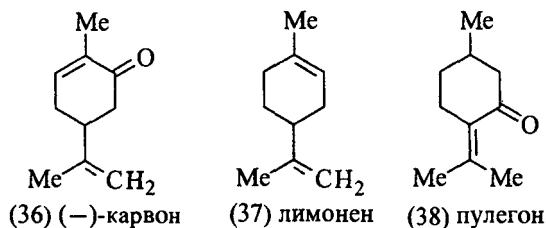
Строение каталитического комплекса (S)-BINAP-Rh (30) с амином (29)

Напомним, что гидратацией (R)-цитронеллала (18) ныне стали получать значительное количество 7-гидроксицитронеллала (34), который обладает запахом ландыша и находит широкое применение в парфюмерных композициях (см. разд. 2.3.2).

Изомерные ментолы (14) и их ацетаты (15) содержатся в масле перечной мяты с суммарным количеством до 76% (в соотношении 2,5:1). Другими важными компонентами этого масла являются ментон (27) и цинеол (35):



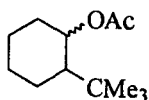
Мятные масла производятся в мире в огромных для эфирных масел масштабах — около 10 тыс. т в год. Среди них, кроме масла перечной мяты (*Mentha piperita* L.), получают масла из мяты курдюковой (*Mentha spicata*), японской мяты (*Mentha arvensis*) и пулегиевой мяты (*Mentha pulegium*). Масло японской мяты по качественному составу мало отличается от масла перечной мяты. Концентрация ментола в нём достигает 83%, и оно имеет более резкий запах, чем чисто мятный запах масла перечной мяты. В то же время масло курдюковой мяты имеет иной хемотип — в нём базовыми компонентами являются (–)-карвон (36) — до 60%, и лимонен (37) — до 15%, а собственно на ментол и ментон приходится по 5–10%. Это масло обладает тминно-мятным ароматом. В масле пулегиевой мяты до 80% массы приходится на пулегон (38), до 30% — на ментон (27) и всего 9% на сам ментол. Оно имеет травянисто-мятный запах.



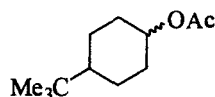
Мятные масла используются как пищевые ароматизаторы (например, напитков, кондитерских изделий, жевательной резинки), отдушки в зубных пастах и товарах бытовой химии. Лечебное действие мяты было известно ещё три тысячи лет назад в Древнем Египте. В ароматерапии душистыми маслами перечной мяты эффективно лечат простуды, воспаления дыхательных путей, грипп, утомления и головные боли. Масло курдюковой мяты рекомендуют при заболеваниях дыхательных путей, слизистых оболочек и при ревматических болях. Масло пулегиевой мяты

оказывает обезболивающее, противовоспалительное и противопростудное действия. Все мятные масла показаны в случае проблем с желудком и кишечником (при спазмах, колитах, запорах, тошнотах и т. п.). Они расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга и полезны при стенокардии, тахикардии и спазмах мозговых сосудов. Масла мяты повышают иммунитет, помогают при бессоннице и высокой метеочувствительности.

В мыла, моющие средства и другие продукты бытовой химии и парфюмерии добавляют 2- и 4-*трет*-бутилциклогексилацетаты (39, 40). Первый обладает сложным запахом, включающим древесные, фруктовые и цитрусовые ноты. Второй имеет цветочный запах.



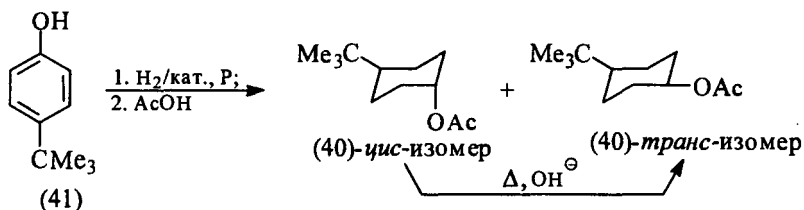
(39) агрумекс, вердокс
древесно-фруктово-цитрусовый запах)



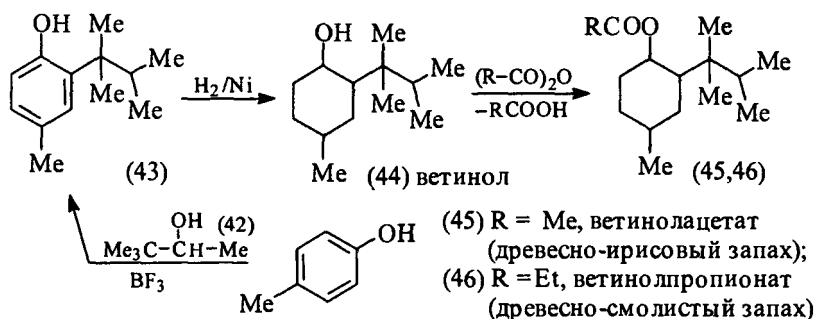
(40) циклоацетат, вертенекс
(цветочный аромат)

Синтезируют душистый циклоацетат (40) гидрированием фенола (41) над никелевым или родиевым катализатором, которые обеспечивают обогащение смеси геометрических изомеров соответственно *транс*-компонентом или *цис*-компонентом.

Последний изомер обладает более выраженным и тонким ароматом, и его содержание в смеси может быть увеличено её нагреванием в присутствии щёлочи.

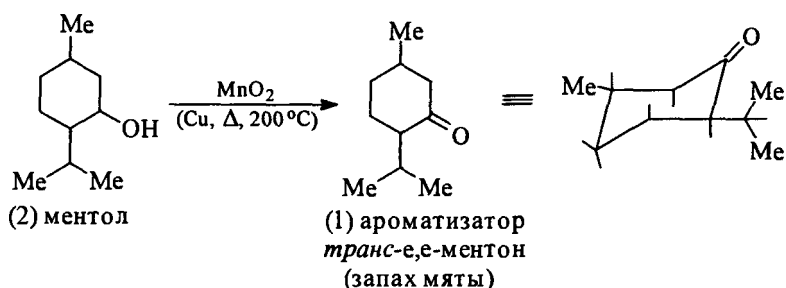


Ещё два сложных эфира (45 и 46) ряда циклогексанолов используются в парфюмерном производстве благодаря их древесным запахам с разными приятными оттенками. Алканоаты (45, 46) получают О-ацилированием циклогексанола (44) ангидридами кислот. Синтез исходного спирта (44) осуществляют, алкилируя *пара*-крезол вторичным пинаколиновым спиртом (42) или симм-тетраметилэтиленом в присутствии кислот Льюиса (в случае спирта происходит миграция одной метильной группы). Алкилат (43) затем гидрируют над никелем.

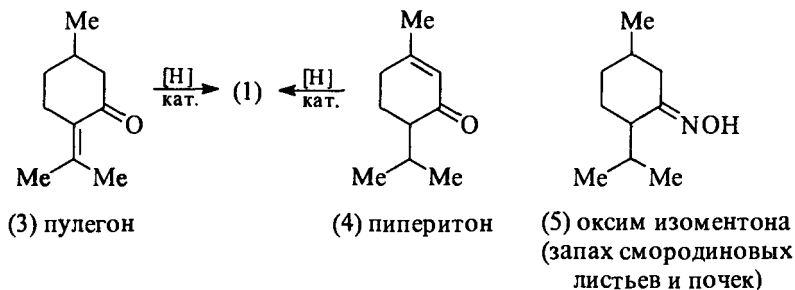


3.2.2. Циклогексаноны. Ментон

Среди производных циклогексанона наибольшую популярность приобрёл ароматизатор ментон (*транс*-изомер, 1), который содержится в перечной мяте (в масле до 30 % (–)-антипода, см. разд. 3.2.1). Он широко используется в зубных пастах и эссенциях. Ментон получают окислительным дегидрированием ментола (2) диоксидом марганца или нагреванием над медными стружками при температуре 150–200 °С (при 300 °С он ароматизируется в тимол):

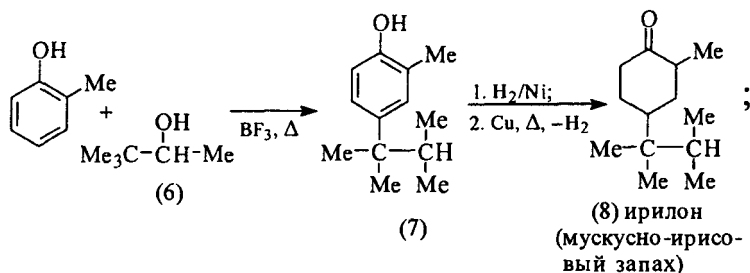


Основной метод его получения из 3-карена рассмотрен ранее (см. разд. 3.2.1, схема синтеза ментола). Его также синтезируют селективным гидрированием пулегона (3) или пиперитона (4). Вещества (3,4) сами обладают запахом камфоры и мяты. Их выделяют из эфирных масел (перечной мяты, эвкалипта и др.) и используют главным образом в парфюмерных композициях.



Следует упомянуть применение в качестве отдушки для мыла оксима изоментона (5), в котором метильная группа находится в аксиальном (цис-изомер) положении.

При создании ряда искусственных эфирных масел и других парфюмерных составов используют два изомерных по положению алкильных заместителей производных циклогексанона — ирилон (8) и ветинон (9). Изменение положений алкильных групп относительно оксогруппы существенно влияет на характеристики запаха. Так, ирилон (8) имеет мускусно-ирисовый аромат, а ветинон (9) обладает древесным запахом. Оба душистых вещества (8, 9) синтезируют по одинаковой схеме. Сначала соответствующий крезол алкилируют 3,3-диметилбутан-2-олом (пинаколиновым спиртом, 6). После выделения из алкилата нужного изомера (в синтезе ириллона — это фенол 7) его каталитически гидрируют до производного циклогексанола, а затем последний дегидрируют нагреванием в присутствии меди до конечного душистого вещества (синтез промежуточного циклогексанола — ветинола описан в разд. 3.2.1):

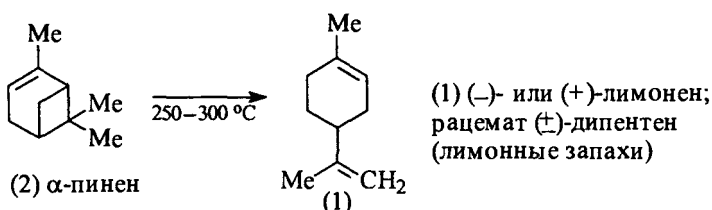


3.2.3. Циклогексены

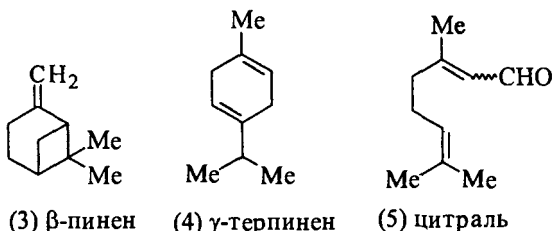
3.2.3.1. Алкенилзамещенные циклогексены. Лимонен.

Эфирные масла лимоненового хемотипа

Наибольшую известность в этой группе углеводородов приобрел лимонен (1), обладающий приятным лимонным запахом и нашедший применение в качестве составной части многих парфюмерных и пищевых изделий, а также мыла. В природных эфирных маслах могут присутствовать как (–)-энантиомер (в хвойных породах деревьев), так и (+)-лимонен (в лимонах, апельсинах, тмине). Рацемическая смесь лимонена, называемая иногда дипентеном, также встречается в природных маслах. Основным источником лимонена служат растительные эфирные масла. Дипентен синтезируют из α -пинена (2), который изомеризуется в дипентен при нагревании до температуры не выше 300 °С. Пинен (2) получают в промышленных количествах из эфирных масел и сосновых скипидаров:

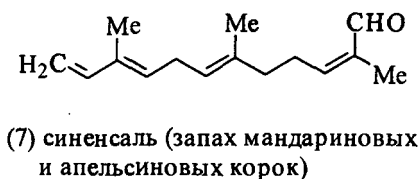
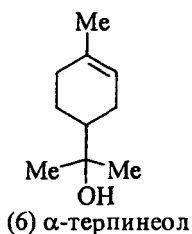


Содержание (+)-лимонена (1) в лимонном масле (из корки плодов лимонного дерева *Citrus limon* В.) доходит до 90%. Начиная с XVI в., это масло получают перегонкой с паром. Однако лучшие сорта масла получают методом холодного прессования. Масштабы производства лимонных масел превышают 2,5 тыс. т в год. Кроме лимонена в состав лимонного масла входят β -пинен (3) – до 14%), γ -терпинен (4) – до 10%) и цитраль (до 5%).



Лимонное масло добавляют в духи, одеколоны, лосьоны и косметические кремы (не более 10%, так как оно может вызвать фототоксическое действие на кожу). Основное его количество расходуется (по цене 20 тыс. долларов за 1 т) в пищевой промышленности. Лимонное масло в рамках ароматерапии повышает иммунитет, снижает давление крови и нормализует сердечную деятельность и обмен веществ. Его антисептическую активность используют при простудах, гриппе, насморке и воспалении лёгких. Оно обладает антиспастическим действием на сосуды головного мозга. Масло применяют при нарушениях работы желудочно-кишечного тракта. Оно полезно для профилактики и лечения вирусного гепатита, кори, свинки. Масло лимона повышает работоспособность и выносливость.

(+)-Лимонен присутствует (до 64%) в составе масла лайма, получаемого из плодов дерева вида *Citrus aurantifolia* прессованием наряду с соком (сок лайма применяют в безалкогольных напитках «Швепс»). Эфирное масло производят при этом в качестве побочного продукта, причём в количестве, превышающем 1 тыс. т в год. Второе место по содержанию (до 9%) среди компонентов масла занимает α -терпинеол (6):



Масло лайма вводят в композиции духов, одеколонов, косметических лосьонов и кремов, но не более 3,5% из-за его фототоксического действия на кожу при попадании солнечных лучей. Масло лайма показано в ароматерапии депрессивных состояний, при алкоголизме и головных болях.

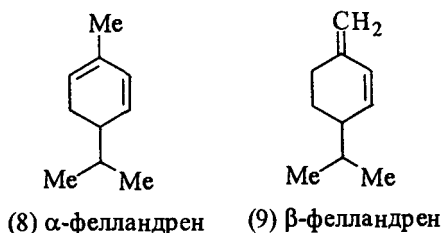
Мандариновое масло (из кожуры плодов *Citrus reticulata* B.) имеет примерно такой же качественный хемотип, как и лимонное масло. Но в нём, как и в апельсиновом масле, следует отметить присутствие синенсала (7), хотя его содержание и ниже 1%. Однако синенсаль как обладающий очень малым порогом обоняния существенно влияет на формирование запаха (его синтез см. в разд.2.3.3). Мандариновое масло рекомендуют для ароматерапии при бессоннице, гипертонии и нервном напряжении.

До 97% (+)-лимонена содержит сладкое апельсиновое масло (из дерева *Citrus aurantium* L. dulce), выпрессованное из корки сладких плодов.

Это масло, производимое в колоссальных для эфирных масел масштабах (более 15 тыс. т в год), расходуется главным образом для ароматизации напитков, кондитерских изделий, включая жевательную резинку, а также в качестве отдушки для товаров бытовой химии. В курсах ароматерапии апельсиновым маслом достигаются положительные эффекты в ликвидации судорог, спазм, бессонницы и депрессивных состояний. Оно нормализует перистальтику кишечника и ликвидирует запоры. Ингаляция паров масла стимулирует иммунную систему и обостряет зрение.

(+)-Лимонен также является основой эфирного масла грейпфрута (до 95%). Масло выжимают из корок плода деревьев *Citrus paradisi* M. Его промышленное производство началось 70 лет назад с целью использования этого масла, имеющего аромат апельсина с оттенками свежей горчицей травы, для приготовления напитков, кондитерских изделий, духов, одеколонов, лосьонов и кремов. В ароматерапии оно считается антидепрессантом и тонизирующим средством, полезным также при отвыкании от наркотиков.

В масле элеме содержится до 72% лимонена и до 30% суммы фелландренов (8,9), изомерных лимонену:

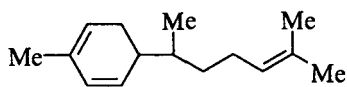


Это масло производят из смолы элеме перегонкой с паром, а саму смолу собирают с деревьев вида *Canarium luzonicum*. Смола с древних времён служила фитотерапевтическим средством и материалом для религиозных благоуханных воскурений в Китае, Вьетнаме и других странах Юго-Восточной Азии. Масло элеме обладает свежим приятным ароматом с лимонными, перечными и древесно-бальзамическими оттенками и имеет парфюмерно-косметическое значение. В ароматерапии масло элеме помогает при бронхитах, заболеваниях кожи и лечении ран.

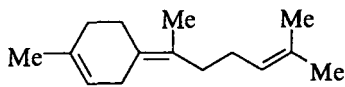
В эвкалиптовом эфирном масле, в пихтовом скипидаре и масле плодов тропической лианы из семейства перечных содержатся α- и β-фелландрены (8,9), сообщающие своеобразный, приятный запах парфюмерным композициям, в которые вводят в небольших количествах указанные вытяжки.

В заключение этого подраздела можно упомянуть три душистых алкенилпроизводных циклогексена, принадлежащих к сесквитерпеноидам. Это цингиберен (10), который в совокупности с двумя другим сесквитерпенами (11 и 12), содержащимися в малых количествах, прида-

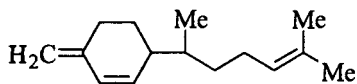
ет душистые свойства пряностям куркуме (*Curcuma P.*) и имбирю (*Zingiber officinale*). В имбирном эфирном масле, имеющем пряно-ароматический запах с лимонным оттенком, суммарная концентрация сесквитерпенов (10–12) достигает 50–70% (а всего в нём насчитывается более 150 компонентов). В курсах ароматерапии масло назначают для снятия боли при ангине, ревматизме и головных болях. Оно к тому же является антисептиком. Корневища имбиря (кусочки или порошок) употребляют в качестве вкусовой добавки в мясные блюда, соусы, а также в варенья, печенья, пудинги и напитки (от компотов до ликеро-водочных изделий).



(10) цингиберен



(11) бисаболен (до 12 %)



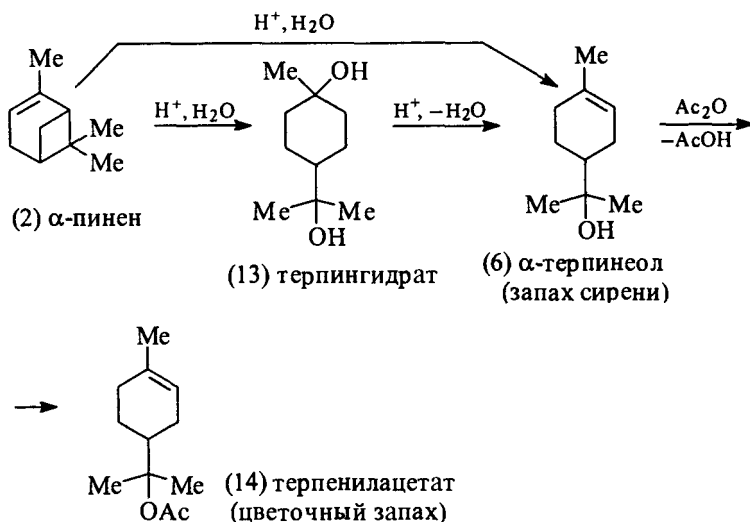
(12) сесквифелландрен (до 8%)

(10–12) (пряноароматический имбирный запах)

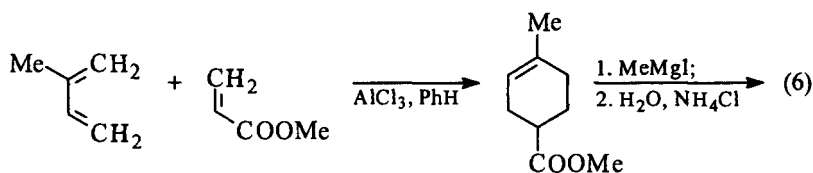
3.2.3.2. Гидроксиалкилциклогексены. α -Терпинеол с запахом сирени

α -Терпинеол, (1-метил-4-(2-гидроксипроп-2-ил)циклогекс-1-ен), является одним из базовых соединений, широко используемых для придания многим косметическим, моющим и парфюмерным средствам запаха сирени. Особенно широкое применение в парфюмерно-косметических композициях и отдушках для мыла нашёл его ацетат (14).

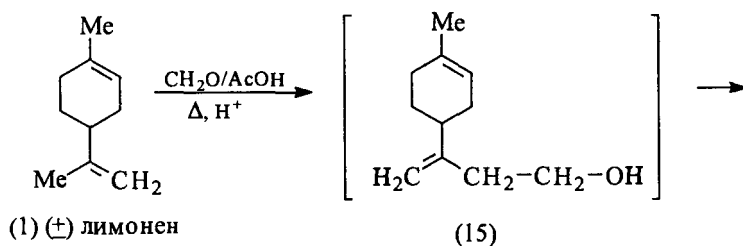
α -Терпинеол (6) содержится в скипидаре и эфирных маслах (помаранцевом, камфорном и др.). Он обладает также антибактериальными свойствами и является одним из действующих начал острой пряности кардамона (плодов травянистого растения *Elettaria cardamomum*). В промышленности его синтезируют изомеризационной гидратацией α -пинена (2) или дегидратацией терпингидрата (13) с использованием катионитов:

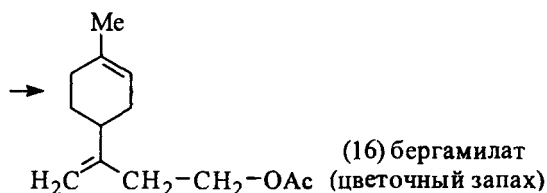


По другому методу α -терпинеол получают реакцией Дильса—Альдера изопрена с метилпропеноатом с последующим превращением метоксикарбонильной группы в промежуточном аддукте действием метилмагний йодида:



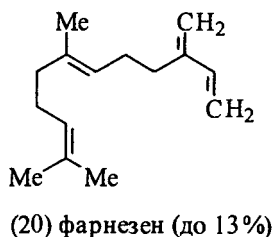
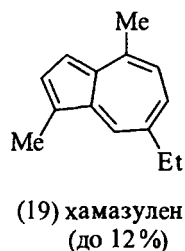
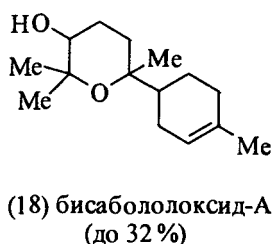
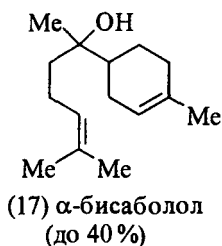
Из других гидроксикалпроизводных, обладающих практически важным запахом, следует отметить бергамилат (16). Его синтезируют из лимонена (1). При взаимодействии рацемического лимонена (1) с формальдегидом происходит гидроксиметилирование экзоциклической С—С связи:





Если эту реакцию Принса проводить в уксусной кислоте, образующийся спирт (15) ацилируется и конечным продуктом будет эфир бергамилат (16), для которого характерен приятный цветочный запах. Последнее обстоятельство позволяет применять эфир (16) в качестве отдушки для мыла и в парфюмерных составах.

Гидроксиалкилциклогексен (17) является важным компонентом эфирного масла аптечной ромашки, относящегося к ароматерапевтическим маслам. В отличие от обычной луговой или крупной садовой ромашки (*Leucanthemum vulgare* или *L. maxima*) ромашка лекарственная (или аптечная) вида *Matricaria chamomilla* содержит в своих цветочных корзинках эфирное масло, которое начали выделять для использования в лечебных целях с XV в. Саму ромашку применяли в медицинских целях ещё с древних времён.



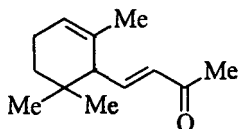
Основные компоненты масла ромашки

Сейчас масло ромашки выделяют с выходом до 0,8% перегонкой с сухим паром (при 130–150 °С в течение 10 ч). Масло окрашено в голубой

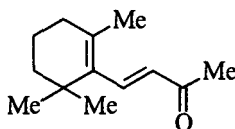
цвет присутствием в нём хамазулена (19) (*араб.* азуль – синий), который образуется в результате термической дегидратации и декарбоксилирования его насыщенных предшественников в процессе перегонки масла с паром. Цветность хамазулена обеспечивается замкнутой сопряжённой системой из 10 π -электронов, образующих псевдоароматическое бициклическое ядро. Хамазулен (19) вместе с бисабололами (17 и 18) придают эфирному маслу аптечной ромашки лечебные эффекты, используемые в ароматерапии при ожогах, экземах, кожных воспалениях, а также при мигренях и бессоннице. В купе с фарнезенем (20) вся эта смесь веществ отвечает за сильный травянисто-фруктовый, иногда с табачным оттенком, запах этого масла, которое находит применение в парфюмерных композициях и особенно в косметических кремах, кремах от ожогов солнечными лучами и противовоспалительных кожных кремах. Масло ромашки применяют при лечении ряда болезней и для нормализации иммунной системы. Оно полезно при заболеваниях дыхательных путей и гриппозных состояниях. Его рекомендуют также для лечения нарушений работы желудочно-кишечного тракта.

3.2.3.3. Оксоалкенилзамещённые циклогексены. Ионы, метилионы и ироны с запахами фиалки, малины и ириса

α - и β -Ионы (21 и 22) – 1-(1,1,3-триметилциклогекс-3- и 2-ен-2-ил)бут-1-ен-3-оны, соответственно, нашли широкое применение в качестве отдушек для мыла, косметических изделий и компонентов парфюмерных композиций с целью придания им цветочно-фиалкового запаха. Их используют также для имитации ягодных ароматов и как вкусовые добавки в пищевой промышленности. Концентраты этих соединений обладают запахом фиалки, но при разбавлении нежный цветочный запах сменяется на ягодный – запах малины.



(21) α -ионон

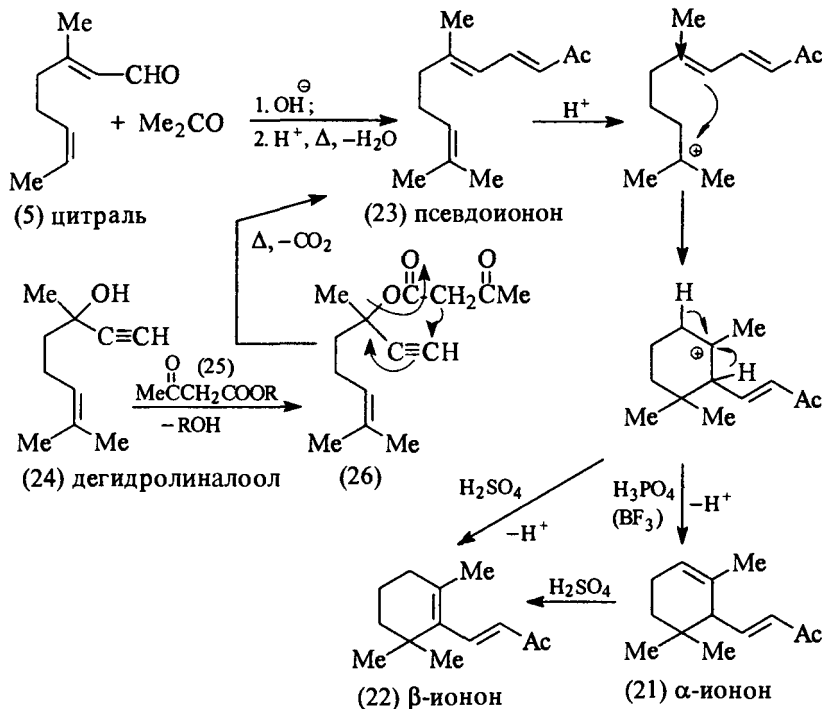


(22) β -ионон

(21, 22) ароматизаторы с запахом фиалки и малины

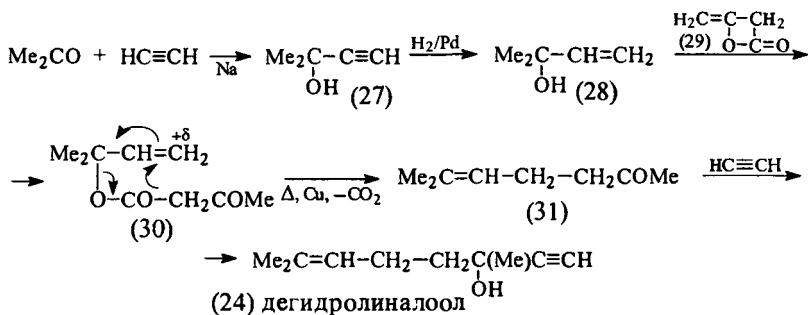
Промышленный синтез ионов (21, 22) основывается на превращении цитраля (5) в псевдоионон (23) кротоновой конденсацией с ацетоном. Затем псевдоионон (23) циклизируют в ионы в присутствии кислот. В случае применения концентрированной H_2SO_4 происходит не только электрофильная циклизация, но и прототропный сдвиг в сторону преимущественного обра-

зования β -ионона (22) с сопряжённой диеновой системой. Если же использовать фосфорную кислоту или апротонную кислоту Льюиса, образуется главным образом α -ионон (21), который при дальнейшей обработке сильной кислотой можно трансформировать в изомерный β -ионон (22). Таким образом, в любом случае сначала образуется α -изомер (21):



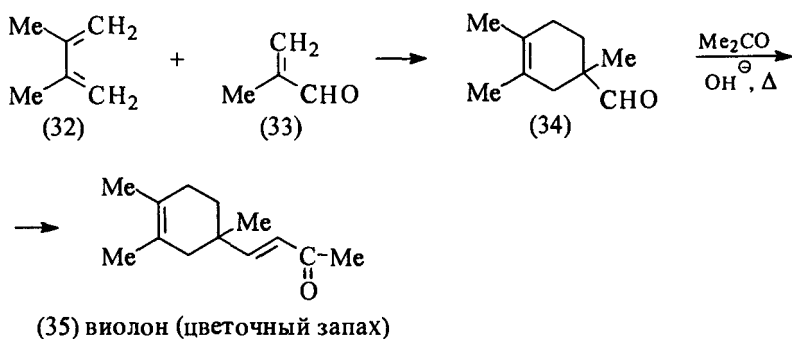
Промежуточный псевдоионон (23) получают также из дегидролиналоола (24) и кетозэфира (25) через эфир (26), который при нагревании декарбоксилируют. Реакция сопровождается перегруппировкой и изомеризацией ненасыщенной связи.

Синтез дегидролиналоола (24) происходит по следующей схеме:

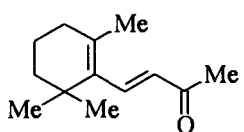


Промышленно дегидролиналоол (24) (содержащий в своей молекуле 10 атомов углерода) получают, постепенно наращивая углеродную цепь с использованием на разных стадиях простых исходных соединений — ацетилена, ацетона и дикетена (29). Однотипные реакции нуклеофильного присоединения ацетилена к ацетону (первая стадия) и к ацилпроизводному (31) используются для синтеза третичных ацетиленовых спиртов (27 и 24). Ацетиленовую связь в спирте (27) восстанавливают водородом на палладии до винильной группы (соединение 28). Реакцию ацилирования спирта (27) до эфира (30) проводят дикетеном (29). Последующая термическая перегруппировка ацетонильного фрагмента этого эфира (30), сопровождающаяся декарбоксилированием, происходит в присутствии каталитических количеств меди. Она приводит к кетону (31) — непосредственному предшественнику целевого дегидролиналоола (24).

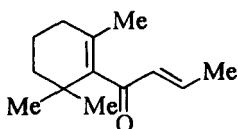
Производное циклогексена, изомерное ионам расположением метильных групп в цикле (виолон, 35), обладает цветочным запахом, аналогичным аромату иона. Замещённое циклогексеновое кольцо формируют [1,4]циклоприсоединением 2-метилпропеналя (33) к 2,3-диметил-1,3-бутадиену (32). Бутенильный заместитель в соединении (34) наращивают кротоновой конденсацией альдегидной функции с ацетоном:



Обращает на себя внимание тот факт, что два изомерных вещества циклогексенового ряда, которые различаются лишь положением кетонной группы и олефиновой связи в боковой цепи (β -ионон, 22, и β -дамаскон, 36), обладают резко различным запахом:



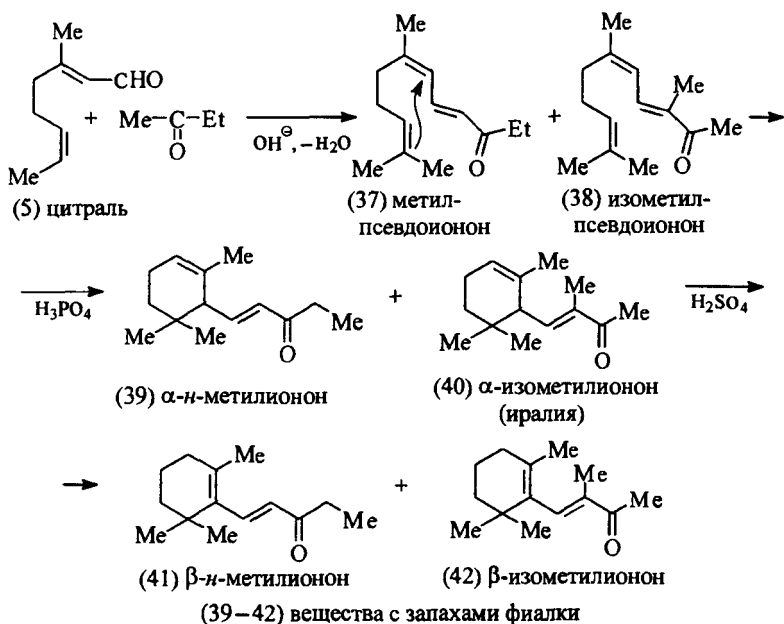
(22) *транс*- β -ионон
(запах фиалки)



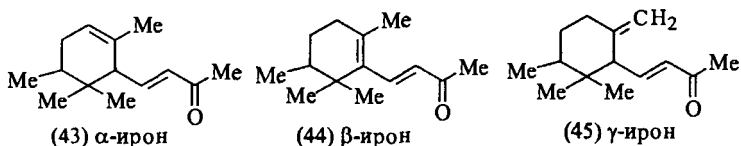
(36) *транс*- β -дамаскон
(запах фруктово-цветочный
с пряным тоном)

α - и β -Дамасконы присутствуют в экстракционных маслах розы, табака и чая в небольших количествах. Их синтезируют по методам, аналогичным получению иононов, и используют в парфюмерных композициях и в качестве пищевых ароматизаторов.

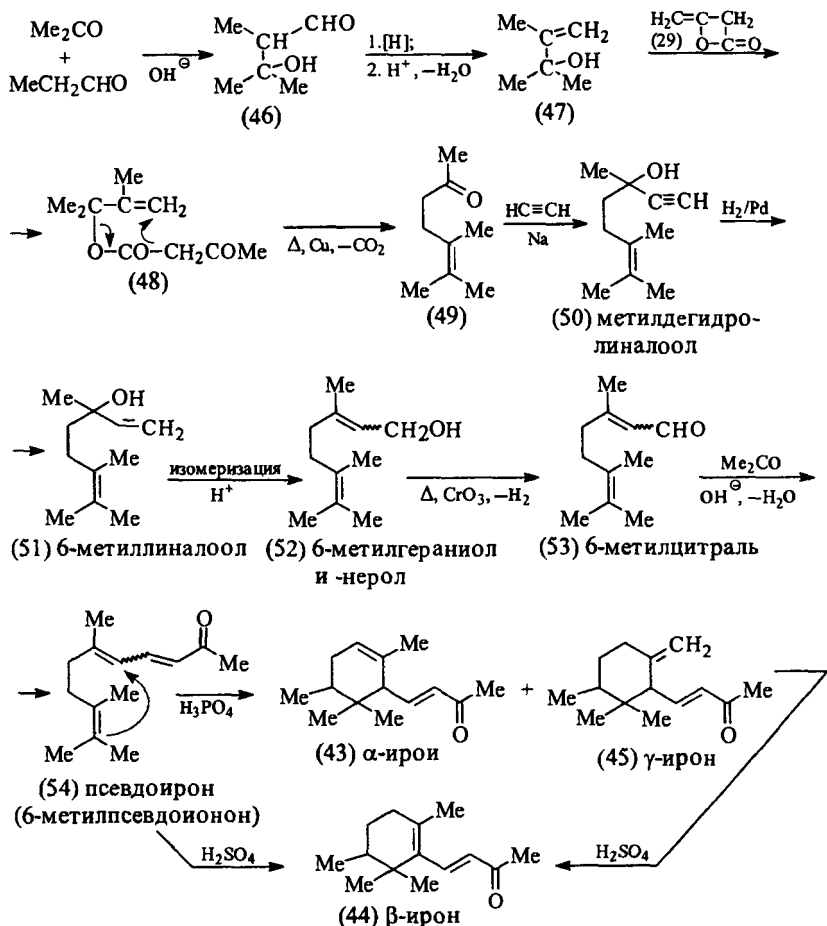
Для аналогичных иононам (21, 22) практических целей используют их метильные гомологи (39–42), у которых ещё одна метильная группа введена в боковую цепь. Их называют метил- и изометилиононами, и они как и иононы обладают запахом фиалки. Основным промышленным способом получения метилиононов (39–42) является конденсация цитраля (5) с метилэтилкетонам до псевдоиононов (37, 38) с их последующей циклизацией, катализируемой фосфорной кислотой. α -Иононы (39, 40) затем изомеризируют в β -формы (41, 42) действием серной кислоты:



Другую и очень важную группу метильных гомологов иононов составляют ироны (43–45), в которых ещё один метильный заместитель введен в шестичленный цикл. Ироны обладают нежным цветочным ароматом со смешанными тонами запахов фиалки и ириса и являются важными компонентами для парфюмерно-косметических композиций.



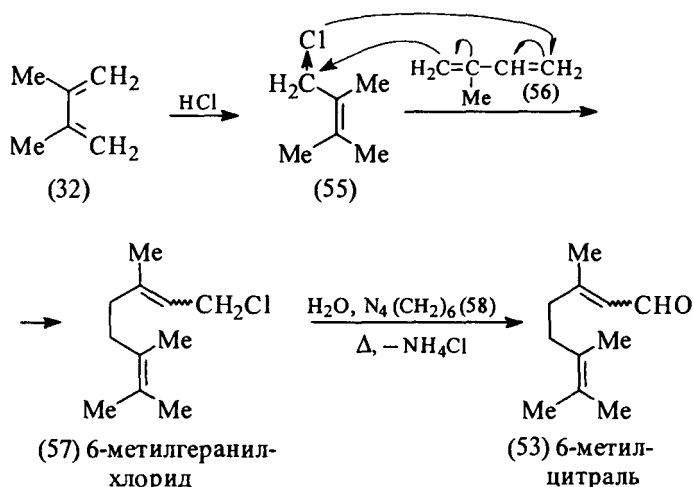
Рассмотрим схему производства иронов (43–45), во многом схожую с синтезом иононов (21, 22):



В основе этой схемы лежит 5,6-диметилзамещённый 2-оксоепт-5-ен (49), синтезировать который можно, исходя из альдольной конденсации ацетона с пропаналем. После восстановления альдоля (46) до промежуточного диола и его селективной дегидратации следует ацилирование бутенола (47) дикетеном (29). Затем эфир (48) подвергают термokatалитическому расщеплению, что позволяет нарастить углеродную цепочку на три атома. Ещё два углеродных атома поставляет реакция кетона (49) с ацетиленом натрия, а образовавшийся 6-метильный гомолог (50) дегидролиналоола (25) гидрируют на палладиевом катализаторе до смеси 6-метилгераниола с 6-метилнеролом (52). Эти спирты далее дегидрируют до 6-метилцитраля (53). Необходимое дальнейшее трёхуглеродное наращивание атомной це-

почки осуществляют кротоновой конденсацией метилгомологичного цитрала с ацетоном. Заключительной стадией является циклизация полученного таким образом псевдоирона (54) в ироны (43 и 45) под действием фосфорной кислоты или в β -иرون (44) — под влиянием серной кислоты.

В альтернативном промышленном методе 6-метилцитраль (53) получают гидролитическим дегидрохлорированием 6-метилгеранилхлорида (57) в присутствии уротропина (58) в качестве акцептора HCl:

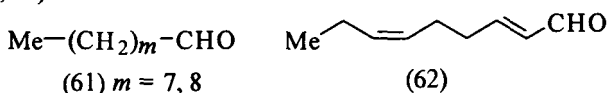
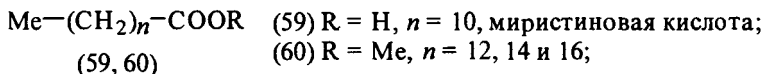


Геранилхлорид (57) в свою очередь синтезируют в две стадии из метилзамещенных 1,3-бутадиенов. Сначала гидрохлорированием 2,3-диметилбутадиена (32) получают хлорид (55), элементы которого (хлор и алкенильная группа) затем присоединяют к изопрену (56) по положению соответственно C-4 и C-1.

Природные изомерные ироны, в основном α -иرون (43), содержатся в корневищах многолетних цветочных растений вида *Iris Pallida* L. (Название растения происходит от греческого слова «ирис» — радуга, так как цветы ириса имеют яркую пеструю окраску). Ранее душистый корень ириса называли фиалковым и в виде порошка подмешивали в пудру и сухие духи, а из его спиртовых настоев готовили душистую туалетную воду.

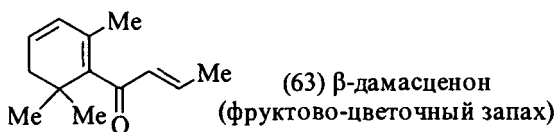
Масло ириса, обладающее цветочным (фиалковым) запахом, выделяют следующим образом. Сначала собирают корни ириса только трёхлетнего возраста и после высушивания выдерживают в сухом виде (ферментируют) в течение трёх лет. Затем корни измельчают и перегонкой с водяным паром выделяют из них масло, имеющее консистенцию сливочного масла. Хотя его и не получают экстракцией, но называют масло конкрет. Из этого масла готовят абсолютное масло (жидкое), отделяя мистриновую кислоту (59) обработкой масла конкретного спиртом или карбонатом натрия. Основной компонент (до 85%) ирисового масла сорта

конкрет — миристиновая кислота (59). После её отделения в масле абсолю остаются в основном ироны, их фракция обогащена α -ироном (43). В масле найдены также метиловые эфиры (60) высших жирных кислот с чётным числом (от 14 до 18) атомов углерода, алканали (61), 2Е-, 6-*Z*-нонадиеналь (62), а также ацетофенон и фурфурол. Всего в масле ириса идентифицировано более 130 веществ.



Масло абсолю добавляют только в очень дорогие престижные духи. В косметических отдушках и для приготовления туалетных мыл используют масло конкрет, синтетические заменители или масла из малоферментированных корней. В курсах лечения ароматами масло ириса благотворно действует на кожу и очень полезно при бронхитах и кашле.

Из группы производных циклогексадиена можно выделить β -дамасценон (63), который является ароматной и вкусовой составляющей яблок, груш, винограда и вина.

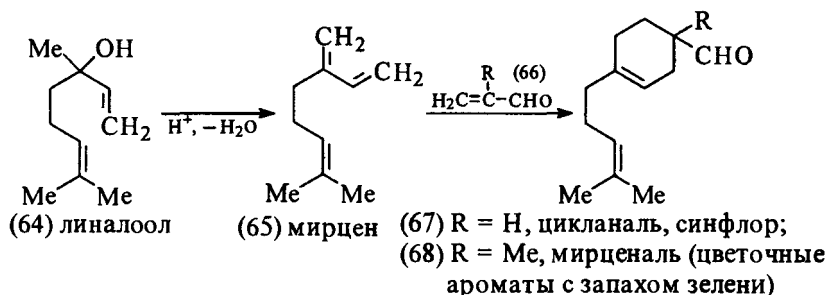


Он же придает специфический запах розам, культивируемым в Болгарии (*Rosa damascene*), а также табаку. Его используют в парфюмерных составах и как пищевой ароматизатор.

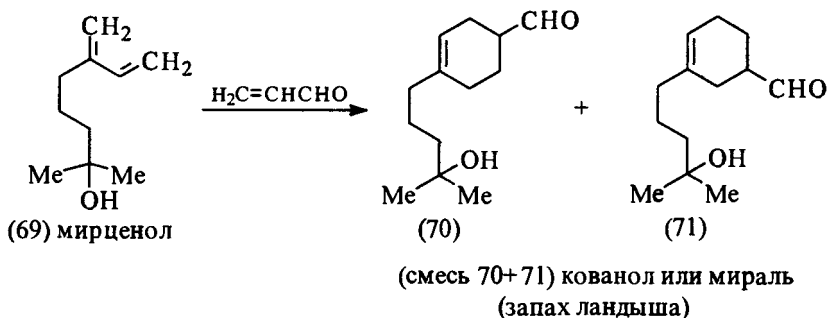
3.2.3.4. Формилциклогексены. Мирценаль с цветочным ароматом. Циклогексенон карвон с запахом тмина

Формилпроизводные циклогексена цикланаль (67) и мирценаль (68) обладают цветочным ароматом. Эти душистые альдегиды вводят в парфюмерные и косметические продукты (например, в мыло в качестве отдушки). Вещества (67, 68) получают реакцией Дильса–Альдера из мирцена (65) и акролеинов (66). Углеводород (65) синтезируют дегидратацией линалоола (64) (см. разд. 2.2.4.2). Напомним, что селективным гидрированием эндоциклической связи $\text{C}=\text{C}$ мирценала (68) синтезируют ещё один альдегид с цветочным запахом — дигидромирценаль (см. разд. 3.2). Следует отметить, что в состав коммерческого препарата цик-

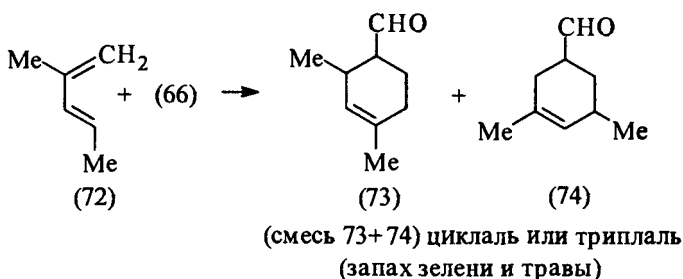
ланала входит ещё одно душистое вещество — изомерный по положению формильной группы компонент, также образующийся при [1+4]циклоприсоединении акролеина к мирцену (65):



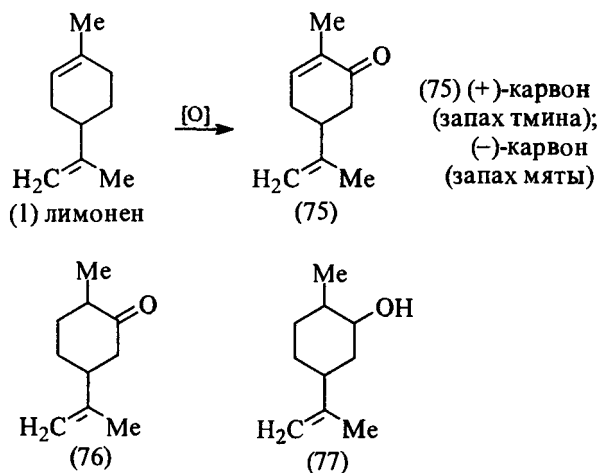
Аналогичной реакцией мирценола (69) с акролеином (66) получают смесь изомерных 3- и 4- (4-гидрокси- 4-метилпентил)циклогекс-3-ен-1-карбальдегидов (70, 71), которые служат компонентами отдушек для мыла, косметических и парфюмерных композиций, обладая ароматом ландыша:



Ценными компонентами, придающими запах свежей зелени и травы (с оттенками аромата лимона и апельсина) различным косметическим, парфюмерным и моющим средствам, являются изомерные дизамещённые циклогексенкарбальдегиды (73,74). Их также получают по методу Дильса—Альдера из акролеина (66) и пентадиена (72):



Для ароматизации косметических средств (зубной пасты) а также ликёров, пищевых эссенций, жевательной резинки используют производное циклогексенона — карвон (75). Это природное соединение определяет основной тон аромата тмина (*Carum Carvi* L.). Его (–)-энантиомер пахнет мятой, а (+)-антипод — тмином, что указывает на то, что его рецептор, по-видимому, имеет белковую структуру с хиральным центром взаимодействия, позволяющим различать носом энантиомеры. Получают карвон в количестве 2–3 тыс. т в год главным образом из растительного сырья и избирательным окислением (стерический контроль) в лимонене (1) циклической алильной CH_2 -группы:

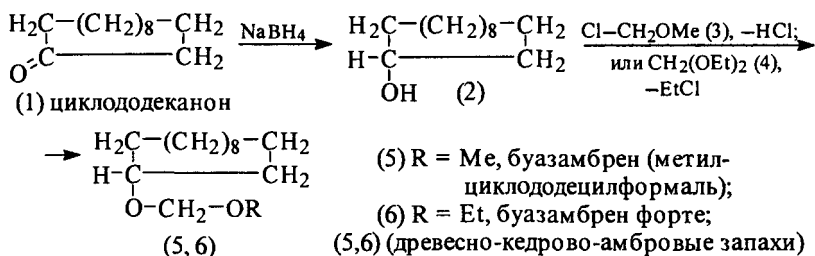


Карвон присутствует в таких маслах, как тминное (до 80%), укропное (*Anethum graveolens* L.) и мятное (до 70%), выделяемое из кудрявой мяты (*Mentha spicata* и других видов). В масле тмина, которое получают перегонкой с паром из семян *Carum carvi* L., содержится 50 веществ. Из них до 80% приходится на (+)-карвон (75) и до 45% — на (+)-лимонен (1).

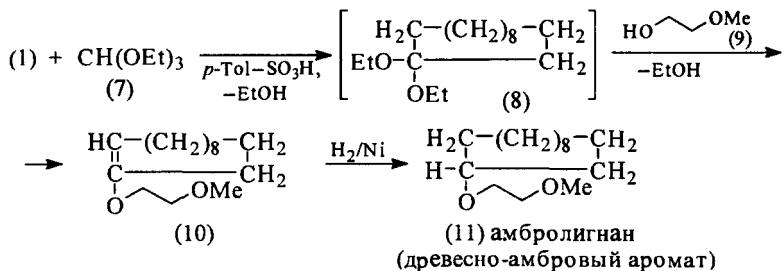
В создании характерного тминно-мятного аромата участвуют также гидропроизводные (76 и 77) карвона (до 2%). Масло тмина находит применение главным образом в пищевых продуктах, жевательной резинке и алкогольных напитках. Его наряду с индивидуальным карвоном добавляют в зубную пасту в качестве отдушки. В ароматерапии оно снимает усталость, депрессии и полезно при нарушениях обмена веществ.

3.3. Макроцилы C₁₂–C₁₇. Эфиры с древесно-амбровым запахом (буазамбрены). Кетоны мускон и цибетоны – фиксаторы с мускусным запахом

Макроциклические эфиры и кетоны составляют отдельную группу душистых веществ, себестоимость получения которых очень значительна. Их основными представителями являются замещённые циклоалканы с числом углеродных атомов от 12 до 17. В ряду производных макроциклических спиртов нашли применение соединения, получаемые на основе циклододеканола (2), например душистые формали типа (5,6). Для их синтеза используют макрокетон (1), который восстанавливают комплексными гидридами металлов до циклододеканола (2). Этот спирт затем взаимодействием с хлорметиловым эфиром (3) переводят в буазамбрен (5). При этерификации макроспирта (2) диэтилформалем (4) получают душистый гомолог (6). Оба макроэфира (5,6) обладают древесным запахом с кедровыми и амбровыми тонами. Область их практического применения – косметические отдушки и парфюмерные ингредиенты.

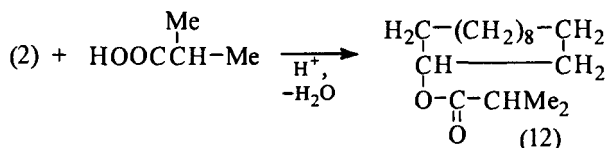


Ещё одно производное циклододеканола (2) – 2-метоксиэтоксициклододекан (амбролигнан, 11) обладает древесно-амбровым ароматом. Этот простой эфир синтезируют через кислотно-катализируемые стадии ацетализации кетона (1) ортомуравьиным эфиром (7), енолизации ацетала (8) и переэтерификации моно-О-метилэтиленгликолем (9) с последующим гидрированием эфира додецепола (10):

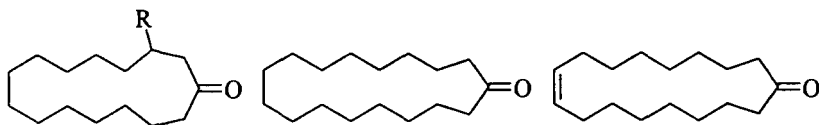


Прямая этерификация макроспирта (2) метоксиэтанолом (9) дает очень низкий выход целевого продукта.

Сложный эфир (12) циклодodeканола (2) также служит компонентом разнообразных отдушек и парфюмерных составов, придавая им мускусно-древесно-фруктовые запахи. Его получают этерификацией спирта (2) 2-метилпропановой кислотой или её хлорангидридом:



Высшие моноциклоалифатические кетоны с большим числом циклических атомов углерода (в экзальтоне (13) и мусконе (14) — 15 атомов, в дигидроцибетоне (15) и ненасыщенном цибетоне (16) — 17 атомов) являются высокоценными для парфюмерии фиксаторами запахов и веществами, обладающими мускусным запахом. Мускон (14) служит феромоном — половым аттрактантом для самок мускусной кабарги (семейство оленей *Moschus moschiferus*). Его выделяют в небольших количествах из набрюшных секреторных желёз самцов. К настоящему времени это парнокопытное горное животное, обитающее в Алтае, Восточной Сибири и Маньчжурии, почти полностью истреблено, поэтому в современной парфюмерии используют только синтетические мускусы. Цибетон (16) добывают в небольших количествах из секретов желёз семейства кошачьих (*Viveridae* — эфиопской дикой кошки рода виверры или циветты, встречающейся также в Юго-Восточной Азии).



(13) R = H, экзальтон;

(14) R = Me, мускон

(15) дигидроцибетон

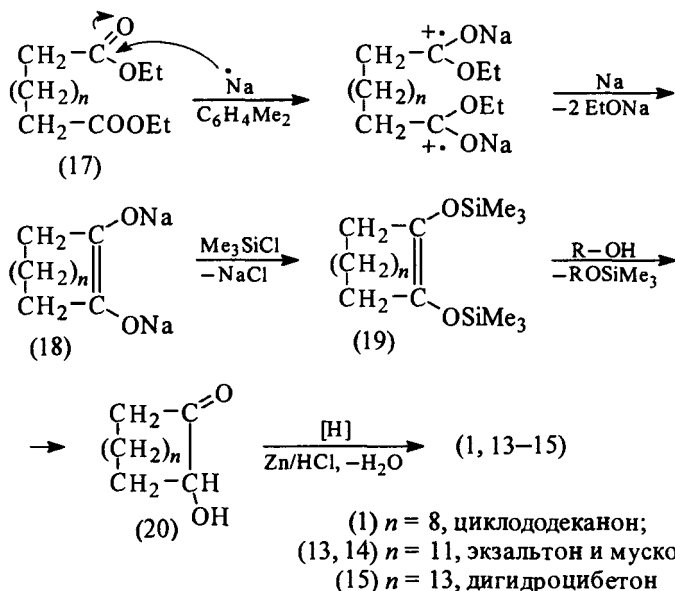
(16) цибетон

(13–16) вещества с мускусным запахом

Цибетон, содержащийся в секретах в концентрации до 3,5%, обеспечивает наряду с малыми количествами других макроциклических кетонов, а также индола и скатола, фекально-мускусный запах этим секретам, которые используются в духах и одеколоне в качестве замечательно душистых компонентов и фиксаторов запаха.

Общим методом синтеза макроциклокетон (1, 13–16) пока остается ацилоиновая циклоконденсация диэфиров высших α , ω -дикарбоно-

вых кислот (17). Её осуществляют под воздействием натрия в ксилоле с последующей обработкой ендиолатов натрия (18) триметилхлорсилом. Затем спиртами ROH (источник водорода) отщепляют защитные триметилсилильные группы, что приводит, через стадию кетонизации О-силиленольных производных (19), к ацилоинам (20). Ацилоины (20) далее восстанавливают до целевых кетонов (1, 13–15):

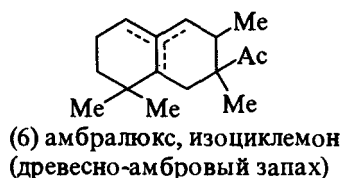
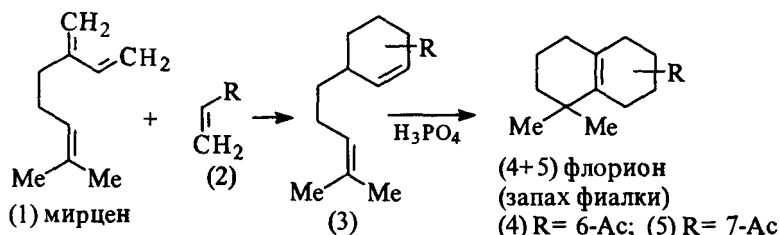


Для успешного проведения ацилоиновой конденсации требуется избегать попадания воздуха в реактор. Использование сплава натрия с калием позволяет снизить температуру реакции до комнатной. Включение стадии триметилсилилирования обеспечивает лёгкость выделения енольной формы (19) и, следовательно, большую эффективность заключительной стадии её превращения в циклические ацилоины (20).

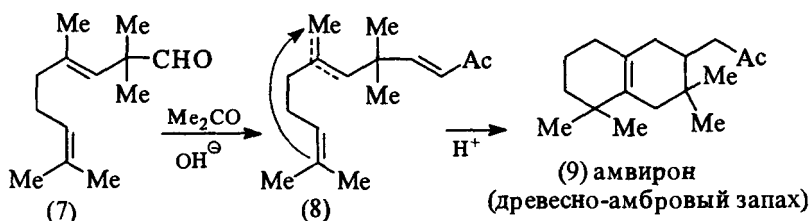
3.4. Окта- и декагидропроизводные нафталина с цветочным и амбровым запахами. Амбра

Некоторые гидрированные производные замещённых нафталинов являются практически очень важными душистыми агентами и фиксаторами запаха. Душистую смесь 6- и 7-ацетил-1,1-диметилдектагидронафталинов (4 и 5) синтезируют в две стадии. Сначала [1+4]циклоприсоединением метилвинилкетона (2) к мирцену (1) получают смесь аддуктов (3). Их затем подвергают внутримолекулярному кислотнo-катализируе-

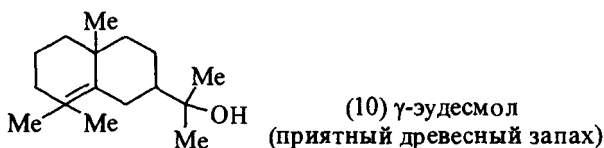
мому циклоалкилированию. Оба производных (4, 5) без разделения используют для придания фиалкового запаха парфюмерным составам. По аналогичной схеме производят и душистое средство амброкс (6), представляющее собой смесь изомерных по положению двойной связи соединений. Их применяют в качестве отдушек для мыла и моющих средств.



Ещё одно душистое производное октагидронафталина — амвирон (9), получают конденсацией тетраметилдека-3,7-диен-1-аля (7) с ацетоном. При циклизации тридекатриена (8) кроме октагидронафталина (9) побочно образуется душистый 1-ацетил-2-изопропилиден-4,4,7а-триметилдинан:



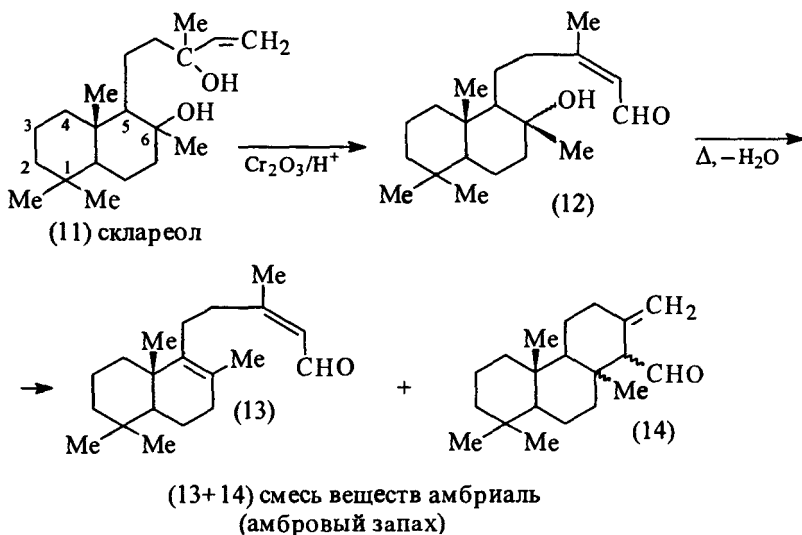
Запах душистой древесины ветиверовому маслу, состоящему из 150 компонентов, придает октагидропроизводное нафталина (10).



Для использования в парфюмерных композициях масло ацетилируют уксусным ангидридом, что усиливает сосновый запах у продукта, называемого *ветиверилацетатом*. Он является хорошим фиксатором запахов, отдушкой для мыла, компонентом духов и одеколонов. В ароматерапии – ингаляционной, массажной и в ваннах – ветиверовое масло снимает бессонницу, раздражимость и тонизирует организм. Оно обладает антисептическим действием. Издревле из длинных тонких корней злаков *Vetiveria zizanoides* в Индии и Шри-Ланке изготовляли веера, коврики и ширмы для ароматизации воздуха. Уже 150 лет ветиверовое масло, которое получают перегонкой с паром, является непременной добавкой в ценнейшие духи.

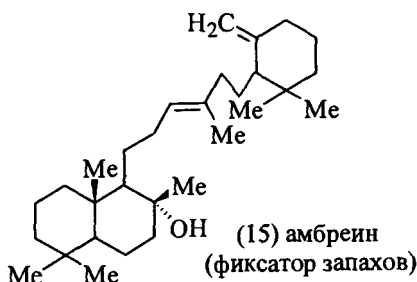
5-(3-Гидрокси-3-метил-1-ен-5-ил)-6-гидрокси-1,1,4а,6-тетраметилпроизводное пергидронафталина (склареол, 11) нашло применение для ароматизации табачных изделий (особенно из сигаретных табаков высших сортов). Амбровый оттенок запаху дыма придаётся вследствие превращения непахучего склареола в амброксид, обладающий запахом амбры (см. разд. 5.1). Склареол (11) присутствует также в экстракционном эфирном масле мускатного шалфея. Этот дитерпеновый спирт в значительных количествах применяют в синтезе заменителей натуральной амбры – альдегидов (13, 14), источающих амбровый запах (их используют в виде смеси под названием *амбриаль*).

Окисление склареола (11) проводят хромовой смесью до промежуточного альдегида (12), который затем в условиях дегидратации превращается по двум направлениям с образованием смеси двух изомерных соединений (13, 14). Замещенный октагидронафталин (13) является результатом ожидаемой дегидратации, а производное пергидрофенантрена (14) возникает при последующей внутримолекулярной кислотно-катализи-

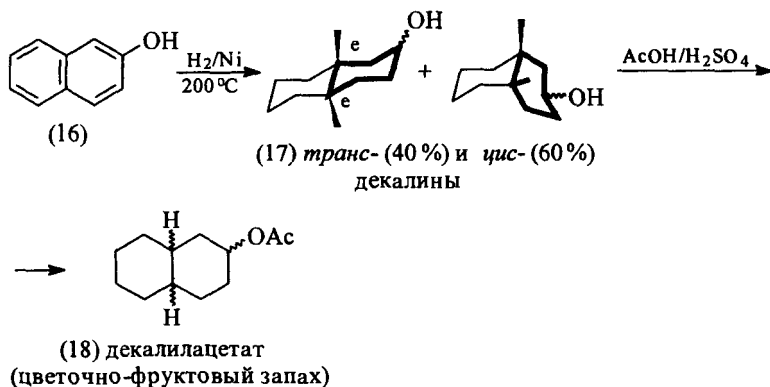


Сclareол (11) выделяют в промышленных масштабах из шалфея (в цветочных чашечках *Salvia Sclarea* L. его содержание достигает 3%). Извлечение осуществляют петролевым эфиром. Сухой экстракт (конкрет на 50% состоит из склареола) затем очищают от воскообразных примесей их кристаллизацией из спирта. Дополнительной очисткой из ацетона добиваются получения склареола товарного качества.

В амбре — твёрдых фекалиях кашалотов (от *portugal.* sachalotte — большоголовая рыба) содержится до 40% нелетучего (имеющего, следовательно, слабый амбровый запах) амбреина (15). Но он обладает свойством фиксировать запахи летучих веществ и поэтому придает амбре (наряду с другими веществами) высокую ценность как фиксатор запахов для парфюмерных композиций.



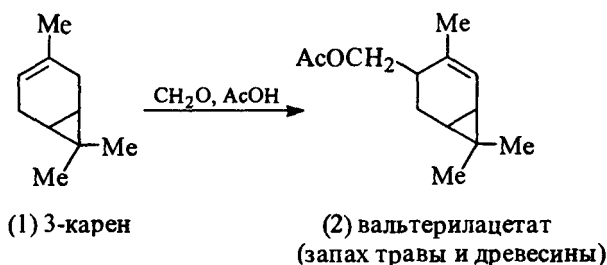
Из других производных пергидронафталина в качестве душистого вещества в косметике, парфюмерии и производстве мыла применяют декалилацетат (18). Этот бицикло[4.4.0]додекан получают в виде смеси четырёх стереоизомеров в две стадии. Сначала гидрированием 2-гидроксинафталина (16) над никелевым (или платиновым) катализатором при нагревании синтезируют гидроксидекалины (17), а затем их О-ацетилируют смесью $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$:



3.5. Синтез душистых производных других бициклоалканов

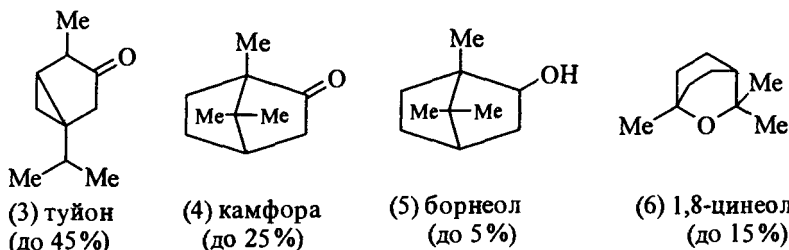
3.5.1. Бицикло[4.1.0]гептаны. Масло шалфея туйонного хемотипа

Популярной отдушкой для мыла является ацетат 4-гидроксиметил-2-карена (2), который образуется в одну техническую стадию из 3-карена (1) при его реакции с формальдегидом в среде уксусной кислоты (в условиях метода Принса):



3-Карен выделяют из масла кипариса, в котором его содержание достигает 35% (см. разд. 3.5.2).

Бициклоалифатические соединения (3–5) и гетероциклический цинеол (6) являются основными составляющими масла лекарственного шалфея, который известен с глубокой древности благодаря своим лечебным свойствам.



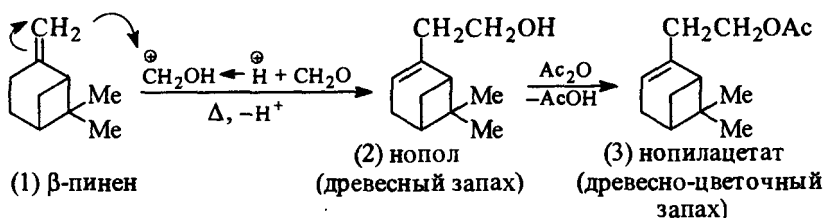
Эту траву из вида *Salvia officinalis* тогда считали священной (от лат. *salvare* – спасать). Эфирное масло шалфея получают перегонкой с паром с выходом не более 2%. Его применяют для ароматизации пищевых продуктов и алкогольных напитков, для приготовления парфюмерных композиций и отдушек. В ароматерапии оно служит антисептиком (при простудах, ларингитах, бронхитах, ангинах, астме, туберкулезе легких) и

противовоспалительным средством (при заболевании зубов — флюсе, полости рта, воспалении почек, желчного пузыря, мочевыводящих путей). Масло шалфея полезно при гастритах, язвах желудка и кишечника. При кожных заболеваниях оно служит хорошим заживляющим средством. Его назначают при бесплодии и для облегчения родовых потуг. Масло тонизирует сердечную деятельность, успокаивает, снимает депрессивные состояния.

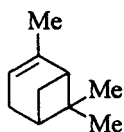
3.5.2. Бицикло[3.1.1]гептены. Миртовое масло.

Эфирные масла кипариса и гальбанума пиненового хемотипа

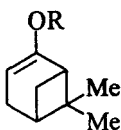
К ряду бицикло[3.1.1]гептанов относятся природные пинены (1 и 4) — важнейшие исходные соединения для синтеза многих душистых веществ. Присоединением формальдегида к β-пинену (1) в условиях реакции Принса синтезируют 2-(2-гидроксиэтил)-7,7-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен (нопол, 2). Это соединение используют в некоторых парфюмерных изделиях благодаря его приятному запаху древесины. Ацетилирование нопола (2) сообщает древесному запаху полученного душистого эфира (нопилацетату, 3) цветочный тон:



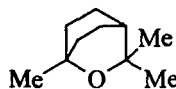
В миртовом масле содержатся три мажорных производных бицикло[3.1.1]гептена (4—6), которые, наряду с цинеолом (7) и рядом минорных компонентов (8—10), определяют его камфорно-пряный аромат и лечебное действие.



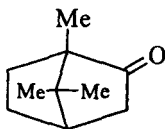
(4) α-пинен
(до 20%)



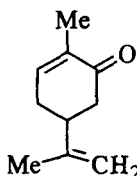
(5) R = H, миртенол (7%);
(6) R = Ac, миртениацетат (до 30%)



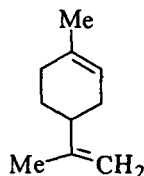
(7) 1,8-цинеол
(до 30%)



(8) камфора (до 3%)



(9) карвон (5%)



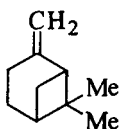
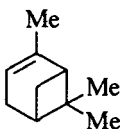
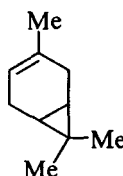
(10) лимонен (3%)

Миртовое масло в ароматерапии употребляют как антибактериальное, антиревматическое и массажное средство. В древнем Риме, «...где роскошь обитала в сенистых рощах и садах, где мирт благоухал...» (А. Пушкин), головы победителей спортивных игр и поэтических соревнований увенчивали веточками вечнозелёного мирта — кустарникового растения *Myrtus communis* L., из которых в нынешние времена выделяют перегонкой с водяным паром эфирное масло.

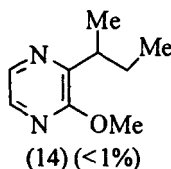
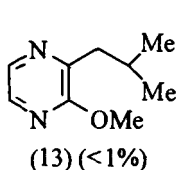
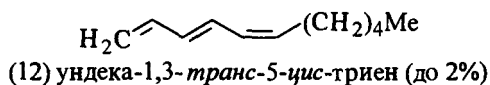
В эфирном масле кипариса (*Cupressus sempervirens*) содержатся α -пинен (45%) и 3-карен (35%), которые выделяют в чистом виде. Масло получают перегонкой с паром из веток и листьев этого «вечного» (живёт до 2000 лет) и вечнозелёного дерева. В Древнем Египте его ветки и шишки использовали для благовонных окуриваний в религиозных храмах, а также умели получать из этих растительных материалов душистое масло.

Кипарисовое масло в современной ароматерапии используют для укрепления иммунной системы, нормализации водно-жирового обмена (например, потоотделения) и системы кровообращения, для заживления ран. Оно оказывает снотворное действие. Масло предупреждает возникновение атеросклероза и лечит желудочные и кишечные язвы, а также успокаивает и нормализует сон.

В народной медицине Древнего Ирана и других восточных народов применяли млечный сок растений *Ferula galbaniflua*. В парфюмерию он вошел в XIX в. в виде эфирного масла гальбанума, а в конце XX в. это масло нашло применение в ароматерапии ран, фурункулов и нервных состояний. Хотя основными компонентами масла являются пинены (1, 4) и карен (11), навязчивый аромат зелени с оттенками древесины и бальзама придают ему минорные компоненты (12, 13).

(1) β -пинен
(до 70%)(4) α -пинен
(до 20%)

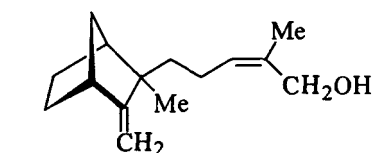
(11) 3-карен (до 16%)



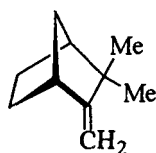
3.5.3. Бицикло[2.2.1]гептаны. β -Санталол. Санталидол и кедрол. Борнеолы с запахом хвои. Камфора. Фенхолы

К группе бицикло[2.2.1]гептанов принадлежат такие широко известные природные и синтетические вещества, как санталол, санталидол, кедрол, камфен, борнеолы, камфора и фенхолы, нашедшие применение в тонком органическом синтезе и парфюмерной промышленности.

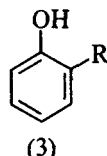
Из древесины санталового дерева *Santalum album* перегонкой с паром выделяют масло, которое на четверть состоит из (–)- β -*цис*-санталола (1), придающего маслу сильный санталовый запах. В его структуре можно выделить камфенильный радикал (см. структуру 2), присоединённый своей *экзо*-метильной группой к концевому атому 2-метилбут-2-ен-1-ольного заместителя. Масло сантала является ценным душистым материалом для парфюмерии.



(1) (–) β -*цис*-санталол
(санталовый запах;
фиксатор запахов)



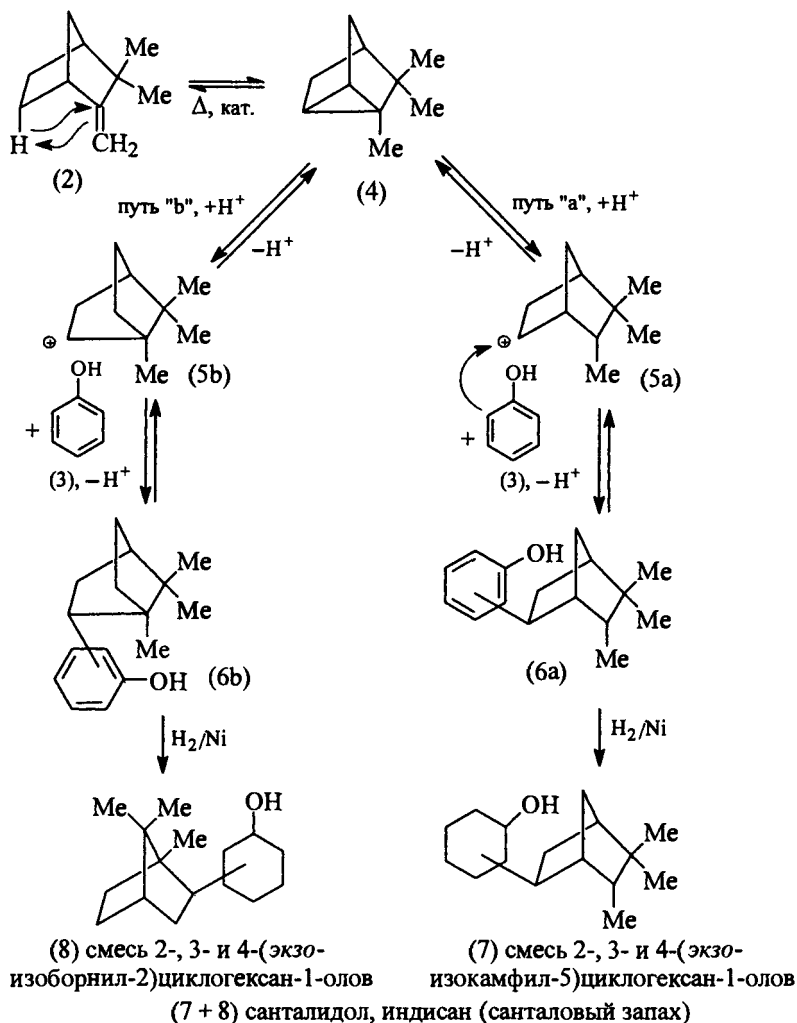
(2) камфен



(3)
R = H, фенол;
R = OH, пирокатехин;
R = OMe, гваякол

Широкое применение в качестве фиксаторов запаха, отдушек для мыла и косметических изделий, а также как душистых веществ парфюмерного значения нашли терпенилзамещённые циклогексанола типа (6–9). Смесь веществ (7) и (8) (изомерных по положению изокамфильного и изоборнильного заместителей в циклогексаноле) обладает санта-

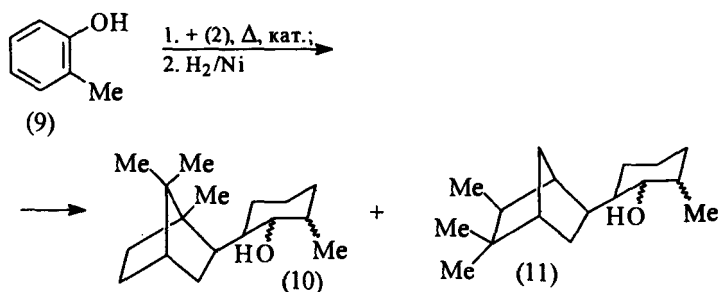
ловым запахом. Эту смесь под названием санталидол производят каталитическим алкилированием фенола (3, R=H) камфеном (2) с последующим гидрированием бензольного ядра до циклогексанового в присутствии никеля Ренея. В случае фенола требуются более жёсткие параметры процесса алкилирования (до 190 °С, $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/(\text{PhO})_3\text{Al}$), чем при алкилировании 2-метоксифенола (гваякол 3, R = OMe) или пирокатехина (3, R = OH). Ниже приведена схема синтеза санталидола (7+8) алкилированием фенола (3) камфеном (2):



В условиях алкилирования камфен (2) претерпевает прототропную цикло-цепную таутомеризацию и обратимо превращается в трицикло-

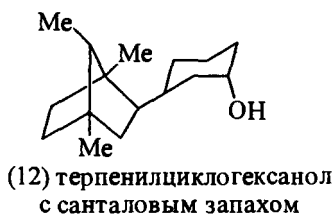
гептан (4). Трёхчленный высоко напряжённый цикл этого соединения расщепляется с присоединением протона по двум направлениям: с образованием катиона (5a, путь «a») и катиона (5b, путь «b»). Затем следует электрофильная атака этими катионами электроноизбыточных положений бензольного ядра в феноле (3). Образовавшийся алкилат состоит из ряда изомерных арилзамещённых монотерпенов (6a, 6b). Их выделяют в виде смеси и гидрируют, превращая в душистую смесь изомерных терпенилзамещённых циклогексанолов (7, 8).

В случае алкилирования 2-метилфенола (крезола, 9) камфеном (2) требуются значительно менее жёсткие условия. После гидрирования алкилата получают смесь изомерных 4-и 6-терпенилциклогексанолов (на схеме показаны лишь 6-замещённые производные 10 и 11):



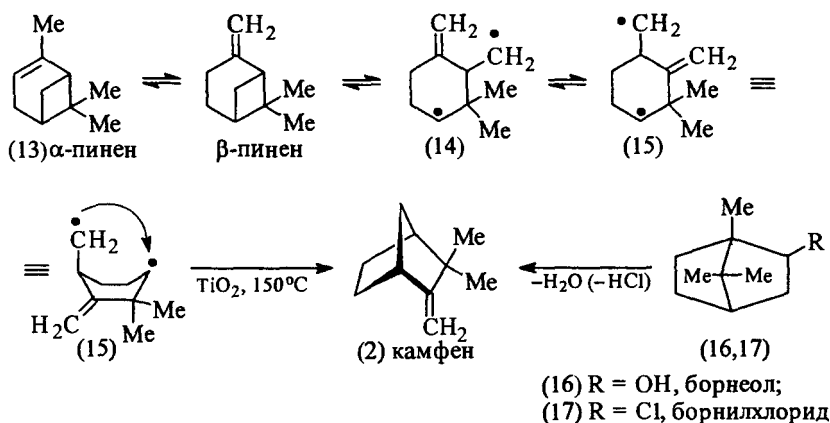
(смесь 10 + 11 + их 4-изомеры) кедрол, имеет кедровый запах

При синтезе терпенилзамещённых циклогексанолов следует иметь в виду следующие важные обстоятельства. Во-первых, на стадии алкилирования фенолов (3, 9) происходит замещение по всем электроноизбыточным положениям ароматического кольца. Во-вторых, в результате гидрирования на скелетном никеле метоксильная группа в гваякольном фрагменте, а также одна из гидроксильных групп пирокатехинового фрагмента подвергаются исчерпывающему гидрогенолизу (то есть восстановительному отщеплению). В-третьих, в случае незамещённого фенола (при более высокой температуре) кроме соединений (7, 8) образуется также термодинамически наиболее устойчивый 3-*транс*-экзо(1,4,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)циклогексан-1-ол (12), который сообщает санталовый запах товарному продукту (санталу-А):

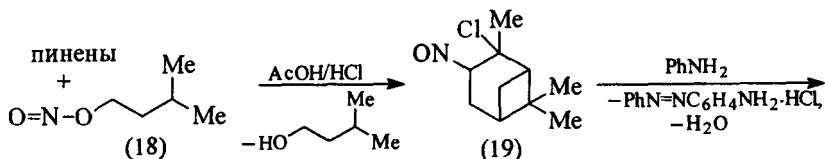


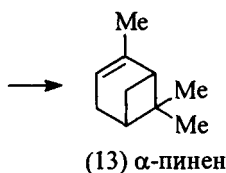
Наконец, в-четвёртых, в случае использования *орто*-крезола (9), то есть при введении в циклогексановое кольцо конечного душистого продукта метильной группы в *орто*-положение к гидроксигруппе, аромат сантала сменяется на запах кедра.

Базовое исходное соединение в рассмотренных синтезах — камфен или 2,2-диметил-3-метиленбицикло[2.2.1]гептан (2) присутствует в эфирных маслах кипариса, лаванды, мускатного ореха и некоторых других эфирных маслах. Его выделяют из скипидаров хвойных деревьев, а также получают химическими методами. Так, его синтезируют термокаталитической изомеризацией α - и β -пиненов. Реакция протекает через образование радикалов (14, 15). Кроме того, он образуется при дегидратации экзоборнеола (16) или дегидрохлорировании борнилхлорида (17), что также сопровождается изомеризационными процессами:



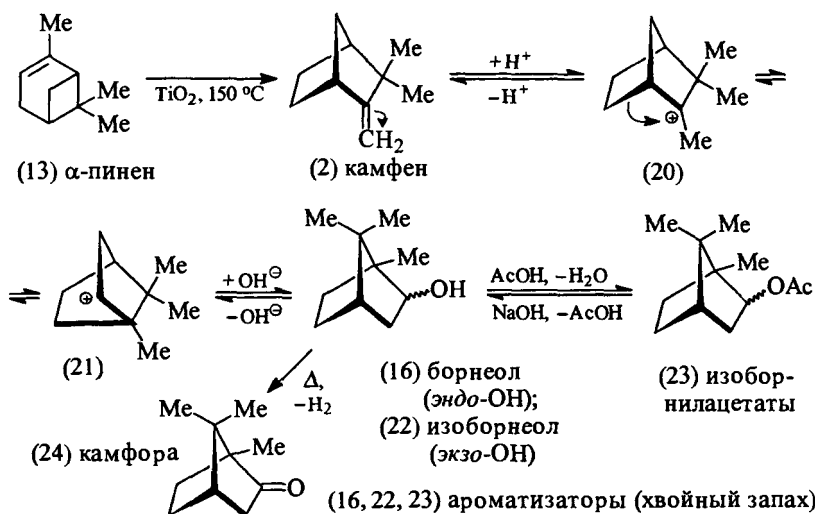
Для получения α - и β -пиненов скипидар перегоняют при атмосферном давлении, отбирая с выходом до 80% пиненовую фракцию. Её затем подвергают тонкой ректификации под вакуумом и выделяют α -пинен (13). Последний можно выделить через нитрозохлориды (19), действуя на смесь α - и β -пиненов изоамилнитритом (18) в системе AcOH/HCl . Нитрозохлориды (19) легко разлагаются при нагревании с анилином с отщеплением хлорид-аниона и нитрозильного катиона, акцепторами которых является анилин, превращающийся в гидрохлорид производного азобензола:



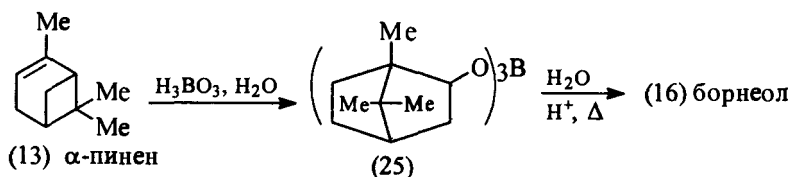


Ряд таких природных производных бицикло[2.2.1]гептана, как борнеолы (16), изоборнеолы (22) и их эфиры (23) используют в качестве пищевых ароматизаторов, отдушек для мыла и душистых веществ в парфюмерных и косметических композициях. Борнеолы и 2-экс-борнилацетат (23) обладают запахом хвои, а *эндо*-борнилацетат имеет хвойно-камфорный запах. Они присутствуют во многих растительных маслах и таких пряностях, как кардамон и мускатный орех. Борнеол получил название от произрастающего на острове Борнео лавра, в эфирном масле которого он содержится в виде (+)-формы. Борнеол также является одним из значимых компонентов бобровой струи — известного фиксатора запаха.

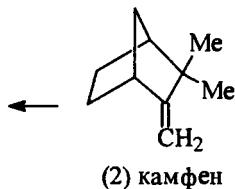
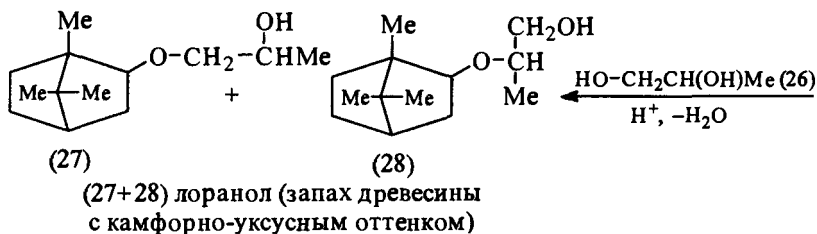
В промышленности соединения (16, 22 и 23) в их *эндо*- и *экзо*-конфигурации синтезируют переработкой пиненов. На первой стадии, как уже известно, проводят термokatалитическую изомеризацию α-пинена (13) и получают с выходом до 70% рацемический камфен (2). На второй стадии под действием кислоты осуществляют камфеновую (скелетную) перегруппировку, которая через карбокатионы (20) и (21) приводит к образованию борнеолов (16) и (22). Борнилацетаты (23) получают ацетилированием борнеола (16 и 22):



Окислительным дегидрированием борнеолов получают, кроме того, камфору (24). Борнеол (16) производят также прямой гидратацией пиненов действием H_3BO_3 в присутствии фталевой кислоты. Образующиеся спирты выделяют в виде борниловых эфиров (25) с последующим их омылением:



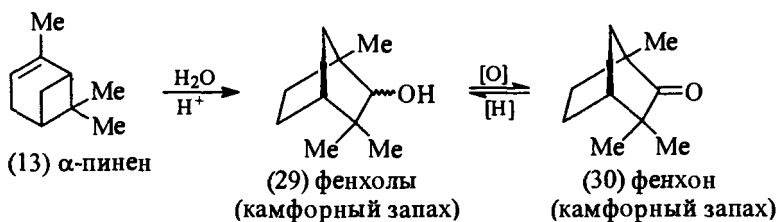
Действием 1,2-пропандиола (26) на камфен (2) получают смеси простых эфиров изоборнеола (27,28 в *экзо*-конфигурации). Первичная OH-группа в этом случае оказывается в 3 раза более активной, чем вторичная. Эти душистые вещества вводят в составы искусственных эфирных масел.



1,7,7-Триметилпроизводное бицикло[2.2.1]гепт-2-она (камфора, 24) обладает специфическим — «камфорным» запахом и используется в некоторых парфюмерных составах. Её выделяют из камфорного лавра *Laurus Camphora* L. в виде (+)-энантиомера, из масла хвой пихты в виде (–)-энантиомера, а также из полыни и экстракционного скипидара смолистых хвойных деревьев. Ранее, до разработки синтетического пути её получения, камфору выделяли в количестве нескольких тысяч тонн в год перегонкой с паром из древесины с последующей её кристаллизацией из перегнанной массы.

В Китае с древних времён применяли камфору в лечебных целях, а в Европу она попала лишь в XI в. В современной ароматерапии камфорное масло (раствор камфоры в минеральном масле) помогает при воспалении дыхательных путей и кожи, при артрите и для снятия депрессий.

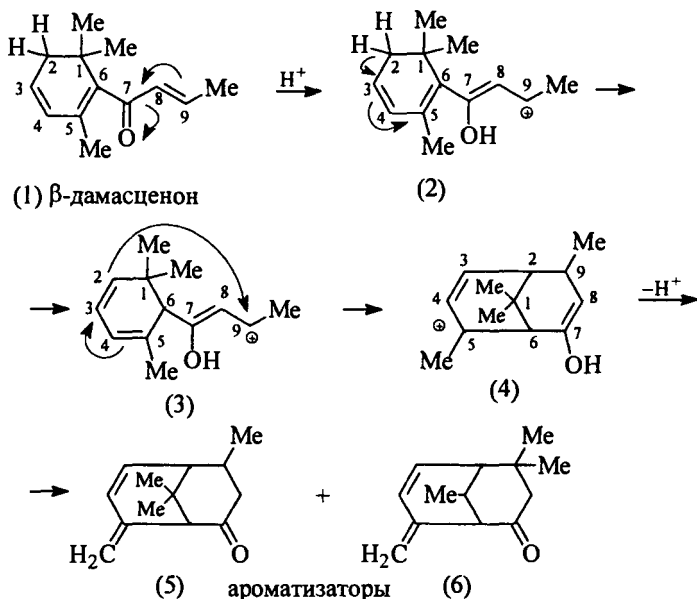
В ряде эфирных масел и скипидаре в заметных количествах присутствуют 1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-олы (фенхолы, 29). Кетон аналогичного строения (фенхон, 30) найден в фенхельном, анисовом и укропном маслах. Оба соединения обладают камфорным запахом и антибактериальными свойствами и нашли некоторое применение в парфюмерии для создания искусственных эфирных масел. Спирт (29) выделяют в промышленных масштабах ректификацией скипидара, а кетон (30) — из эфирных масел. Синтетически фенхолы получают кислотно-катализируемой изомеризацией пиненов. Окислением фенхолов (29) синтезируют некоторое количество кетона (30), который, в свою очередь, может быть восстановлен (натрием в спирте) в фенхолы (29):



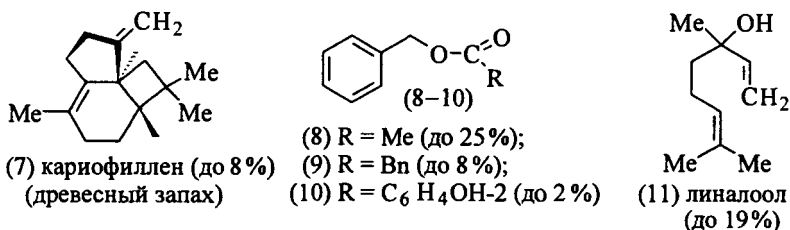
3.5.4. Бицикло[3.3.1]ноненоны с табачным запахом.

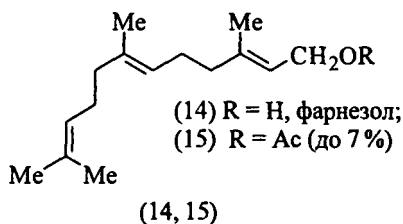
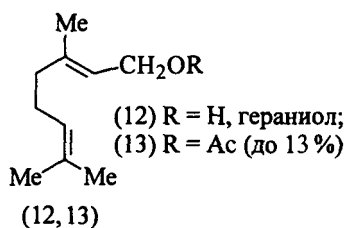
Производное бицикло[7.2.0]ундецена кариофиллен с древесным запахом. Масло иланг-иланговое

Бицикло[3.3.1]ноненоны (5, 6) присутствуют в табаке, сообщая ему специфический запах. Их выделяют из табака перегонкой с паром, а также синтезируют из β-дамасцена (1), который является ещё одним пахучим компонентом табаков. Внутримолекулярная циклизация соединения (1) происходит под действием кислотного катализатора. После стадии О-протонирования (катион 2) и переноса протона от циклической метиленовой группы С-2 на атом С-6 цикла образуется карбокатион (3). Затем следует его циклизация по С-2 с образованием бициклического катиона (4). Последний перегруппировывается в изомерные соединения (5,6):



В эфирных маслах таких пряностей, как плоды чёрного перца и цветочные почки гвоздики (*Caryophyllus aromaticus*), содержится пахучее вещество кариофиллен (7). Его бициклическая структура включает четырёх- и семи-членные циклы. Кариофиллен выделяют в необходимых количествах из гвоздичного масла. Чистый *транс*-изомер (7) обладает острым древесным запахом и находит применение в косметических и парфюмерных изделиях и отдушках для мыла. Кариофиллен присутствует также в иланг-иланговом масле в количестве до 8%. В составе этого масла экстра-класса содержатся, кроме того, эфиры бензилового спирта (8–10), которые вместе с монотерпенами (11–13) и сесквитерпенами (14, 15) (с их суммарным содержанием до 50%) создают сильный цветочный запах с нотами жасмина и туберозы:

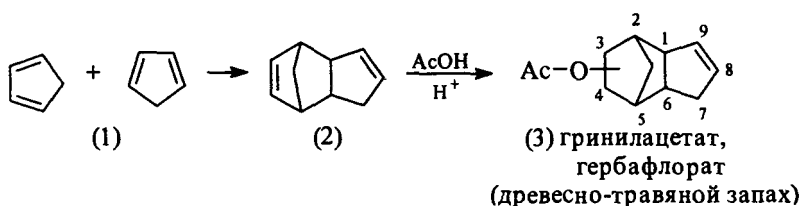




В низких сортах этого масла резко возрастает содержание кариофиллена (7) (до 76%) и их применяют в качестве отдушек. В ароматерапии иланг-иланговое масло нормализует реактивность нервной системы, снижает повышенное давление, останавливает выпадение волос.

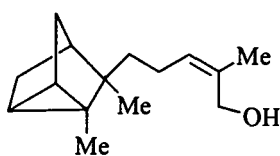
3.6. Три- и тетрациклоалканы. Санталовое и кедровое масла. Гурьюнский бальзам

В качестве душистого компонента многих освежителей воздуха, отдушек для мыла и других моющих средств используют смесь 3- и 4-ацетоксипроизводных трицикло[4^{1(2.5)}.3.0]дец-7-ена (3), пахнущую свежей травой и древесиной. Вещества (3) производят из циклопентана (1) его димеризацией с последующим присоединением уксусной кислоты по двойной связи циклогексенового фрагмента в димере (2):

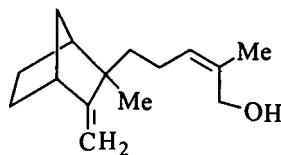


В санталовом масле присутствуют одни из самых ценных душистых сесквитерпенов с трициклической структурой, включающей циклопропановое ядро и два циклопентановых (санталолы 4, 5). Санталовое масло получают из измельчённых корней и древесины деревьев *Santalum album* L. (произрастающих в Индии) перегонкой с водяным паром. Перегонка длится двое—трое суток, что позволяет поднять выход масла до 6%. Оно состоит из α -санталола (4) (до 55%) и изомерных β -санталолов (до 24%), причём наибольший вклад в создание приятного запаха обеспечивает (–)-энантиомер экзо-эпимера β -санталола (5) с *цис*-конфигура-

цией заместителей в боковой цепи (см. разд. 3.5.3).



(4) α-сантабол

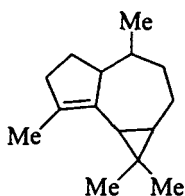


(5) β-сантабол

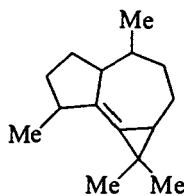
(4, 5) вещества с запахом сантала

В ароматерапевтических рекомендациях масло сантала употребляют от бессонницы, для снятия состояния страха и для расслабления при нервных напряжениях.

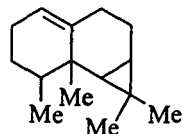
Трициклические сесквитерпены (6–8) входят в состав масла гурьюнского бальзама, обладающего душистым древесным запахом и применяемого в отдушках для мыла и в парфюмерии с целью разбавления высокоценных эфирных масел. В современной ароматерапии им лечат экземы, нарывы и трудно заживляемые раны.



(6) α-гурьюнен
(до 65%)



(7) γ-гурьюнен
(до 3%)

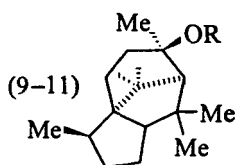


(8) β-гурьюнен
(до 30%)

(6–8) вещества гурьюнского бальзама с древесным запахом

Этот бальзам издавна собирали во Вьетнаме, Бирме и Индии подсолочкой деревьев *Dipterocarpus alatus* R. и использовали в народной медицине для лечения кожных заболеваний и проказы. Эфирное масло получают из бальзама отгонкой с водяным паром с выходом до 75%.

Цедрол (кедровая или кипарисовая камфора, 9) содержится в масле кедра (до 40%) и кипариса. Цедрол, наряду с его метиловым эфиром (10) и ацетатом (11), также обладающими кедровыми запахами, нашли широкое применение в качестве отдушек для мыла и косметических средств. Спирт (9) в виде (+)-формы выделяют из эфирных масел кедра и кипариса и превращают в цедрамбер (10) этерификацией метанолом, а в ацетат (11) — действием уксусного ангидрида.

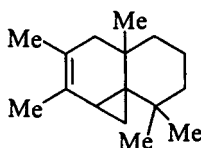
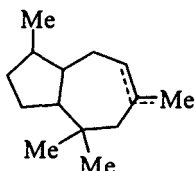


(9) R = H, цедрол (запах кедрово-древесный);

(10) R = Me, цедрамбер (кедровый запах с оттенком амбрового);

(11) R = Ac, цедрилацетат (кедровый запах)

Кедровое масло назначают при ароматерапии депрессивных и стрессовых состояний и заболеваниях мочеполового тракта. Оно снимает боли и воспаления при артритах и ревматизме. Масло эффективно при лечении ожогов, нарывов и ран. Его получают перегонкой с водяным паром из древесины кедра, можжевельника, туйи и кипариса, но главным образом из вирджинийского можжевельника (*Juniperus virginiana* L.). Это масло с характерным кедрово-бальзамическим запахом применяют в качестве отдушек для мыла, бытовых химических продуктов, а также для получения (кроме цедролла, 9) цедренов (12, 13) и туйопсена (14).

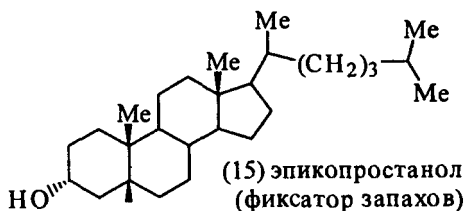


(12, 13) α- (до 35%) и β- (до 11%) цедрены (14) туйопсен (до 31%)

Трициклические содинения (9, 12–14) служат исходным сырьём для синтеза других более ценных душистых производных.

Следует сказать, что настоящим кедром считается только ливанский (*Cedrus libani*). Остальные же кедры относятся к семейству сосновых. В древнем Египте смола именно ливанского кедрa применялась для храмовых воскурений.

Из производных тетрациклоалканов необходимо отметить эпикопростанол (15). Это вещество является основным составляющим амбры (до 40%), которая, как известно (см. разд. 3.4), представляет собой твёрдые фекальные выбросы кашалотов.



(15) эпикопростанол
(фиксатор запахов)

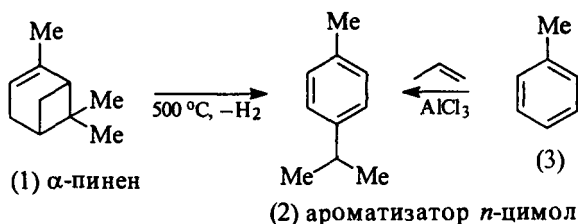
Сам эпикопростанол не имеет запаха, но зато это нелетучее соединение прекрасно фиксирует другие запахи и в составе амбры используется для этих целей в ценных парфюмерных композициях.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

Производные бензола, индана и тетрагидронафталина обладают разнообразными душистыми свойствами, которые позволяют достаточно широко их применять в парфюмерно-косметической промышленности. Среди них имеются соединения, высокоценные для создания духов, одеколонов и туалетной воды, полезные в качестве пищевых ароматизирующих добавок, а также в качестве прекрасных отдушек в производстве мыла и товаров бытовой химии.

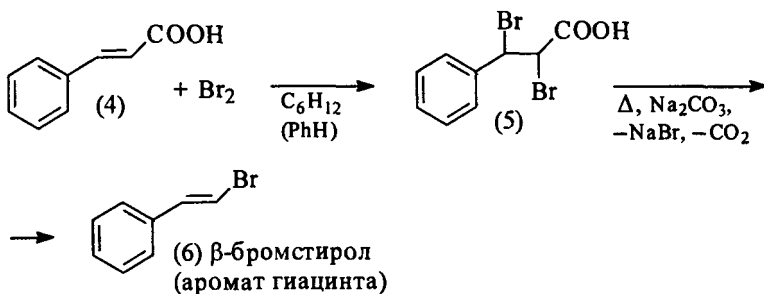
4.1. Алкил- и бромалкенилзамещённые бензолы. *пара*-Цимол с ароматно-цитрусовым запахом

Из алкилзамещённых бензолов в практику вошел лишь 2-(4-метилфенил)пропан или *пара*-цимол (2), обладающий мягким ароматно-цитрусовым запахом. Его вводят в составы некоторых парфюмерных изделий и пищевых эссенций. Это природное вещество присутствует в скипидарах, а также в эфирных маслах, выделяемых из тмина и кориандра. Производят его термической дегидроперегруппировкой α -пинена (1) или пиролизом других монотерпенов $C_{10}H_{16}$. Основным промышленным способом является электрофильное алкилирование толуола (3) пропиленом в присутствии кислот Льюиса.



Бромпроизводное стирола (6) приобретает интенсивный аромат гиа-цинта при разбавлении. Причем этот запах присущ только *транс*-изомеру, который используется в качестве отдушки для мыла. Его получают в две стадии из 3-фенилпропеновой кислоты (коричной кислоты) (4). Её бромруют в неполярных средах по олефиновой связи до дибромкисло-

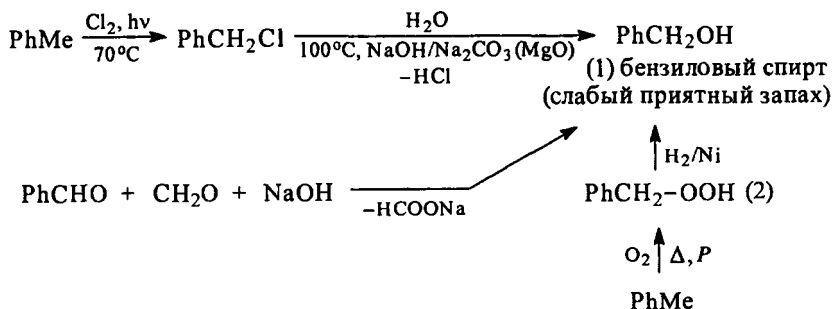
ты (5). Затем последнюю кислоту подвергают дегидробромированию в присутствии соды как акцептора HBr, что сопровождается термическим декарбоксилированием. Значительная разница в температурах плавления и кипения позволяет достаточно эффективно выделять *транс*-изомер (6) кристаллизацией или перегонкой под вакуумом.



4.2. Производные арилалканолов

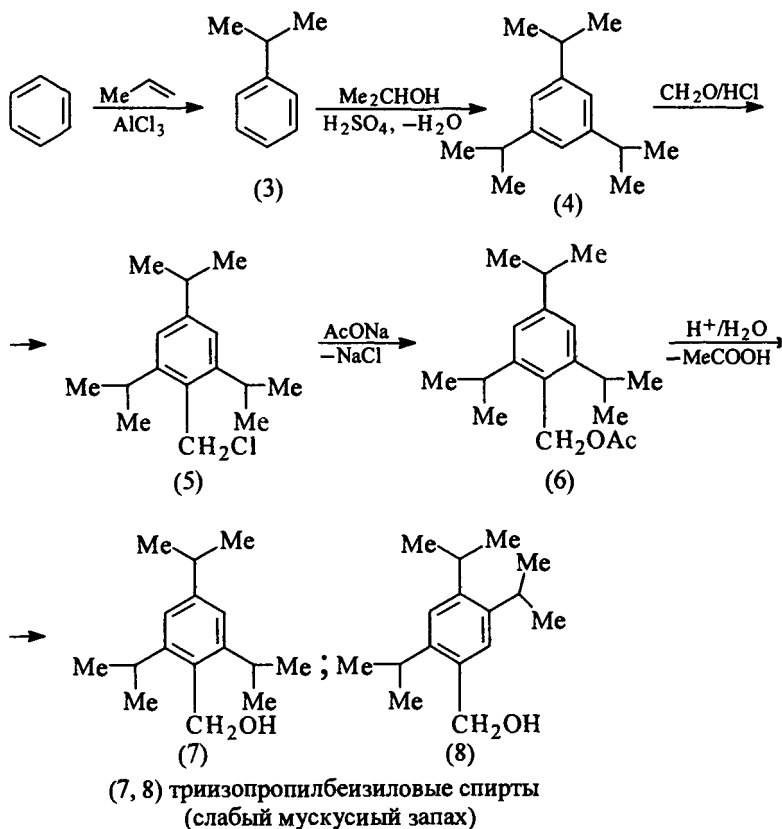
4.2.1. Арилзамещённые метанолаы с запахами мускуса и розы

Бензиловый спирт (1) — составная душистая часть многих эфирных масел растений (туберозы, иланг-иланга, гвоздики). Его используют в качестве ароматического и фиксирующего компонента в парфюмерных изделиях и отдушки для мыла. Синтетическое производство спирта (1) основано на некаталитическом окислении толуола (через гидропероксид бензила, 2) или на щелочном гидролизе монохлорметилбензола, который получают радикально-цепным хлорированием толуола при облучении ультрафиолетовым светом. Кроме того, существует метод получения спирта (1) щелочным восстановлением бензальдегида формальдегидом:



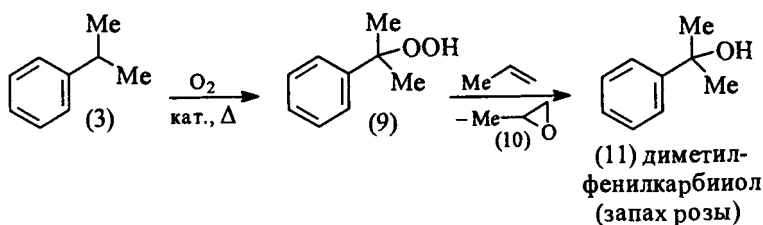
Суммарное производство бензилового спирта, его душистых эфиров (см. разд. 4.3) и других производных превышает 10 тыс. т в год.

При введении трёх изопропильных групп в ароматическое ядро бензильного спирта получают изомерные производные (7 и 8), обладающие слабым запахом мускуса. Их в виде смеси применяют для ароматизации мыла, парфюмерных и косметических составов. Синтезируют душистые вещества (7, 8) последовательным алкилированием сначала бензола пропиленом, а затем промежуточного кумола (3) 2-пропанолом до триизопропилбензолов (для упрощения схемы приводим только изомер (4)). Соединение (4) далее хлорметилируют смесью формальдегида с HCl. В образующемся бензилхлориде (5) нуклеофильно замещают атом хлора на ацетатную группу. Полученный таким образом бензилацетат (6) омыляют:



Ещё одно производное бензильного спирта (2-фенил-2-пропанол, 11), практически важно, так как оно обладает ароматом розы (с древесным оттенком). Его получение основано на полупродукте окисления кумола (3) — гидропероксиде изопропилбензола (9), производимом в крупном масштабе. Действием на него пропилена (реакцией Прилежаева) получают целевой душистый карбинол (11), а побочно — 2-метилоксиран (10). Следует упомянуть, что сернокислотной обработкой гидропероксида (9)

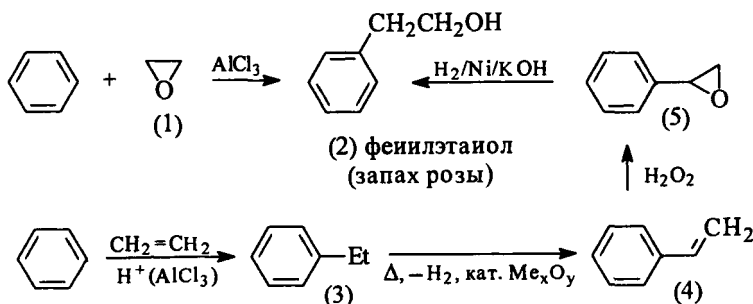
в промышленности получают основное количество фенола и ацетона.



4.2.2. 2-Фенилэтанол с запахом розы. Розовые масла. Фенилпропанол и коричный спирт с запахом гиацинта

2-Фенилэтанол (2) — одно из наиболее важных душистых веществ в парфюмерном и косметическом производствах. Он обладает запахом розы и широко используется в качестве пищевого ароматизатора, превосходной отдушки в мылах и косметических составах, а также для приготовления искусственного розового масла. Кроме того, на его основе получают целый ряд других интересных душистых соединений. Например, в парфюмерных составах используют сложный эфир 2-фенилэтанола с метановой кислотой, который обладает сильным смешанным ароматом зелени и розы. Фенилэтанол содержится в различных эфирных маслах: розовом (до 65%), гвоздичном, гераниевом.

Суммарное мировое производство фенилэтанола превышает 7 тыс. т в год. В промышленности спирт (2) получают гидроксиэтилизацией бензола этиленоксидом (1) в присутствии хлорида алюминия. В этом случае образуются различные побочные продукты: 1,2-дифенилэтан, 2-хлорэтилбензол, 2-фенил-оксиэтанол и 2-хлорэтанол. Другой способ его синтеза базируется на электрофильном алкилировании бензола этиленом. После термокаталитического (радикального типа) дегидрирования этилбензола (3) до стирола (4) последний окисляют пероксидом водорода до фенилоксирана (5), который затем подвергают восстановительной дециклизации на никеле с добавкой щёлочи:

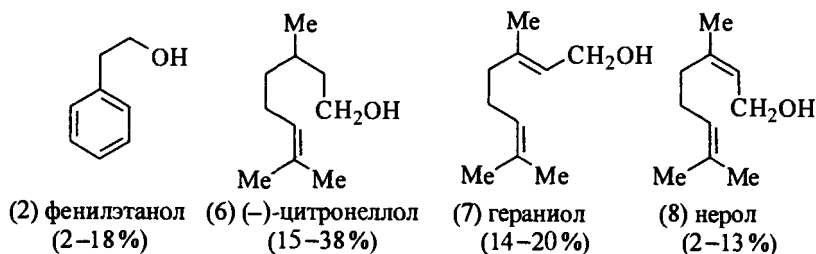


Оксиран (5) производят также щелочным циклодегидрированием 1-фенил-2-хлорэтанола, который синтезируют присоединением кислоты HClO , получающейся при растворении хлора в воде, к стиролу (4). Ещё один способ синтеза промежуточного фенилоксирана заключается в прямом окислении стирола кислородом в жидкой фазе при 120°C .

В курсах ароматерапии розовое масло занимает прочное положение. Оно хорошо успокаивает при депрессиях, стрессах, бессоннице. Масло розы нормализует кровообращение, работу сердца, эндокринной системы, желудка и кишечника. Им эффективно лечат астмы, ангины, бронхит и грипп. Кроме того, розовым маслом можно лечить лучевые ожоги и инфекционные заболевания кожи. Считают, что оно приостанавливает старение кожи. В древние времена в Греции лепестки розы настаивали на оливковых маслах и такими душистыми экстрактами натирали тело. Подобные вытяжки розового масла уже тогда служили не только для создания благовоний, но и для целебных целей — снятия головной боли, снижения высокого кровяного давления, смягчения кожи, её защиты от заболеваний и лечения (масло розы — прекрасный антисептик). С VIII в. из Персии в соседние страны стали привозить розовую воду, которая использовалась для омовений в целях профилактики от заболеваний и создания ароматного «гардероба» — микроклимата вокруг человека. Эту розовую воду персы получали кипячением цветочных лепестков розы в воде. Полагают, что впервые чистое эфирное розовое масло получили в X в. в Индии, скорее всего в виде выжимки из лепестков. В Европе (в Болгарии) начало производства розового масла относят к XVII в. С тех пор и по настоящее время там считают, что если роза — царица цветов, то розовое масло — король ароматов. И с этим согласны многие, в том числе и авторы этой книги. Болгарское розовое масло получают главным образом перегонкой с водяным паром лепестков и цветов розы видов *Rosa damascene* Mill (розовая казанлыкская) и *Rosa alba* (белая роза) с очень низким выходом — менее 0,05% (одна капля масла из 200 г лепестков). В настоящее время это самый дорогой (стоимость 1 т — 2,5 млн долларов) и самый ценный для парфюмеров сорт розового масла, который идет на изготовления очень дорогих духов и отдушек экстра-класса. Из водных отстоев готовят парфюмерные и туалетные воды, которые обогащены фенилэтиловым спиртом.

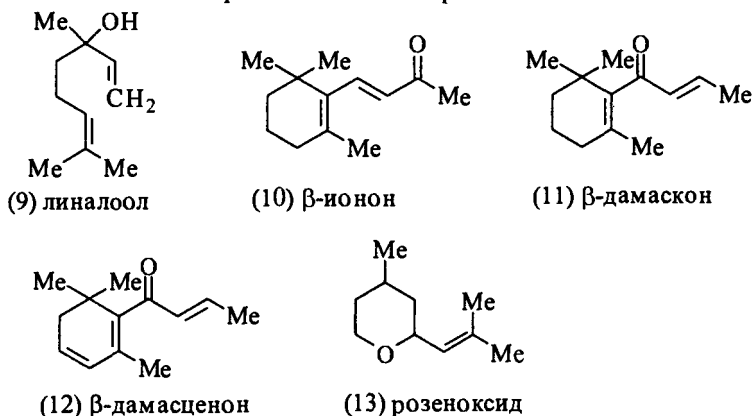
В болгарское розовое масло, полученное перегонкой с паром, входят более 200 компонентов, но основными составляющими, кроме упомянутого уже фенилэтанола (2), являются соединения (6–8) (их соотношение зависит от зрелости цветков, климатических условий, от метода выделения масла — экстракционные масла содержат больше всего фенилэтанола).

Основные компоненты розового масла



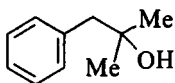
Большой вклад в формирование запаха розы вносят также минорные компоненты (9–13). Их содержание колеблется от 0,1 до 0,5%, но они имеют низкие пороги обоняния, и даже при исчезающе малых концентрациях их запах легко улавливается носом парфюмера.

Минорные компоненты розового масла

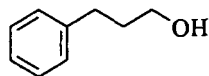


Экстракцией цветков розы низшими алканами получают розовый конкрет (после удаления растворителя). Экстракцией этого конкрета спиртом (чтобы удалить нерастворимую в спирте воскообразную часть конкрета) получают розовое масло абсолю (выход 0,1% в расчете на цветы), из которого готовят ценные парфюмерные композиции. Конкрет (до 60% воскообразных веществ, 25% фенилэтанола, 8% цитронеллола и по 2–3% гераниола и нерола) расходуется для получения душистых настоев и косметических отдушек. Абсолю на 65% состоит из ароматического спирта (2), на 22% — из цитронеллола, на 8% — из гераниола и на 4% — из нерола. Отметим также, что гидроdistилляцией ещё одного эфириноса — крымской красной розы (*Rosa gallica* L.) производят крымское розовое масло, содержащее до 70% фенилэтанола, 6% цитронеллола и 12% суммы гераниола с неролом.

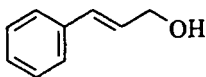
Отдушками для мыл, а также парфюмерными и косметическими компонентами служат гомологи фенилэтанола — душистые фенилзамещенные пропанола (14, 15) и ненасыщенный (коричный) спирт (16):



(14) диметилбензилкарбинол
(цветочно-травянистый запах)

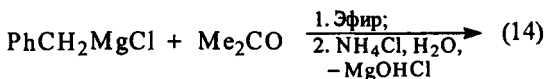


(15) 3-феилпропан-1-ол
(запах гиацинта)

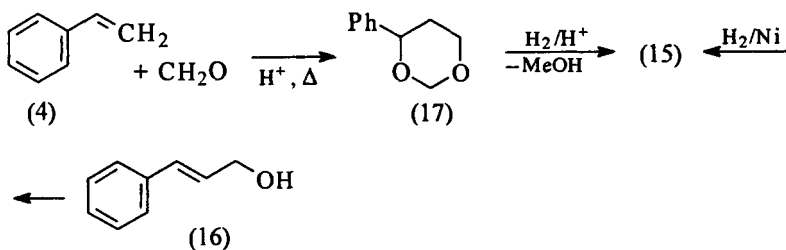


(16) коричный спирт
(бальзамический запах
с фиолетовым оттенком)

Первый из них (1-фенил-2-метилпропан-2-ол, 14) является производным 2-фенилэтанола (2), в первое положение которого ввели две метильные группы. Подобная молекулярная манипуляция привела к исчезновению запаха розы и появлению цветочно-травянистого аромата. Спирт (14) образуется при реакции Гриньяра из ацетона и бензилмагнийхлорида:

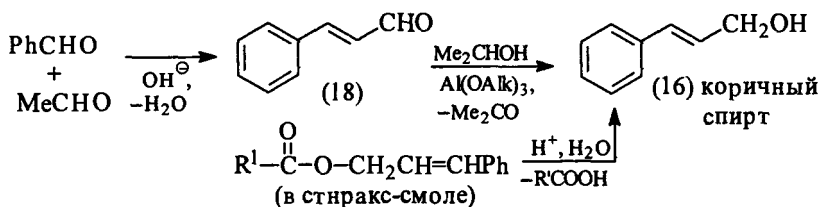


Другой спирт — природный 3-фенилпропанол (15), хотя и является ближайшим гомологом 2-фенилэтанола (2), тоже не обладает запахом розы своего предшественника, но зато такая химическая модификация привела к генерации запаха гиацинта. Спирт (15) встречается в растительных эфирных маслах, корице и фруктах. Его синтезируют в две стадии. Сначала взаимодействием винилбензола (4) с формальдегидом в условиях реакции Принса получают диоксан (17). Затем ядро диоксана расщепляют при нагревании в кислой среде и подаче водорода:



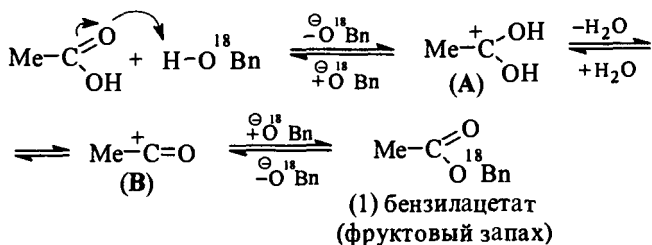
Насыщенный спирт (15) получают кроме того гидрированием коричневого спирта (16).

Природный ненасыщенный спирт (транс-3-фенилпропан-2-ен-1-ол, коричневый спирт, 16) также имеет запах гиацинта, но уже с бальзамическим акцентом, который обеспечивается введением двойной связи в алифатическую цепь его предшественника (15). В виде эфиров он присутствует в гиацинтовом и других эфирных маслах, а также в стираксе (смола-бальзам амбрового дерева, которая содержит до 30% эфиров смоляных кислот). Производят ненасыщенный спирт (16) восстановлением коричневого альдегида (18) по методу Меервейна–Понндорфа–Верлея. Донором водорода служит 2-пропанол в присутствии алкоголятов алюминия (изопропилаты или бензилаты). Может быть использован и метод гидрирования на соединениях родия. В этих условиях гидрируется только карбонильная группа. Частично коричневый спирт (16) также получают гидролизом сложных эфиров, содержащихся в стиракс-смоле.



4.2.3. Сложные эфиры арилалифатических спиртов с алифатическими кислотами, обладающие цветочными и фруктовыми ароматами

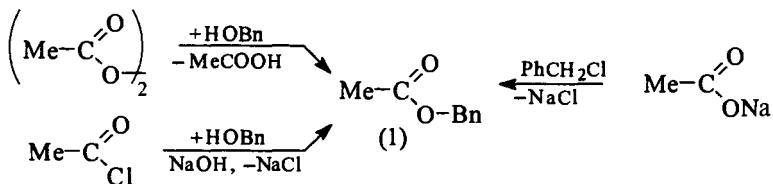
Сложные эфиры спиртов с карбоновыми кислотами образуют очень большую группу душистых веществ, имеющих важное практическое значение. Этот факт позволяет считать сложноэфирную группировку в качестве одной из самых достоверных одорифорных групп. Основным методом её формирования является прямое взаимодействие спиртов с кислотами, катализируемое протоном. При этерификации выделяется вода, образующаяся из водорода спиртового гидроксила и гидроксигруппы карбоновой кислоты, что доказано использованием спирта, меченного изотопом O^{18} . Реакция на примере синтеза душистого бензилацетата (1) идет по следующему пути:



На первой стадии благодаря поляризации спиртовой связи $\text{H} \rightarrow \text{O}$ и кислотного карбонила происходит электрофильное O -протонирование последнего (спирт в этом случае автокатализа выступает в роли кислоты). Образующийся карбокатион (А), обратимо теряя воду, превращается в ацилийкатион (В), который затем сочетается с меченым анионным остатком спирта, приводя к эфиру (1). Разумеется, что в присутствии сильной кислоты (катализатора) протонирование исходной карбоновой кислоты осуществляется уже не спиртом, а на завершающей стадии катион (В) атакует молекулы спирта по $\text{S}_{\text{N}}1$ -типу. В качестве катализаторов для ускорения взаимодействия спиртов и карбоновых кислот применяют концентрированную H_2SO_4 , NaHSO_4 , *на-ра*-толуолсульфокислоту, 1-нафталинсульфокислоту, кислые катиониты. При этом стремятся создать наименьшую активную концентрацию H^+ , чтобы уменьшить возможность протекания побочных реакций.

Поскольку реакция этерификации является обратимым процессом, то, если возможно, процесс ведут с удалением выделяющейся при реакции воды в виде азеотропа с используемым спиртом, бензолом или толуолом. Для ускорения этерификации стремятся повысить температуру в реакторе. Но в этом случае сильно увеличивается скорость образования побочных продуктов — простых эфиров, алкенов, алкенолов. Поэтому часто приходится выбирать между повышением температуры и длительностью равновесного процесса этерификации. Сложные эфиры для очистки перегоняют при атмосферном давлении в присутствии щёлочи (для улавливания непрореагировавшей кислоты) или обрабатывают активным углём при нагревании для адсорбции цветных примесей.

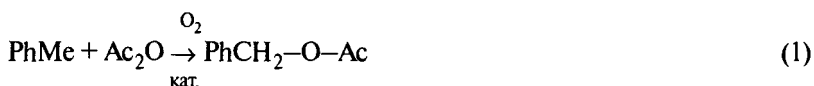
Другими методами синтеза сложных эфиров являются превращения ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот при их взаимодействии со спиртами, а также реакция солей карбоновых кислот с арилалкилгалогенидами, например:



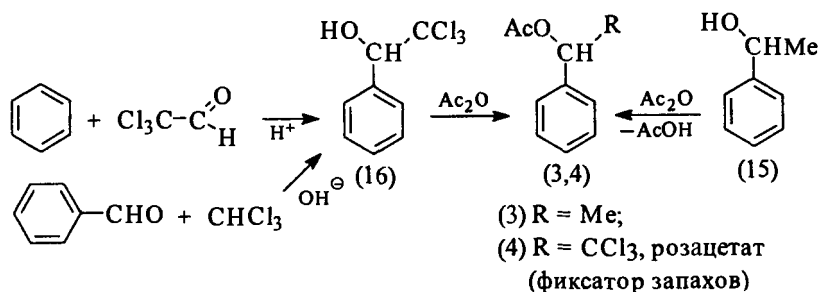
В отдельных случаях сложные эфиры получают перэтерификацией, катализируемой минеральными кислотами (HCl , BF_3) или щелочами, с отгонкой выделяющихся, более летучих, спиртов или карбоновых кислот.

В табл. 4.1 приведены наиболее важные для практики душистые эфиры ариалифатических спиртов с алифатическими кислотами. Рассмотрим свойства, применение и способы производства некоторых из них.

Эфир бензилового спирта (фенилметанола) с уксусной кислотой (1) — природное душистое вещество, содержащееся в гиацинтовом, жасминном (до 34%) и иланг-иланговом эфирных маслах. Его используют для придания фруктово-цветочного запаха пищевым и парфюмерным изделиям. Производство этого эфира превышает 6 тыс. т в год. Бензилацетат (1) получают рассмотренными выше методами, а также из толуола окислением на палладиевом катализаторе в присутствии этерифицирующего агента — уксусного ангидрида:



Эфиры 1-фенилэтанола (см. табл. 4.1, соединения 3 и 4) получают ацелированием спиртов (15 и 16) уксусным ангидридом. Трихлорзамещенный спирт (16) производят кислотнo-катализируемой конденсацией трихлорэтаноля (хлорала) с бензолом. По другому, более специфическому методу, он образуется в результате присоединения хлороформа к формильной группе бензальдегида под действием оснований:



Эфир (3) идентифицирован как компонент эфирного масла, выделяемого из цветов гардении. Синтетический эфир (4) выделяется из группы сложных эфиров свойством фиксировать запахи. Сложные эфиры фенилэтанола (7–12) и коричневого спирта (2-фенилпропенола 13, 14), применяют в качестве ароматизаторов в производстве пищевых продуктов, отдушек для мыла, а также в парфюмерных и косметических составах.

В отличие от сложных эфиров, простые эфиры мало представлены в арсенале практически важных ароматизаторов. Среди них можно выделить лишь эфир 2-фенилэтанола с 3-метилбут-2-ен-1-олом (антер, 19) и ацетали (23, 24). Все три вещества обладают цветочными или цветочно-

Таблица 4.1

Ароматы сложных эфиров арилалифатических спиртов с алифатическими кислотами

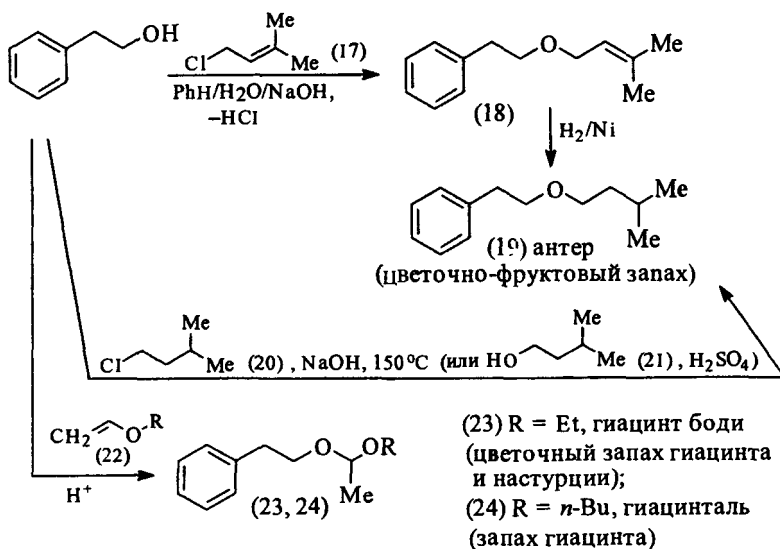
Номер соединения	Формула	Название	Запах
<i>Эфиры бензилового спирта и его производных</i>			
1	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}^{1-3}$	Бензилацетат	Фруктовый (с оттенком жасмина)
2	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}^{1-3}$	4-метоксифенил-метилацетат-	Фруктово-цветочный (с бальзамическим оттенком)
<i>Эфиры 1-фенилэтанола и его производных</i>			
3	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\overset{\text{Me}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{Ph}^{1-3}$	(1-фенилэтил)ацетат	Цветочный (гардении)
4	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\overset{\text{CCl}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{Ph}^{1-3}$	(1-фенил-2,2,2-трихлорэтил)-ацетат	Розы (с бальзамическим оттенком)
5	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}^{1,2}$	Бензилпропионат	Фруктовый (с жасминовым тоном)
6	$\text{Me}(\text{CH}_2)_{10}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}^2$	Бензилаурат (бензилдодеканоат)	Жирный
<i>Эфиры 2-фенилэтанола</i>			
7	$\text{HC}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	Фенилэтилформиат	Хризантемы и розы
8	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}^{1,2}$	Фенилэтилацетат	Фруктовый (с оттенком зелени)
9	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	Фенилэтилпропионат	Бергамота, абрикоса и сливы
10	$\text{Me}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	Фенилэтилбутират	Фруктовый
11	$\text{Me}_2\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	Фенилэтилизобутират	Фруктовый (с оттенком запаха розы)

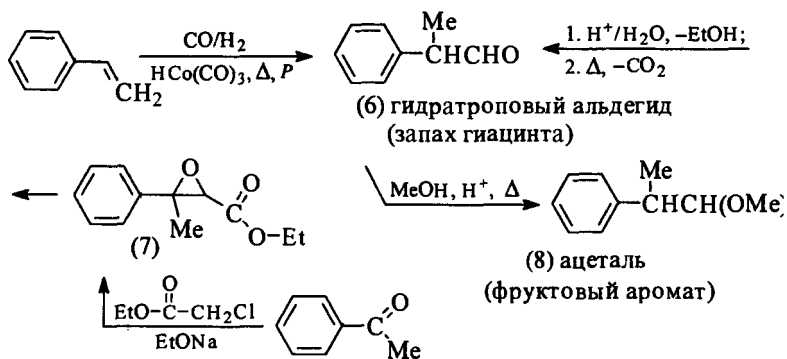
Таблица 4.1 (окончание)

Номер соединения	Формула	Название	Запах
12	$\text{Et}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}^1$ <p style="text-align: center;"><i>Эфиры коричневого спирта (3-фенилпроп-2-ен-1-ола)</i></p>	Фенилэтилэтилоксалат	Цветочно-фруктовый
13	$\text{Me}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}^{1,2}$	Циннамилацетат	Цветов и фруктов
14	$\text{Me}_2\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}^{1,2}$	Циннамилизобутират	Розы

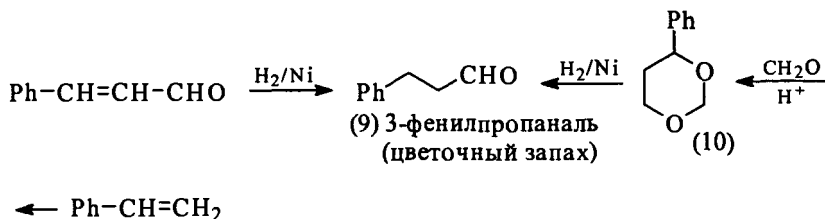
¹ Пищевой ароматизатор.² Парфюмерный компонент.³ Отдушка для мыла и других моющих средств.

фруктовыми запахами. Эфир (19) синтезируют конденсацией фенилэтилового спирта с различными этерифицирующими агентами (17, 20, 21). Ацетали (23, 24) получают реакцией присоединения 2-фенилэтанола к винилалкиловым эфирам (22):

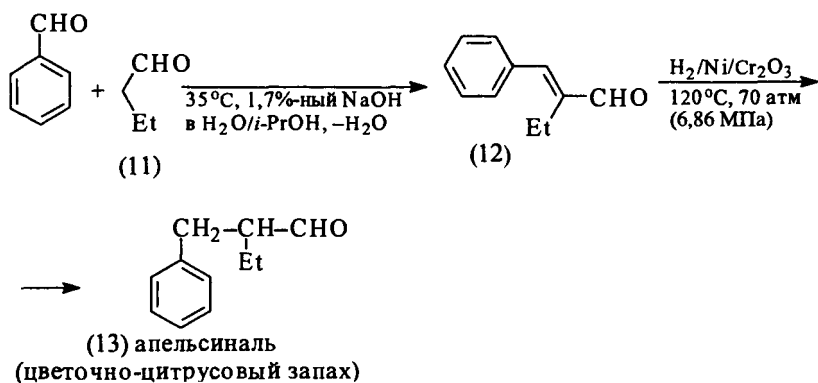




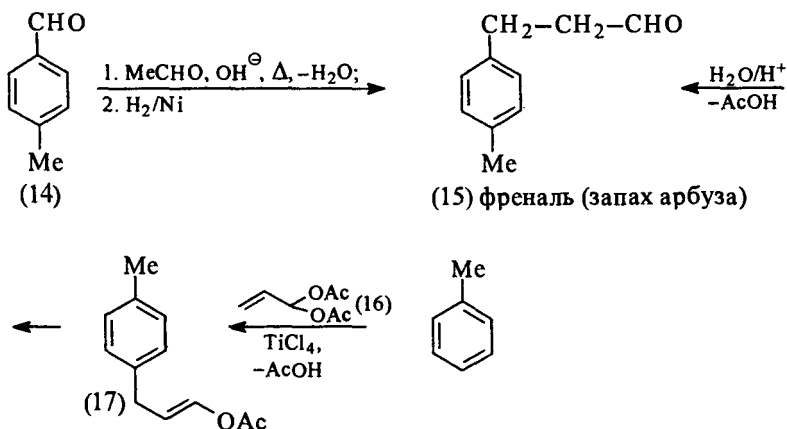
Гидрированием коричневого альдегида синтезируют изомерный альдегид (9). Этот душистый продукт (9) можно также получить реакцией Принса из стирола и формальдегида через 4-фенил-1,3-диоксан (10):



Введение в 3-фенилпропаналь по атому С-2 этильной группы придает соединению (13) цитрусовый тон с пряными оттенками, благодаря которому это производное получило название апельсиналь. Апельсиналь является хорошей отдушкой для мыл, моющих средств и изделий косметики. Синтез этого альдегида включает стадию конденсации бензальдегида с *n*-бутаналем (11) и стадии селективного гидрирования промежуточного бензилиденового производного (12):

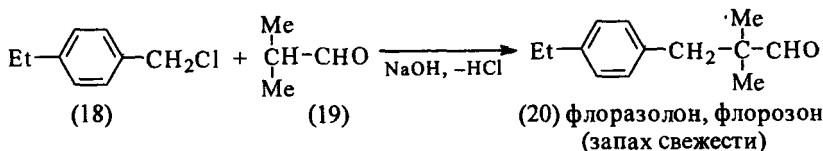


Другой гомолог 3-фенилпропаналя (9), образующийся при введении метильной группы в фенильное ядро (в положение С-4), вместо цветочного запаха своего предшественника приобретает запах свежей мякоти спелого арбуза (см. френаль, 15). Этот 3-арилзамещенный пропаналь (15) получают в промышленности следующим образом. Сначала 4-метилбензальдегид (14) конденсируют с этаналем по реакции кротонизации. Затем гидрируют образовавшийся промежуточный арилиден на никеле Ренея:



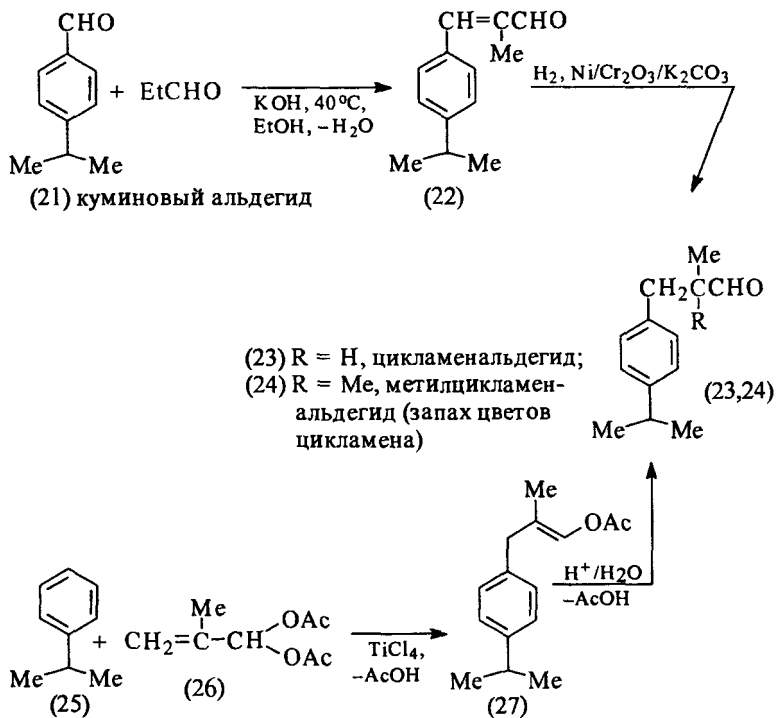
В ином подходе конденсируют толуол с О,О-диацетатом пропенала (16) в присутствии хлорида титана. Образующийся при этом моноацетат (17) затем гидролизуют, причем промежуточный виниольный фрагмент перегруппировывается в альдегидный.

Для синтеза флоразолон (20) используют конденсацию 4-этилбензилхлорида (18) с 2-метилпропаналем (19), которая катализируется щелочью, являющейся одновременно акцептором HCl (реакцию можно вести в условиях межфазного катализа):

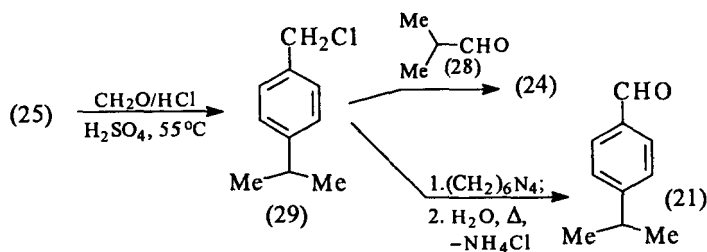


3-(4-Изопропилфенил)-2-метилпропаналь (цикломенальдегид, 23) и его 2-метильный гомолог (24) обладают запахом цветов цикламена и являются составной частью множества парфюмерных и косметических продуктов, а также отдушек для мыла. Альдегид (23) производят двумя методами. По одному из них сначала проводят альдольно-кратоновую конденсацию 4-изопропилбензальдегида (21) с пропаналем, получая арилпроизводное метакролеина (22). Это промежуточное соединение за-

тем подвергают селективному гидрированию по алифатической С—С связи. В другом случае цикламенальдегид синтезируют одnoreакторным (в одну технологичную стадию) алкилированием кумола (25) по Фриделю—Крафтсу О,О-диацетатом метакролеина (26) с последующим гидролизом промежуточного продукта (27) без его выделения:

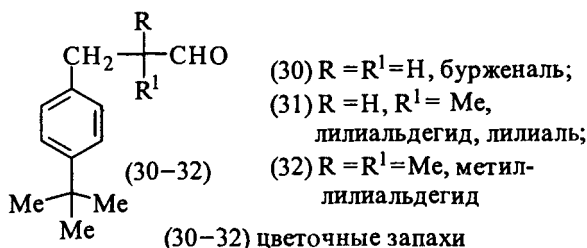


Гомологичный альдегид (24) синтезируют α-аралкилированием 2-метилпропаналя (28) 4-изопропилбензилхлоридом (29) в присутствии щёлочи (условия МФК):



para-Изомерный бензилхлорид (29) синтезируют хлорметилированием кумола (25) смесью формальдегида и HCl при слабом нагревании в присутствии катализатора — концентрированной H₂SO₄. При этом также образуются *орто*-изомер, ди(хлорметил)производное и другие побочные продукты. Отметим, что *para*-изомер (29) используется для синтеза альдегида (21) по реакции Соммле. Сначала действием уротропина в MeCO-OH получают промежуточную четвертичную соль, которую затем гидролизуют при 100 °C (с выделением CH₂O, NH₄Cl и NH₃) до альдегида (21).

Аналогично получают благовонные альдегиды (30–32), имеющие в *para*-положении фенильного ядра *трет*-бутильные заместители. Все эти синтетические вещества обладают свежим цветочным ароматом и используются в качестве компонентов парфюмерных композиций.



Лилиальдегид (31), кроме того, нашёл применения как отдушка для мыла и ароматизатор косметической продукции.

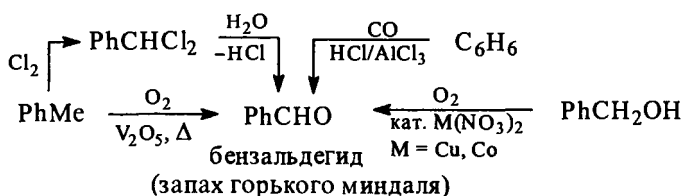
4.3.2. Арилпропенали. Коричный альдегид. Масло корицы. Жасминальдегид

Коричный альдегид (*транс*-3-фенилпропеналь, 1) и несколько 2-алкилзамещённых производных вошли в практику составления парфюмерных композиций (духов и одеколонов) и имеют ряд других областей применения. Так, коричный альдегид служит заменой самой древней на земле пряности — корицы, получаемой из коры дерева *Cinnamotum zeylanicum*. Эту пряность использовали в Египте 3700 лет назад. В библейском саду царя Соломона росли деревья, из коры которых готовили порошок для подмешивания в священные благовония с миррой. Коричный альдегид является главной пахучей составляющей корицы. Он имеет сильный пряный аромат корицы, сладковатый жгучий и вязущий вкус (*цис*-изомер обладает таким же запахом) и находит применение в пищевой промышленности, где его добавляют в кондитерские изделия (пряники, повидло), кетчупы, маринады, ликеры. Альдегид (1) используется также в качестве отдушки для мыла.

4.4. Ацилбензолы. Бензальдегид с запахом горького миндаля. Ацетофеноны с цветочными запахами

Арилацильный фрагмент входит в состав многих душистых веществ и поэтому его можно рассматривать как одну из важных одорифорных групп. Промышленность органического синтеза производит целый ряд подобных соединений, которые нашли применение главным образом в качестве отдушек для мыла, моющих средств, косметических изделий и фиксаторов запаха в парфюмерных композициях.

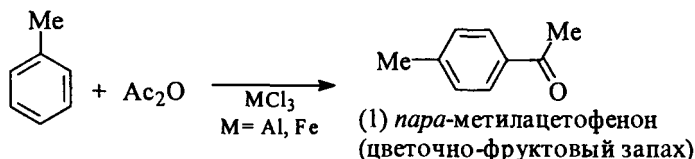
В качестве душистого вещества в пищевой и парфюмерной промышленности используется бензальдегид — природное соединение, содержащееся в некоторых растительных эфирных маслах (пачулиевом, неролиевом). Он обладает запахом горького миндаля, в семенах которого присутствует в значительной концентрации. В промышленности бензальдегид получают в основном из толуола либо прямым парофазным окислением над оксидами ванадия, хрома или молибдена (побочным продуктом является бензиловый спирт до 30%), либо через стадию жидкофазного радикального хлорирования до дихлорметилбензола с его последующим гидролизом. Хлорирование проводят с использованием 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила в качестве источника радикалов. Бензальдегид можно также синтезировать каталитическим парциальным окислением гидроксиметилбензола или формилированием бензола в присутствии каталитической системы $\text{CO}/\text{HCl}/\text{AlCl}_3$ (метод Гаттермана–Коха):



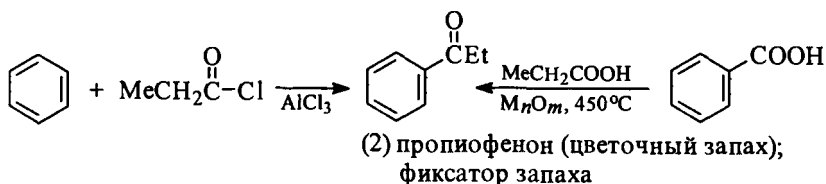
Ацетилбензол (ацетофенон, метилфенилкетон) обладает сильным запахом черемухи. Он не используется в качестве душистого вещества из-за снотворного действия. В то же время можно отметить, что ацетофенон является одним из семи основных компонентов бобровой струи — прекрасного фиксатора запахов (см. разд. 4.6.1.1).

Среди простейших арилалкилкетонов, нашедших применение в парфюмерии, выделяются изомерные ацетофеноны (1, 2), тональность цветочного запаха которых определяется местом метильного заместителя, находящегося либо в *пара*-положении (относительно ацильной группы)

бензольного кольца, либо в самой ацильной группе. 4-Метилацетофенон (1) получают действием ацетангидрида на толуол в присутствии катализаторов Льюиса:

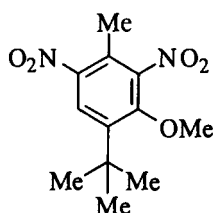


В парфюмерных композициях в качестве фиксатора запаха применяют пропиофенон (1-фенилпропан-1-он, 2), который и сам обладает цветочным ароматом. Его получают ацилированием бензола хлористым пропионилем или высокотемпературной конденсацией смеси двух кислот — бензойной и пропионовой, проводимой с использованием гетерогенных катализаторов (оксидов марганца, железа, титана):

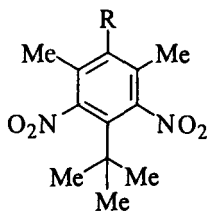


4.5. Нитропроизводные алкилбензолов с мускусным запахом

Введение двух или трёх нитрогрупп в бензольное ядро, обязательно содержащее *трет*-бутильный заместитель, и, кроме того, одну из следующих групп: метоксильную, ацетильную или нитрогруппу, генерирует мускусный запах. Таким ароматом, например, обладают пентазамещённые бензолы типа мускус-амбреа (1) и гексазамещённые бензолы типа мускус-кетона (2) и мускус-ксилола (3). Кроме придания приятного мускусного запаха эти вещества стабилизируют запахи других душистых компонентов и их добавляют в парфюмерные составы, мыла и продукты бытовой химии также и для фиксации запахов.



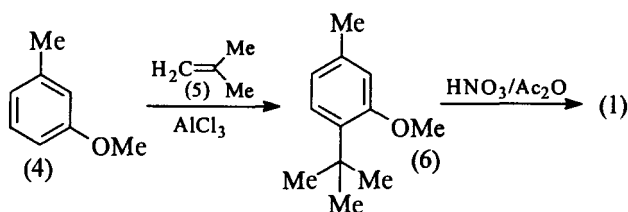
(1) мускус-амбрет
мускус амбровый



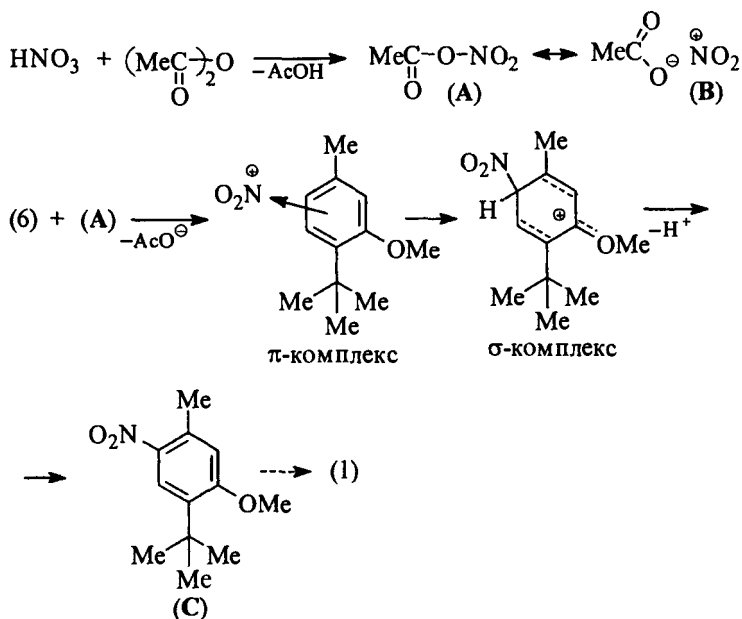
(2) R = Ac, мускус-кетон;
(2,3) (3) R = NO₂, мускус-ксилол

(1–3) вещества с мускусным запахом и фиксаторы запаха

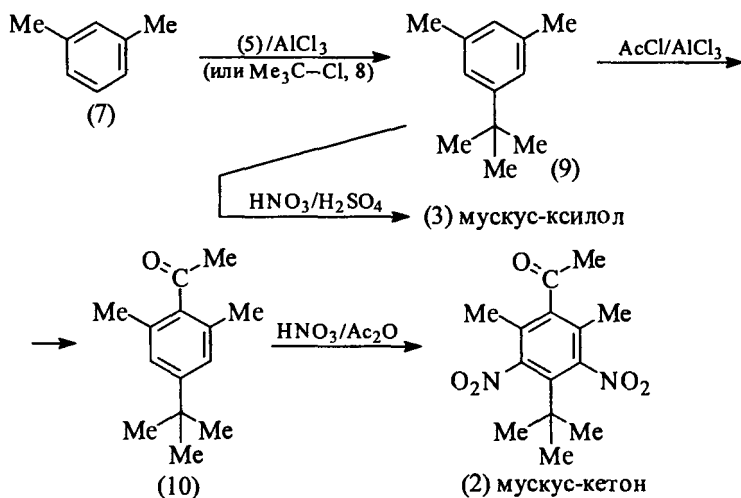
Промышленные синтезы искусственных мускусов (1–3) базируются на электрофильных реакциях алкилирования по Фриделю–Крафтсу 3-метокситолуола (4) или *мета*-ксилола (7) 2-метилпропеном (5) или 2-хлор-2-метилпропаном (8). В первом случае введение двух нитрогрупп в несимметрично замещённый тремя электронодонорными заместителями бензол (6) можно осуществить «мягким» апротонным нитрующим агентом — смесью дымящей азотной кислоты с уксусным ангидридом (ацетилнитратом, А, В) при охлаждении. В результате с хорошим выходом образуется динитропроизводное (мускус-амбрет, 1):



Нитрование идёт по следующей схеме. Ацетилнитрат (формы А, В) электрофильно атакует своим нитронийкатионным фрагментом наиболее доступное положение бензольного ядра соединения (6), образуя сначала π - а затем σ -комплексы. Последний затем теряет протон (его акцептором служит ацетил-анион) и превращается в мононитропродукт (С), который далее нитруется в динитросоединение (1):



Для получения мускус-ксилола (3) требуется введение трёх нитрогрупп, две из которых нужно внедрить в сильно стерически экранированные *трет*-бутильной группой *орто*-положения соединения (9). Поэтому в данном случае используют «жёсткий» нитрующий агент — обычную для нитрования бензольного ядра смесь азотной кислоты с серной. При этом исчерпывающее нитрование требует нагревания реакционной смеси.



При синтезе мускус-кетона (2) региоселективность ацилирования соединения (9) очевидно обеспечена стерическим контролем. Проблема же введения двух нитрогрупп в получаемый ацетофенон (10) оказывается уже не столь драматична, в сравнении с синтезом тринитропродукта (3), и нитрование до мускус-кетона (2) вновь, как и в случае нитрования соединения (6), осуществляют ацетилнитратом. Подчеркнём, что при нитровании нитрующими смесями процесс обычно ведут при низких температурах во избежание возможности взрывов.

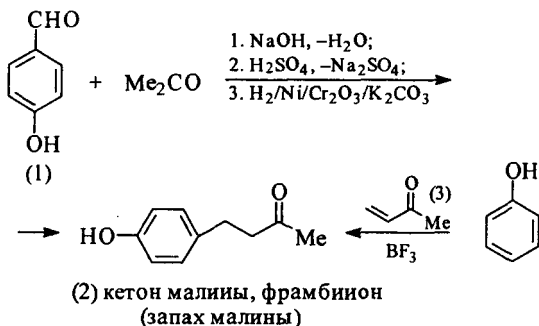
4.6. Синтез соединений фенольного ряда

Производные одно- и двухатомных фенолов составляют известную группу природных и синтетических душистых веществ, которые нашли применение в парфюмерной, косметической, пищевой и кормовой отраслях промышленности. Так, их широко используют для создания духов, парфюмерной воды, одеколонов, а также в качестве пищевых ароматизаторов и отдушек для большого круга продуктов бытовой химии и косметики.

4.6.1. Производные моногидроксibenзола

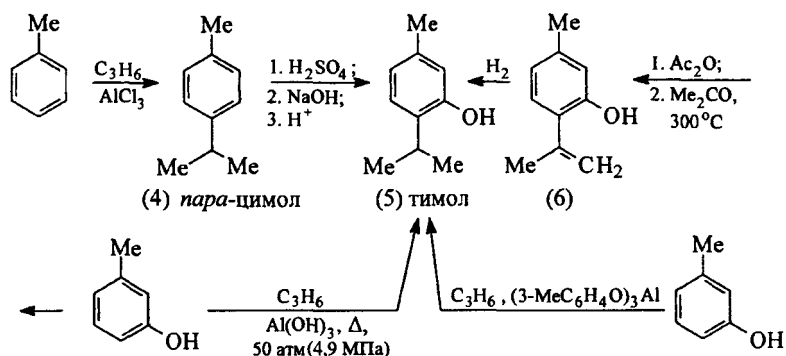
4.6.1.1. С-Алкилзамещённые фенолы. Кетон малины. Тимол. Масла тимольного хемотипа. Бобровая струя

В ряду одноатомных фенолов найдены соединения, обладающие запахом, приятность и устойчивость которого привела к их практическому использованию. Так, запах малины в косметических отдушках, парфюмерных и пищевых продуктах создается добавками 4-(4-гидроксифенил)бутан-2-она (2), называемого «кетон малины». Он присутствует в эфирном масле этой ягоды. В синтезе этого душистого вещества используют конденсацию 4-гидроксibenзальдегида (1) с ацетоном:

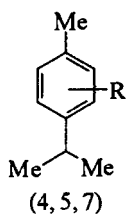


Кетон (2) можно также получать алкилированием фенола бут-1-ен-3-оном (3) или бутан-2-он-4-олом.

Тимол (2-изопропил-5-метилфенол, 5) содержится в виде эфира в семенах и листьях растений рода тимьяна (вид *Thymus vulgaris* L. или вид *Thymus serpyllum*, чабрец). Он обладает характерным запахом, выраженным антибактериальным действием и имеет малую токсичность, поэтому применяется как антисептик для полосканий рта и носоглотки и как отдушка в парфюмерных композициях, лосьонах, дезодорантах и мылах. Синтезируют тимол из *para*-цимола (4), он входит в состав CO_2 — экстракта петрушки кудрявой) сульфированием до сульфокислоты и её сплавлением со щёлочью. В альтернативных методах исходным веществом служит *meta*-крезол. Его нужно сначала *O*-ацилировать, а затем конденсировать с ацетоном при 300°C . Образуется замещённый стирол (6), который гидрируют до тимола (5). В случае прямого алкилирования используют пропилен и гидроксид алюминия [360°C , 50 атм (4,9 МПа)]. Кроме того, эффективно и прямое алкилирование *meta*-крезола при катализе его алюминиевыми солями.

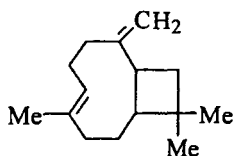


Такие фенолы, как тимол (5) и его изомер (7) в сумме с *para*-цимол (4) являются основными составляющими пряно-ароматического тимьянового масла. Его выделяют перегонкой с паром из растения в цветущей фазе.



- (4) R = H, *para*-цимол (до 28%);
 (5) R = 3-ОН, тимол (до 60%);
 (7) R = 2-ОН, карвакрол (до 10%)



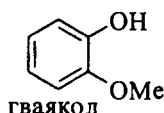
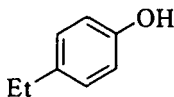
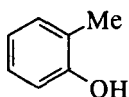


(9) кариофиллен
(до 10%)

На масле из тимьяна готовят одеколоны, растворы дезодорантов и отдушки для мыла. В ароматерапии им снимают боли ревматоидной этиологии, стимулируют кровообращение, повышают сниженное давление крови. Фенольная часть масла обеспечивает эффективное антибактериальное действие. Масло также эффективно при бронхите, простуде, гриппе и астме. Оно проявляет обезболивающие свойства при ревматизме, артритах, спазмах желудка, а также может применяться как антигельминтное средство.

Масло чабреца, выделяемое из растения *Thymus Serpyllum* (чабрец, богородская трава), а также масло чабера, относящееся к совсем другому роду (*Satureja hortensis* или *S. Mondana*), имеют аналогичные маслу тимьяна качественные составы по ароматическим соединениям и по применению в ароматерапии. Масло чабера, кроме того, улучшает работу сердца и общее кровообращение. Оно стимулирует нервную и иммунную системы.

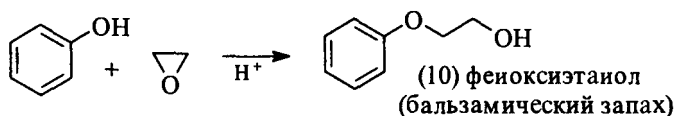
Хорошую душистую смесь, имеющую запах мускуса и к тому же важное свойство фиксатора запаха, получают спиртовой экстракцией желез речных бобров. Эту смесь называют *бобровой струей*. В ней идентифицировано более 100 компонентов, основными из которых являются (кроме упомянутых ранее борнеола, бензилового спирта и ацетофенона) *орто*-метилфенол, 4-этилфенол, 2-метоксифенол (гваякол) и бензойная кислота.



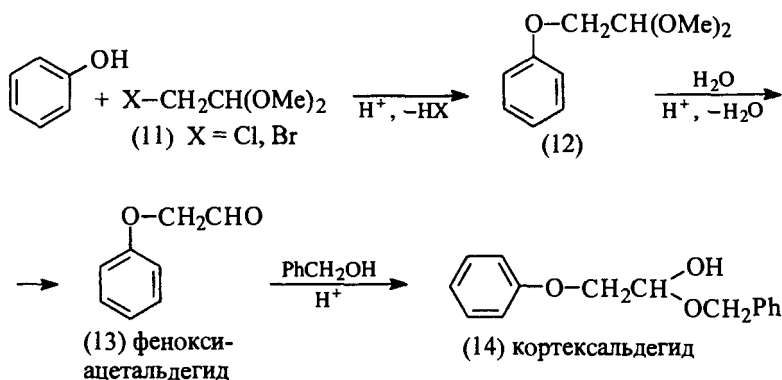
4.6.1.2. Простые эфиры фенольного ряда. *транс*-Анетол с запахом аниса. Масла с хемотипом анетол и метилхавикола. Дифенилоксид с запахом герани

Эфир фенола и этиленгликоля (10) кроме бальзамического запаха обладает свойствами подавлять жизнедеятельность патогенных мик-

робов. Его применяют не только в парфюмерных составах, но и как отдушку и консервант в косметических средствах, предназначенных, например, для укрепления волос. Эфир (10) получают О-алкилированием фенола этиленоксидом (окисью этилена) в кислой среде:

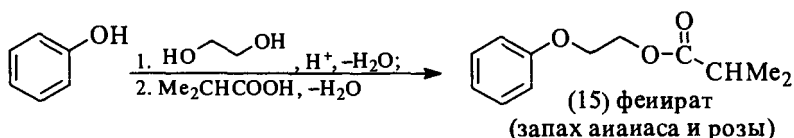


Феноксиацетальдегид (13) и его полуацеталь (14) придают парфюмерным составам аромат свежести и зелени. Их получают О-алкилированием фенола галогенпроизводными диметилацетала (11). В продукте (12) затем снимают гидролитически защиту альдегидной группы, а феноксиацетальдегид (13) превращают, при необходимости, в полуацеталь (14) действием бензильного спирта в кислой среде:



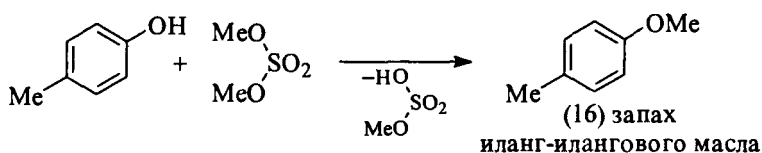
(13, 14) вещества с запахом зелени и свежести

В мыла и другие моющие средства для придания им запаха ананаса с тонами аромата розы вводят 2-феноксиэтилизобутират (15). Эту отдушку производят двумя последовательными реакциями этерификации, исходя из фенола:

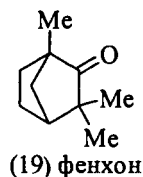
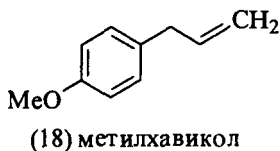
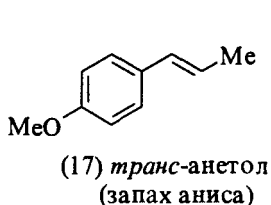


Многие природные масла содержат душистые простые эфиры фенольного ряда. Ниже рассмотрены составы и направления использования некоторых эфирных масел и их основных компонентов.

В иланг-иланговом эфирном масле присутствует метиловый эфир пара-крезола (16), служащий прекрасной отдушкой для многих сортов мыла и как компонент парфюмерных смесей. Его производят О-метилением крезола диметилсульфатом:



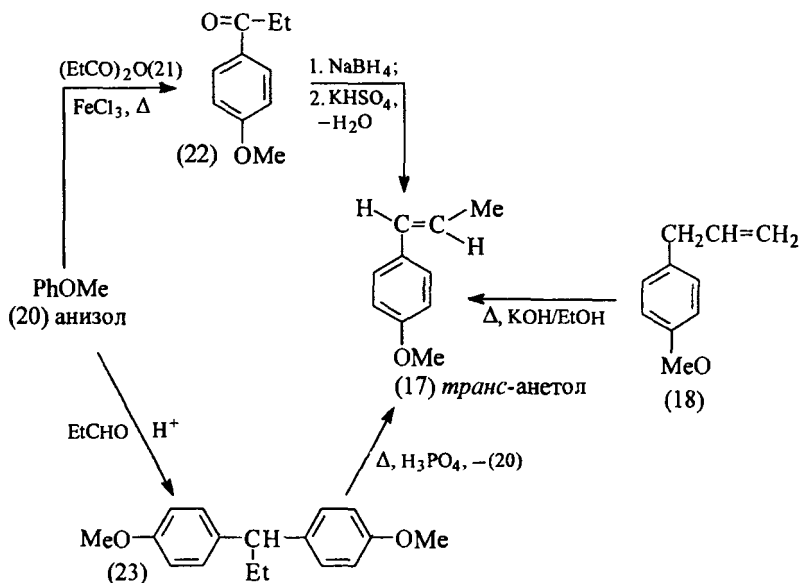
В анисовом масле, выделяемом из семян зонтичного однолетнего растения *Pimpinella anisum* L., а также в бадьяновом масле (масле звездчатого аниса, выделяемом из древесного растения бадьяна — *Illicium verum* H., культивируемого во Вьетнаме и Китае), содержится от 86 до 95% *транс*-анетол (17), имеющего запах аниса и сладкий вкус. Семена аниса и бадьяна издавна использовали в качестве душистой пряности в мясных и сладких блюдах, а также для приготовления в европейских странах Средиземноморья душистых ликеров со специфическим вкусом. Анисовое масло применяют в качестве отдушки в зубной пасте, туалетной воде и косметических изделиях, а также в пищевых продуктах. В рамках ароматерапии анисовое масло показано при простудных заболеваниях, гриппе и бронхите. Оно обладает мочегонным действием, используется в лечении гепатитов, желчно- и мочекаменных болезней.



Фенхельные масла на 80% могут состоять из анетол (17). Масло «выгоняют» из семян лечебной травы фенхеля (*Foeniculum dulce*). Из сопутствующих компонентов (18) и (19) (их содержание в масле достигает соответственно 15 и 22%) фенхон при его повышенном содержании придает горький вкус маслу, которое используют в основном как ароматическую добавку в пищевые продукты. Оно проявляет мочегонное и успокаивающее ароматерапевтические действия. В курсах ароматерапии известно его позитивное применение при пищеварительных диском-

фортах (несварениях, рвоте, запорах). Масло является также спазмолитиком, снижает артериальное кровяное давление и улучшает сон.

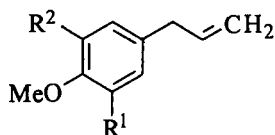
Индивидуальный природный и синтетический *транс*-изомерный 1-(4-метоксифенил)пропен (анетол, 17) применяется в качестве душистой пищевой добавки (например, для ароматизации спиртных напитков), а также в косметических и гигиенических (например, в зубных пастах и эликсирах) средствах. Его производят в мире в количестве 2 тыс. т в год. *цис*-Изомер анетола неприятно пахнет и обладает жгучим вкусом в отличие от *транс*-изомера. Помимо выделения из анисового или фенхелевого масел, *транс*-анетол производят синтетически из анизола (20). Анизол ацилируют агентом (21) при 110 °С ацетоном в присутствии катализаторов Льюиса с получением этиларилкетона (22), который затем восстанавливают боргидридом натрия или гидрируют при 100 °С водородом (100 атм) над никелем Ренея до соответствующего спирта. Завершающей стадией является отщепление молекулы воды под действием кислого сульфата калия, что приводит к образованию *транс*-изомерного анетола:



Ацетофенон (22) можно превратить в анетол в одну стадию — восстановлением изопропиловым спиртом с одновременной дегидратацией при высоких температурах в присутствии изопропилата алюминия (200 °С) или над оксидом алюминия (250–300 °С). Его также получают щелочной изомеризацией 1-метокси-4-аллилбензола (18). Часть от общего объема производства синтезируют разложением 1,1-бис-(4-мето-

ксифенил)пропана (23), которое осуществляется при его нагревании в среде фосфорной кислоты.

Масло базилика (*Ocimum basilicum* L.) с Коморских островов имеет ароматический хемотип и на 70–87% состоит из метилхавикола (18), являющегося изомером анетолы по положению двойной связи в боковой цепи. Этот вид масла нашел применение в терапии ароматическими маслами и считается эффективным средством устранения головной боли и мигрени. В маслах полыни (*Artemisia dracuncululus* L.), называемой тархуном или эстрагоном, основным компонентом также является метилхавикол (18), кроме него в масле присутствуют два производных двухатомно-го фенола (24, 25) и монотерпен (26).

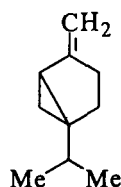


(18, 24, 25)

(18) $R^1 = R^2 = \text{H}$, метилхавикол (до 60 %);

(24) $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$, метилэвгенол (25 %);

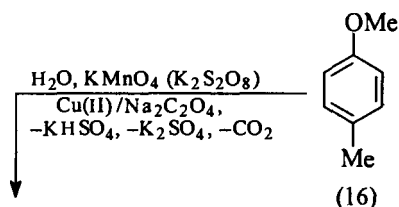
(25) $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, элимицин (20 %)

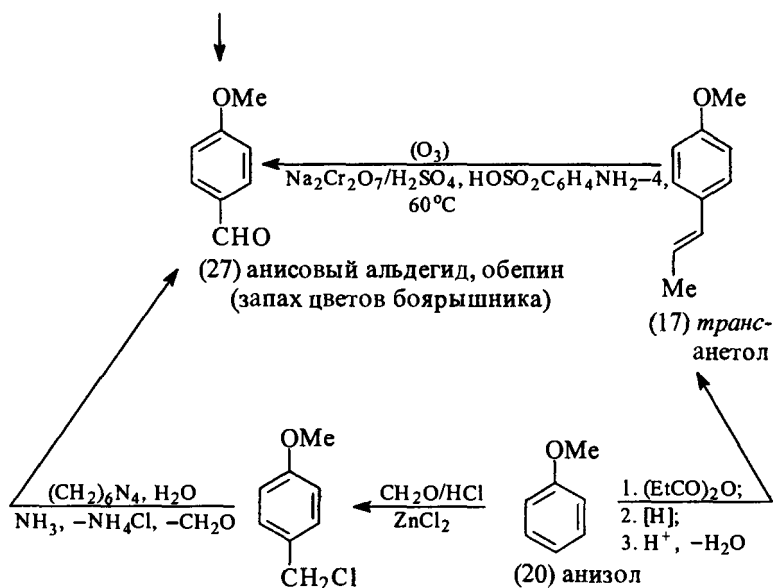


(26) сабинен
(до 35 %)

Свежие пряные ароматы масел эстрагона имеют анисовый оттенок и используются главным образом в качестве ароматизаторов пищевых продуктов и в парфюмерных составах. Известно применение этого масла в ароматерапии для обезболивания при ревматизме. Оно обладает, кроме того, антибактериальным действием.

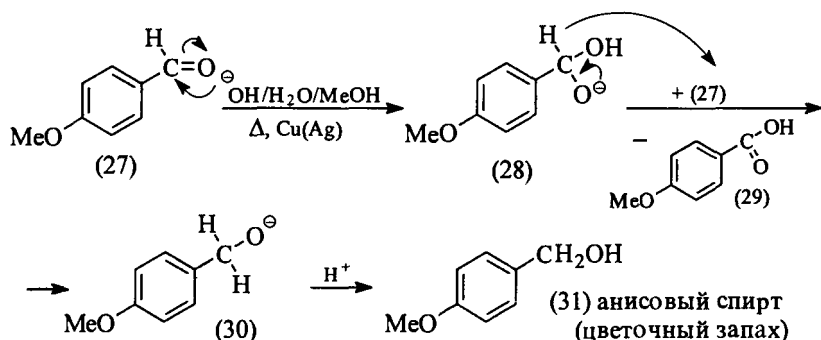
4-Метоксибензальдегид (анисовый альдегид, 27), применяемый в качестве душистой пищевой добавки и компонента душистых композиций, синтезируют окислением метилового эфира 4-метилфенола (16) перманганатом или пероксидисульфатом калия в присутствии солей меди (II) и оксалата натрия:





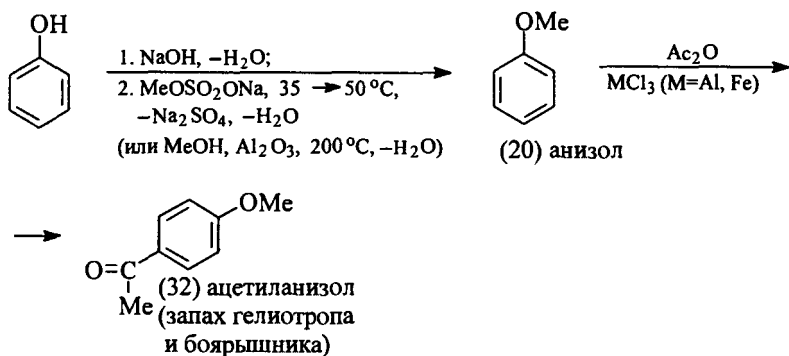
Его также получают из анизола (20), который сначала превращают в *транс*-анетол (17), а последний затем подвергают деструктивному окислению озоном или хромовой смесью в кислой среде (серная и сульфаниловая кислоты). Разработаны способы электрохимического окисления соединений (16 и 17) в обепин (27). Обепин (27) можно также синтезировать хлорметилированием анизола (20) до его *para*-хлорметил-производного с последующим превращением CH_2Cl -группы в альдегидную действием уротропина (метод Соммле). Существует, наконец, ещё один промышленный путь синтеза, основанный на формилировании фенола реакцией Раймера—Тимана. Фенол сначала переводят в фенолят натрия, а затем совместным воздействием на фенолят хлороформа со щёлочью при 62°C вводят CHO -группу в бензольное ядро. После отделения с паром *орто*-гидроксибензальдегида (предварительно феноляты подкисляют серной кислотой до $\text{pH}=1-2$) *para*-изомер *O*-метилируют диметилсульфатом в присутствии NaOH .

Обепин (27) превращают в душистый метиловый эфир 4-гидроксиметилфенола (31), который содержится в стручках ванили и семенах аниса. Его получают окислительно-восстановительным диспропорционированием обепина по реакции Канницаро. Реакция протекает в присутствии водно-спиртового раствора щёлочи и каталитических количеств металлов (медь, серебро, никель). Выход спирта (31) можно увеличить, если проводить процесс в восстановительных условиях — в присутствии формальдегида, который служит дополнительным источником водорода:



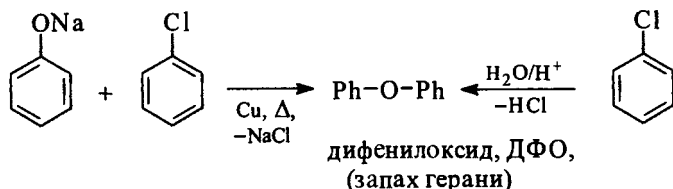
Процесс управляется гидроксид-анионом OH^- , который нуклеофильно присоединяется к альдегидному углероду с образованием аниона (28). От последнего отщепляется гидрид-ион H^- , переносимый на другую молекулу альдегида. Анион (28) при этом превращается в кислоту (29), а акцептор гидрид-иона — новая молекула альдегида (27) трансформируется в анион (30). Этот О-анион затем атакуется протоном, давая целевой спирт (31).

4-Ацетилпроизводное метоксибензола (ацетиланизол, *para*-метокси-ацетофенон, 32) обладает цветочным запахом. Его получают метилированием фенола с последующим ацетилированием анизол (20) уксусным ангидридом в присутствии хлоридов алюминия или железа:

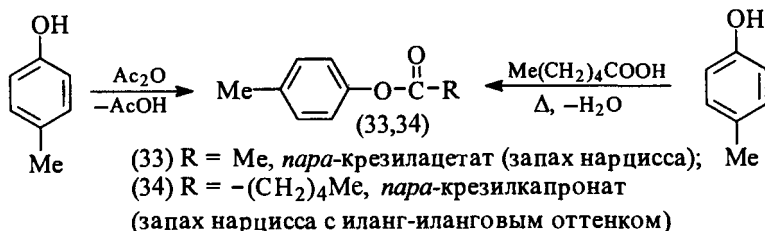


Дифенилоксид (ДФО) в малых концентрациях обладает запахом гериани. Он используется как отдушка в производстве мыла и синтетических моющих средств. К тому же он является стабильным высокотемпературным теплоносителем в процессах теплопередачи (73,5% в смеси с дифенилом под названием даутерм А или в смеси с нафталином — даутерм В). Его производят постепенным нагреванием ($110 \rightarrow 200^\circ\text{C}$) смеси

фенолята натрия или калия с хлорбензолом в присутствии порошка меди или сульфата меди. В производстве фенола гидролизом хлорбензола также образуется (в качестве побочного продукта) значительное количество ДФО. При воздействии высокой температуры в присутствии оксидантной среды в паровой фазе фенол дегидрируется и превращается в дифенилоксид с выходами, которые удовлетворяют требованиям промышленной реализации этого пути.



Этерификацией 4-метилфенола уксусным ангидридом или гексановой (капроновой) кислотой получают душистые сложные эфиры (33, 34), нашедшие применение в парфюмерных составах:



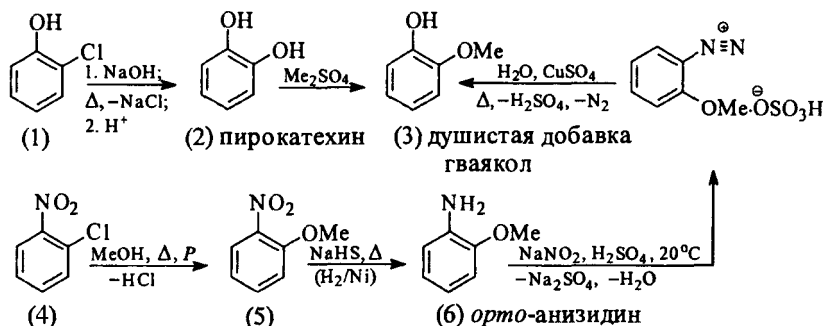
4.6.2. Производные 1,2-дигидроксibenзола. Гваякол.

Эвгенолы с гвоздичным запахом. Масла

эвгенольного хемотипа (из гвоздики, базилика и пименты). Ванилин

2-Метоксифенол (гваякол, 3) обладает своеобразным (фенольным) запахом и его применяют в ограниченных масштабах в качестве отдушки в парфюмерии, а также как душистую пищевую добавку. В промышленности гваякол получают из 2-хлорфенола (1), который сплавлением со щёлочью переводят в пирокатехин (2), а последний О-метилируют моно- и диметилсульфатом или метанолом. В случае метанола алкилирование проводят при 300 °С в присутствии катализаторов (Al_2O_3). Некоторое количество пирокатехина выделяют из продуктов коксования древесины хвойных пород.

В другом методе получения гваякола исходят из 2-нитрохлорбензола (4), в котором сначала атом хлора нуклеофильно замещают метоксильной группой. Последующим восстановлением производного (5) гидросульфидом натрия при нагревании (135 °С) или водородом на скелетном никелевом катализаторе получают анизидин (6). Его диазотируют, а diazonиевую группу нуклеофильно замещают на гидроксильную в присутствии катализатора — сульфата меди:

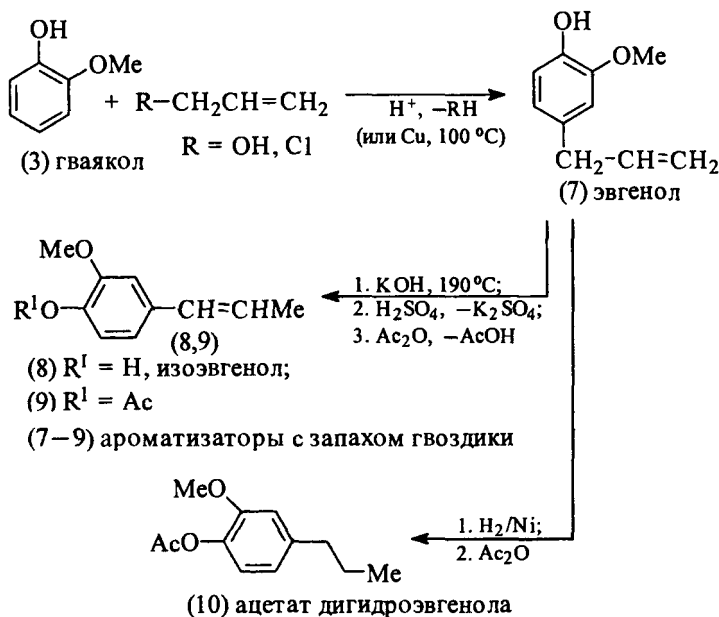


4-Пропенилпроизводные дифенолов — эвгенол (7), изоэвгенол (8) и его ацетат (9) обладают ароматом гвоздики и широко используются в парфюмерии, а также в качестве отдушек табака, мыла и косметических изделий. Они применяются также как пищевые ароматизаторы в маринадах, рыбных и мясных блюдах, твороге, компотах, спиртных напитках. Душистые вещества (7, 8) входят в состав многих эфирных масел — гвоздичного (в нём концентрация эвгенола доходит до 85%), иланг-илангового и др. Из листьев и соцветий базилика эвгенольного выделяют приятно пахнущее гвоздичкой масло, которое на 80% состоит из эвгенола. Это эфирное масло употребляют в парфюмерных изделиях, а также косметических кремах для смягчения кожи и улучшения её белкового обмена.

В промышленности душистые вещества (7–9) получают из 2-метоксифенола (гваякола, 3). При его алкилировании 3-гидрокси- или 3-хлорпропеном получают его 4-аллильное производное (7). В случае аллилового спирта применяют кислотные катализаторы. При использовании аллилхлорида процесс ведут на металлической меди. Эвгенол затем отделяют от изомерных алкилатов кристаллизацией (от 6-аллилпроизводного) с карбонатом калия, а затем ректификацией под вакуумом (от 5-изомера). Эвгенол можно также синтезировать из гваякола его *O*-аллилизацией (CuCl/HCl) с последующей $\text{O} \rightarrow \text{C}$ перегруппировкой аллильного заместителя по Кляйзену в присутствии BF_3 .

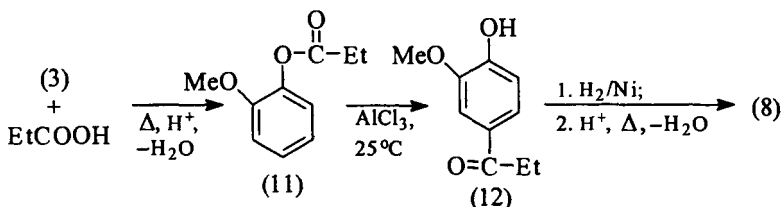
Изомеризацию эвгенола (7) в изоэвгенол (8) осуществляют нагреванием в присутствии водного (50%-ного) раствора щёлочи. При этом образуются смеси *транс*- и *цис*-изоэвгенолов в соотношении от 15 : 5 до 5 : 1. Оба изомера (7, 8) имеют запах гвоздики, но у эвгенола (7) он сильный, а у изоэвгенола (8) ослабленный. Зато у последнего появляется вы-

раженный мускатный аромат (изоэвгенол входит в состав пряности мускатного ореха, получаемой из плодов дерева *Myristica fragrans*):

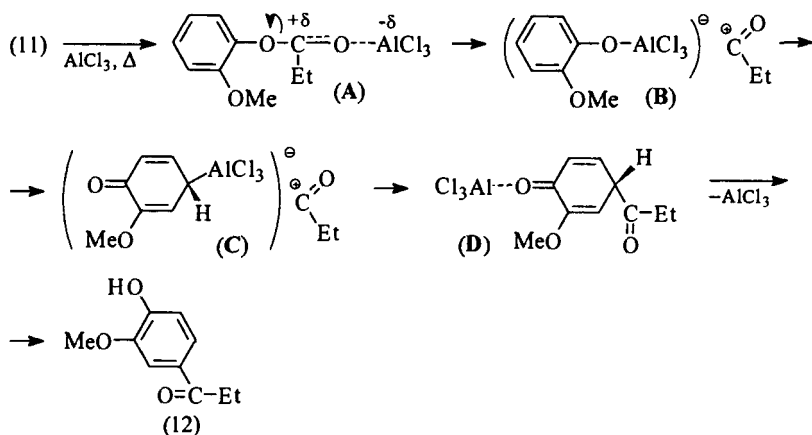


Гидрированием эвгенола (7) и последующим ацилированием промежуточного арилпропана получают ещё одно душистое вещество (10), полезное в составе разнообразных отдушек, придающих аромат гвоздики.

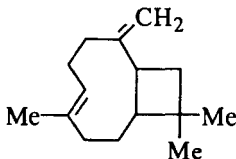
Известен способ синтеза изоэвгенола (8), включающий O→C изомеризацию пропионата гваякола (11) в кетон (12), катализируемую хлоридом аммония (перегруппировка Фриса):



Эту перегруппировку в *para*-положение проводят без нагревания (при повышенных температурах ацильная группа атакует внутримолекулярно *орто*-атом углерода через четырёхчленное промежуточное состояние). Возможный механизм перегруппировки Фриса включает образование комплекса (A), переходящего в тесные ионные пары (B и C). Затем следует внутри- или межмолекулярный перенос ацильной группы с формированием хиноидной структуры (D). В последней происходит протонотропный сдвиг, что приводит к фенолу (12):



В качестве отдушек для мыла используются также метиловый и бензиловый эфиры изовэгнола. Гвоздичное масло из цветочных почек дерева *Eugenia caryophyllata* включает многие десятки веществ, из которых львиную долю по массе занимают эвгенол (до 85%), его ацетат (до 12%) и присутствующий также в количестве до 9% кариофиллен (13), что придаёт маслу пряный запах и жгучий вкус.



(13) кариофиллен

Гвоздичное масло получают в результате длительной (в течение двух суток) перегонки с водяным паром с выходом до 12% в расчёте на массу исходных высушенных на солнце бутонов. Масло, получаемое из листьев, менее ценно и расходуется главным образом в производствах туалетного мыла и продуктов бытовой химии (как отдушка), а также для выделения эвгенола.

Душистые цветочные почки гвоздики издавна использовали в Индии, Вьетнаме, Китае и на Тибете в лечебном деле и как ароматическую пищевую добавку. В Европе впервые лечебное действие гвоздики описано в I в. в трудах Плиния старшего.

В курсах ароматерапии гвоздичное масло из цветочных почек рекомендуется для обезболивания при ревматитах и артритах. Им лечат бронхиты, простуды и даже туберкулёз. Оно укрепляет защитную систему организма, снимает умственную усталость, активизирует память, замедляет старение организма. Масло гвоздики – прекрасное практическое

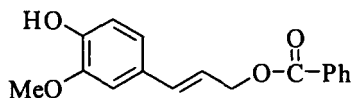
средство от инфекционных заболеваний. Оно улучшает пищеварение и помогает при пищевых отравлениях, вздутии живота, диарее.

Масло эвгенольного базилика (из *Ocimum gratissimum* L.) в ароматерапии используют для тех же целей, что и гвоздичное масло. В этой разновидности эфирного масла содержится до 85% эвгенола (7).

В пиментовом масле, производимом из плодов *Pimenta dioica*, на эвгенол (7) и его О-метиловый эфир (метилэвгенол) приходится более 90% массы (при их соотношении соответственно 8:1). Известная многие века пряность — ямайский душистый перец или английский перец, — это незрелые плоды пименты. Масло из этих плодов имеет острый вкус и пряный гвоздично-перечный аромат и используется в виде пищевых приправ в алкогольных напитках, а также в парфюмерных композициях. В ароматерапии оно обладает успокаивающим и антидепрессантным эффектами, снимает ревматические и мышечные боли. Его антибактериальное действие (благодаря эвгенолу) защищает дыхательные и пищеводные пути от бактериозов. Масло из листьев также обогащено эвгенолами (до 90%).

Коричное масло, отогнанное с паром из листьев дерева *Cinnamomum zeilanicum*, содержит главным образом (до 83%) эвгенол, а коричный альдегид становится в сравнении с составом масла из коры (см. разд. 4.3.2) минорным компонентом. Оба масла применяют и в косметике, и в парфюмерии, а масло из листьев служит природным сырьем (стоимостью 4–5 тыс. долларов за 1 т) для выделения чистого эвгенола (7). В ароматерапии эта разновидность коричневого масла применяется с той же целью, что и масло из коры.

В некоторых смолах и бальзамах (например, в бензойной смоле) содержится конифериловый спирт (главным образом в виде эфира, 14).

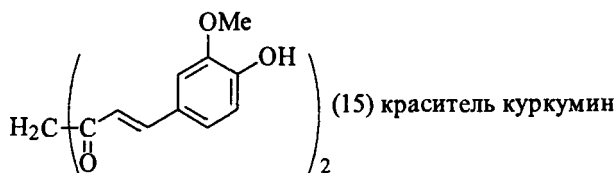


(14) бензоат кониферилового спирта

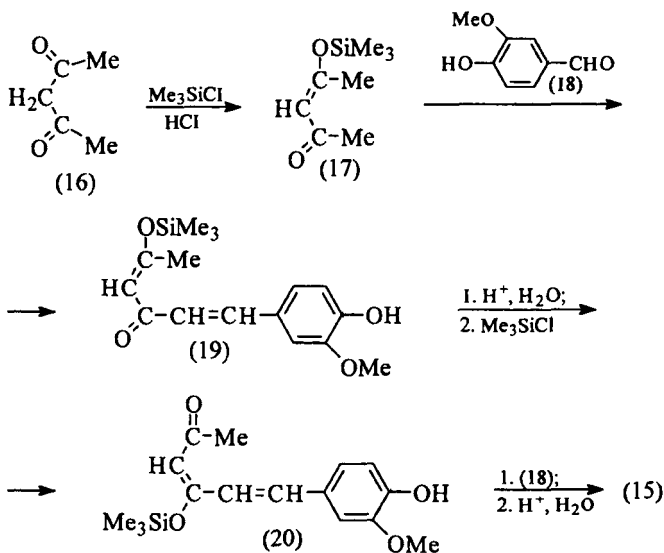
По строению он близок к изоэвгенолу (8). Росный ладан или бензойная смола приятно пахнет бальзамом с оттенками пряности и ванили. Ее получают подсочкой деревьев рода *Styrax* (*Styrax benzoin* или *tonkinensis*), которые культивируют во Вьетнаме и соседних странах. Из смолысырца получают резиноид, применяемый и в косметике (кремы для кожи, лица, и рук), и в медицине (как антисептик), и в парфюмерии (фиксатор запаха и душистый компонент для духов, одеколонов и туалетной воды), и в ароматерапии (ингаляция при лечении простуды и бронхитов), и в пищевых продуктах (ароматизатор теста, напитков, жевательной резинки). Для этого смолу экстрагируют тёплым спиртом, нераство-

римый остаток отбрасывают, а из спиртового экстракта отгоняют растворитель. Самый ценный сиамский ладан состоит в основном (на 75%) из эфира бензойной кислоты с кониферилловым спиртом. В нём имеется также свободная бензойная кислота (до 12%) и ванилин (до 1,5%).

Натуральный жёлтый краситель и душистое вещество с запахом имбиря куркумин (15) имеет строение β -дикетона, сопряжённого с двумя *para*-гидроксистирильными фрагментами.



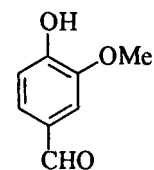
Его выделяют спиртовой экстракцией корневищ травянистых растений семейства имбирных *Zingiber longum* (родина – Индокитай). Это вещество применяют для придания имбирного запаха ликёроводочным и кондитерским изделиям, пищевым концентратам, а также для их подкрашивания в жёлтые цвета. Синтетически куркумин можно получить из ванилина (18) и пентандиона-2,4 (16) через енольные формы (17–19):



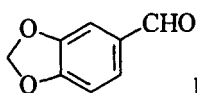
Экзотический восточный аромат духов-хитов типа Shalimar, выпущенных в 1925 г. и остающихся время от времени модными и поныне, в значительной степени определяется ванильной нотой благодаря

введению в его рецептуру синтетического ванилина (18). Ванилин (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид) и его этоксигомолог ванилаль (27) обладают приятным ванильным запахом, благодаря чему они широко используются в качестве пищевых ароматизаторов и усилителей вкуса в хлебобулочных (сухари, сдобное тесто) и кондитерских изделиях (мороженое, шоколад, сырки, торты), компотах, ликёрных напитках. В качестве душистого компонента ванилин и ванилаль применяют в парфюмерных средствах и мылах. Интересно, что запах ванилина может помочь расслабиться пациентам при обследованиях в клинике, так как, по-видимому, напоминает о спокойной домашней атмосфере, сопровождающей выпечку пирогов или печенья с ванилью в предпраздничные дни.

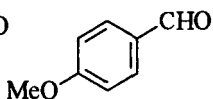
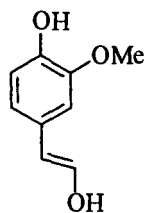
В плодах лианы *Vanilla planifolia*, паразитирующей на какао, ванилин содержится в виде глюкозидов (до 3%), не имеющих запаха. При ферментации из стручков (исп. *vainilla* – стручок) постепенно высвобождается душистый ванилин и стручки (палочки) становятся коммерческой пряностью. В ароматический букет этой пряности вносят вклад и другие альдегиды – гелиотропин (пиперональ) и анисовый альдегид. Считают, что в старых коньяках появляется ванильная нота аромата, так как при длительной выдержке в дубовых бочках часть древесного каниферилового спирта окисляется до ванилина.



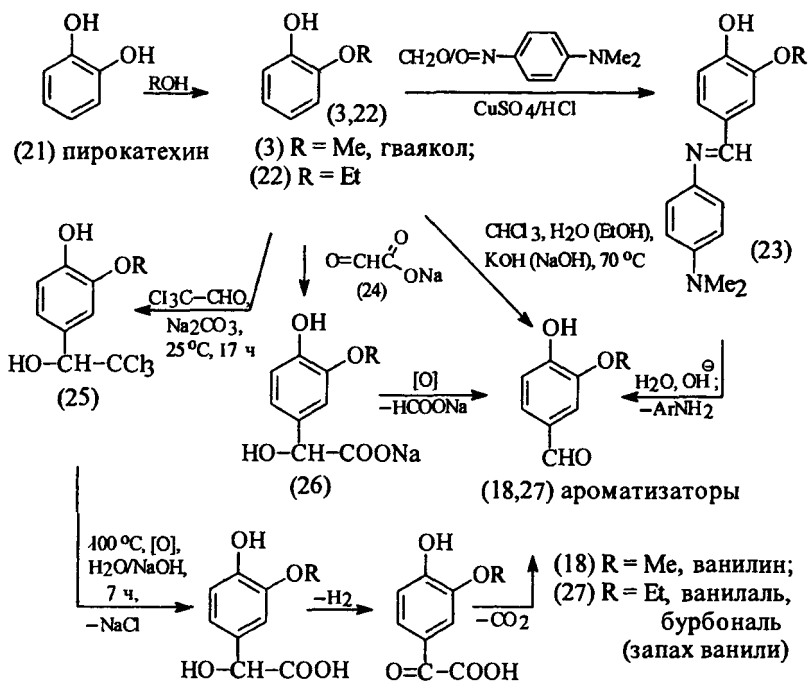
(18) ванилин



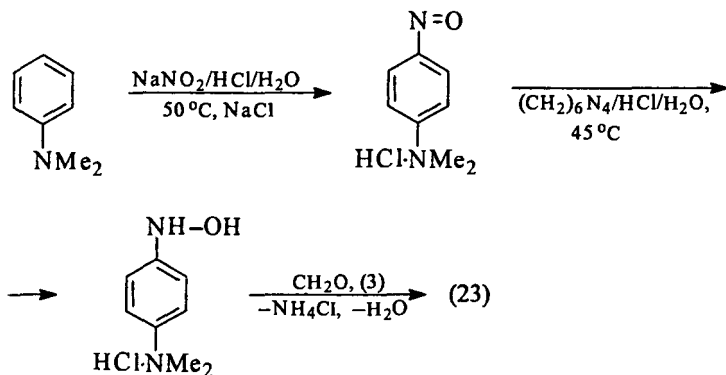
пиперональ

анисовый альдегид
(обепин)канифериловый
спирт

В промышленных синтезах ароматизаторы (18, 27) получают из пирокатехина (21) и гваяколов (3, 22). Так, при действии на моноэфиры (3, 22) смесью уротропина (источник формальдегида) и пара-нитрозодиметиланилина образуются имины (23), которые затем легко гидролизуют до целевых альдегидов (18, 27) (нитрозный метод):



Нитрозодиметиланилин получают нитрозированием N,N-диметиланилина:

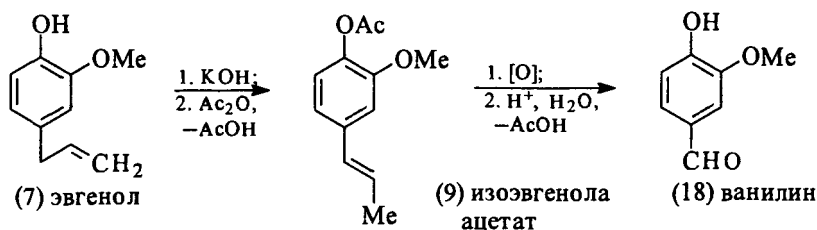


При взаимодействии формальдегида с нитрозоанилином происходит восстановление нитрозной группы с образованием арилгидроксилами-

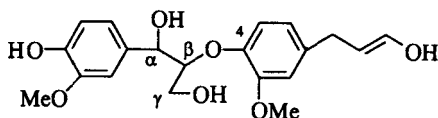
на, который далее конденсируется с промежуточным формилгваяколом, превращаясь в имин (23).

В другом подходе (глиоксиловый метод) моноалкоксифенолы (3, 22) конденсируют в щелочной среде с 2-оксоацетатом (24), что приводит к 2-арил-2-гидроксиацетату натрия (26). Эту соль (26) далее подвергают окислительному расщеплению либо воздухом, либо 3-нитрофенилсульфонатом натрия. По третьему (прямому) методу эфиры (3, 22) формилируют в условиях реакции Раймера—Тимана (система CHCl_3/KOH). Образующиеся побочные *орто*-гидроксibenзальдегиды отгоняют с водяным паром, а целевые *пара*-изомеры (18, 27) очищают кристаллизацией. Разработан также менее эффективный переход от гваякола (3) к ванилину (18) через соединение (25) — продукт его электрофильной конденсации с трихлорэтаналем (хлоральный способ). После стадии каскадного окислительного гидролиза (продувка воздухом), проводимого в присутствии *мета*-нитробензолсульфоната и щёлочи с выходом до 50%, образуется конечный продукт (18).

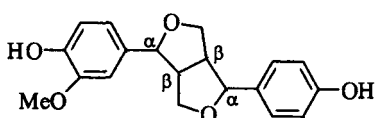
Следует выделить также ещё два самостоятельных технических метода производства ванилина. По одному из них эвгенол (7) изомеризуют действием щёлочи и изоэвгенол О-ацилируют с получением ацетата изоэвгенола (9). Этот эфир затем подвергают окислительному расщеплению по пропенильному радикалу с последующим снятием ацильной защиты:



При производстве ванилина по другому методу в качестве исходного сырья используют древесные лигнины. Ванилин получают гидролизом лигнинов — отходов производства целлюлозы, гидролизного спирта и дрожжей из древесины. Лигнины находятся в растениях в связанном с целлюлозой, гемицеллюлозой и пентозанами виде. Они являются полимерами, содержащими тризамещённые бензольные ядра, часть которых при гидролитической деполимеризации превращается в олигомеры и димеры гваяцильного типа (например, 28, 29), которые затем расщепляются с образованием ванилина.

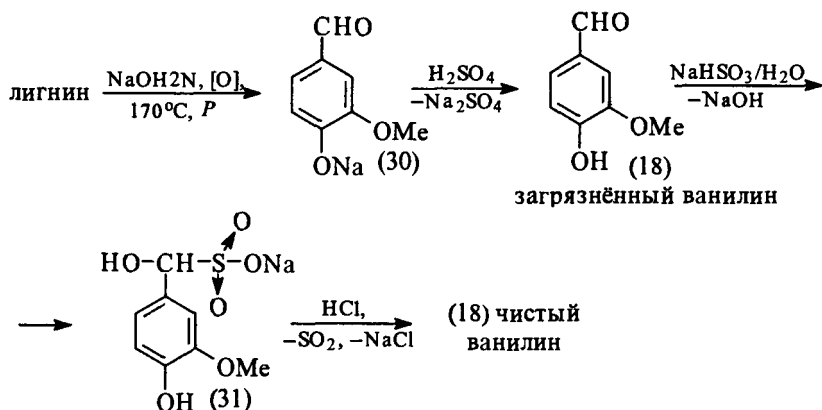


(28) β-O-4-диглигнol



(29) β,β'-диглигнol

Щелочной гидролиз лигнинов проводят под давлением при 170 °С в присутствии мягкого (для формирования альдегидной группы) окислителя, например, оксидов меди или марганца. Раствор ванилата натрия (30) подкисляют серной кислотой (до pH 5) и центрифугируют для отделения коллоидных примесей. Ванилин экстрагируют дихлорметаном или бутанолом и очищают через его бисульфитное производное (31), водный раствор которого затем подкисляют после удаления смолообразных примесей. Выделяющийся сернистый ангидрид удаляют из раствора продуванием воздуха, а ванилин при этой операции кристаллизуется. Его окончательно очищают перекристаллизацией из воды.



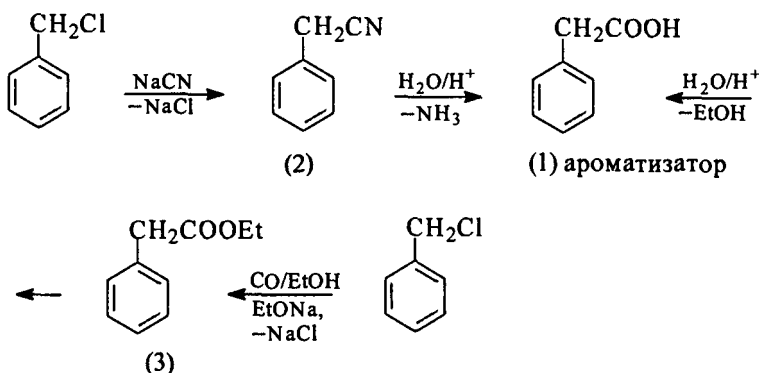
Ежегодное суммарное производство ванилина в мире превышает 12 тыс. т.

4.7. Производные арилкарбоновых кислот

4.7.1. Фенилуксусная и коричная кислоты и их эфиры с медово-бальзамическим запахом. Бальзам стиракс

Фенилуксусная кислота (1) в малых концентрациях имеет медовый запах с цветочным тоном. Наряду с её эфиром, обладающим медо-

во-гиацинтовым запахом, эту кислоту вводят в состав пищевых и парфюмерных изделий. Она содержится в ряде природных продуктов – мёде, табаке и эфирных маслах. В производстве этой кислоты используют гидролиз нитрила (2). Альтернативный метод базируется на этоксикарбонилировании хлористого бензила в присутствии акцептора хлор-аниона и последующем кислотном гидролизе промежуточного эфира (3):



3-Фенилпропенуюю (коричную) кислоту (7) благодаря её антибактериальным свойствам и нетоксичности разрешено применять в качестве пищевого консерванта. На её основе синтезируют душистые эфиры. Коричную кислоту производят реакцией Перкина — нагреванием бензальдегида (4) с ацетангидридом или термической конденсацией дихлорметилбензола (5) с ацетатом натрия. Кроме того, её частично получают из бензальдегида через бензальацетон (6), который окисляют до кислоты (7) хлорноватистой кислотой:

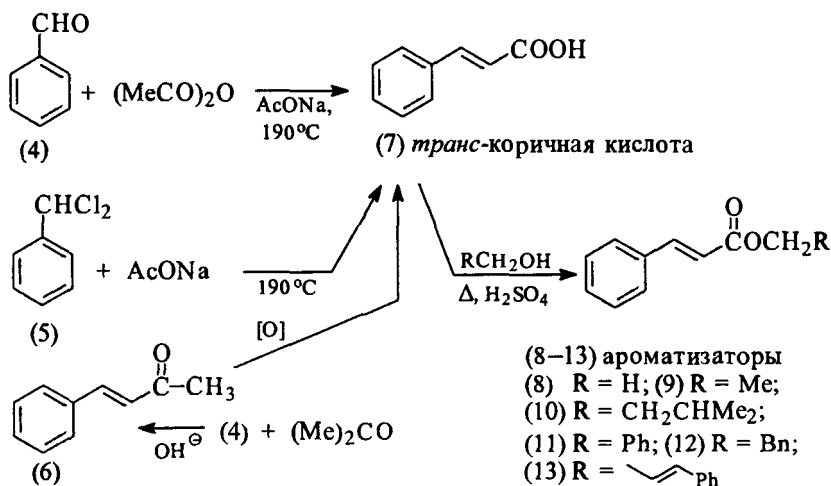


Таблица 4.2

Ароматы сложных эфиров коричной кислоты (циннаматов)

Номер соединения	Формула	Название	Запах
8		Метилциннамат	Фруктово-бальзамический с земляничным оттенком
9		Этилциннамат	Медово-бальзамический с фруктовым оттенком
10		Изоамилциннамат	Бальзамический с пряным оттенком
11		Бензилциннамат	Бальзамический с медовым оттенком
12		Фенилэтилциннамат	Цветочно-бальзамический
13		Циннамилциннамат	Слабый бальзамический

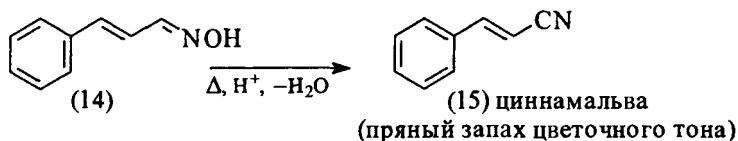
Эфиры коричной кислоты — алкил-, бензил-, фенэтилциннаматы (8–13) (табл. 4.2) обладают бальзамическими запахами с различными оттенками. Они используются в парфюмерных композициях в качестве душистых и фиксирующих запахов веществ, а также в виде отдушек для мыла.

Душистые эфиры (8, 9) получают катализируемым серной кислотой взаимодействием коричной кислоты (7) с метанолом и этанолом. Остальные эфиры производят переэтерификацией метилциннамата (8) соответствующими спиртами. Бензилциннамат (11) синтезируют также конденсацией циннамата натрия с бензилхлоридом при 100 °С. Альтернативным синтезом циннамилциннамата (13) служит О-ацилирование коричневого спирта хлорангидридом коричной кислоты, проводимое в присутствии N,N-диметиланилина в качестве акцептора HCl.

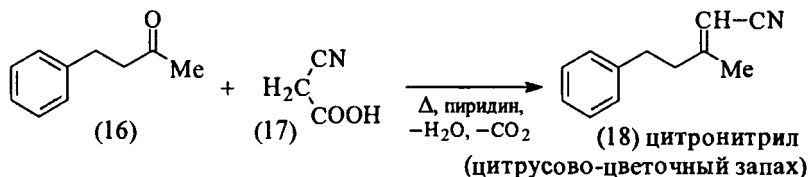
Свободная коричная кислота (7) входит (до 23%), наряду с её эфирами (9, 11–13 и другие, до 30% в сумме), в состав смолы, выделяемой при ранениях и подсочках амбрового дерева *Liquidambar orientalis*. Из смолы

получают бальзам под названием стиракс, который представляет собой остаток после очистки смолы кипячением в воде. Смола и бальзам имеют смолистый пряный запах, который становится приятным при разведении в спирте. Стиракс применяют для изготовления духов и душистого туалетного мыла. Он обладает свойствами фиксатора запаха и антисептика. В его состав входит также небольшое количество ванилина (2%). В ароматерапии его спиртовыми настоями (экстрактами из стиракса-сырца) залечивают воспаления и плохо заживающие раны.

Циннамонитрил (15) является ценным душистым веществом, используемым в мылах и других моющих средствах, а также в парфюмерных растворах. Его получают из оксима коричневого альдегида (14) отщеплением воды при нагревании в кислой среде:



В промышленных масштабах производят ещё один душистый нитрил (18). Химической основой синтеза является конденсация 4-фенилбутан-2-она (16) с моонитрилом пропандиовой кислоты (17).



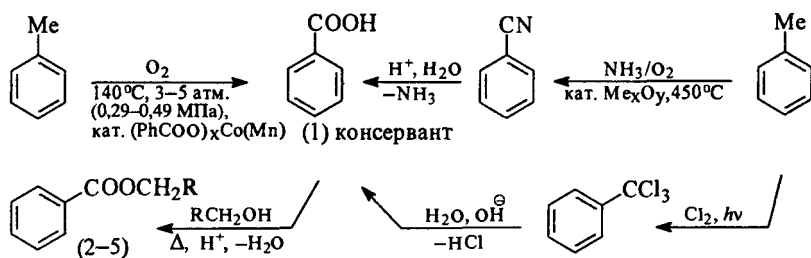
Нагревание реакционной смеси в присутствии пиридина позволяет осуществлять и декарбоксилирование каскадного типа промежуточной кислоты. Нитрил (18) служит превосходной отдушкой в моющих составах и мылах.

4.7.2. Бензойная кислота и её эфиры с цветочными и бальзамическими запахами

Бензойная кислота (1) — хороший бактерицид, широко применяемый наряду с её солями в качестве консерванта пищевых, парфюмерных и косметических изделий. Кислота (1) как в свободном виде (до 5%), так и в виде эфиров (в основном — до 86% её эфиры с коричневым и бен-

зиловым спиртом) встречается в перуанском бальзаме (производимом в Сальвадоре) и толуанском бальзаме (из Колумбии). Первый получают из дерева *Mucoxylon peregrae* K., а второй – при подсочке коры дерева *Mucoxylon balsatum*. Оба бальзама имеют приятный запах, напоминающий аромат ванили и гиацинта (в них содержатся в небольшом количестве ванилин и эвгенол) и применяются в парфюмерных изделиях как ароматизаторы и фиксаторы запаха. Эти бальзамы в курсах ароматерапии помогают при бронхитах, кожных воспалениях, чесотке, фурункулёзе и способствуют заживлению ран.

Получают бензойную кислоту окислением толуола в жидкой фазе в присутствии каталитических количеств бензоатов кобальта или марганца. Другим методом служит окислительный аммонолиз толуола, а также гидролиз трихлорметилбензола:



В табл. 4.3 перечислены некоторые практически важные душистые эфиры бензойной кислоты. Метил- (2) и этилбензоаты (3) присутствуют в гвоздичном и иланг-иланговом маслах. Эфиры (2–5) синтезируют этерификацией бензойной кислоты соответствующими спиртами в присутствии серной кислоты. При этом образуется некоторое количество побочных продуктов – эфиров серной кислоты и простых эфиров.

Бензоаты (4–7) синтезируют переэтерификацией метилбензоата (2) соответствующими спиртами в основной среде. В случае использования кислых катионнообменных смол наблюдается образование простых эфиров, затрудняющих очистку целевых продуктов. Эфир (6) можно также получить действием бензилхлорида на бензоат натрия при нагревании:

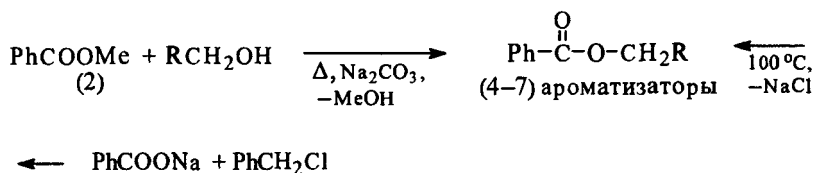


Таблица 4.3

Ароматы сложных эфиров бензойной кислоты (бензоатов)

Номер соединения	Формула	Название	Запах
2	$\text{PhC}(=\text{O})\text{OMe}^{1,2}$	Метилбензоат	Цветочный (иланг-иланговый)
3	$\text{PhC}(=\text{O})\text{OEt}^{1-3}$	Этилбензоат	Цветочный (с оттенком иланг-илангового)
4	$\text{PhC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CHMe}_2^{1-4}$	Изобутилбензоат	Цветочный (оттенки розы и зелени)
5	$\text{PhC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2^{1,2,4}$	Изоамилбензоат	Цветочный (с оттенком фруктового)
6	$\text{PhC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}^{2-4}$	Бензилбензоат	Бальзамический
7	$\text{PhC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}^{2,3}$	2-фенилэтилбензоат	Розы (с оттенком медового)

¹ Пищевой ароматизатор (соединение 5 — как отдушка для жевательной резинки).

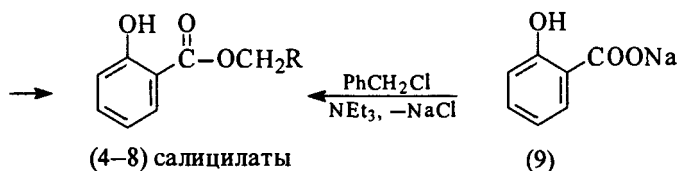
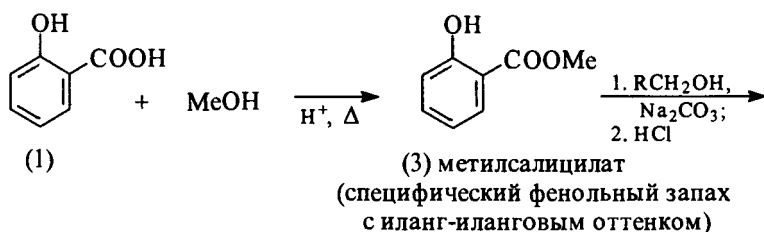
² Парфюмерный компонент.

³ Отдушка для мыла.

⁴ Фиксатор запаха.

4.7.3. Производные 2-гидроксибензойной (салициловой) и 2-аминобензойной (антраниловой) кислот с цветочными запахами

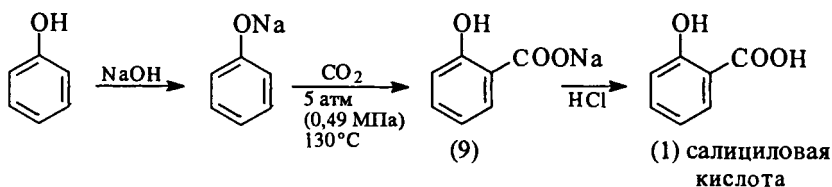
Этерификацией карбоксильной группы салициловой кислоты (1) алифатическими и арилалифатическими спиртами получают целый ряд практически важных для парфюмерии душистых эфиров (3—8). Метилсалицилат (3) синтезируют прямым взаимодействием метанола с кислотой (1), а остальные эфиры — его переэтерификацией соответствующими спиртами в основной среде. Бензилсалицилат (7) синтезируют также действием на салицилат натрия (9) хлористым бензилом (присутствие аминов повышает выход продукта).



- (4) R = $-CH_2CHMe_2$ (запах орхидеи с клубничным и клеверным оттенками)
 (5) R = $-(CH_2)_4Me$ (цветочный запах с травянистыми тонами);
 (6) R = *-цис*- $-CH_2CH=CH_2$ (запах зелени с бальзамическим компонентом);
 (7) R = Ph (бальзамический запах);
 (8) R = CN_2Ph (цветочно-бальзамический запах)

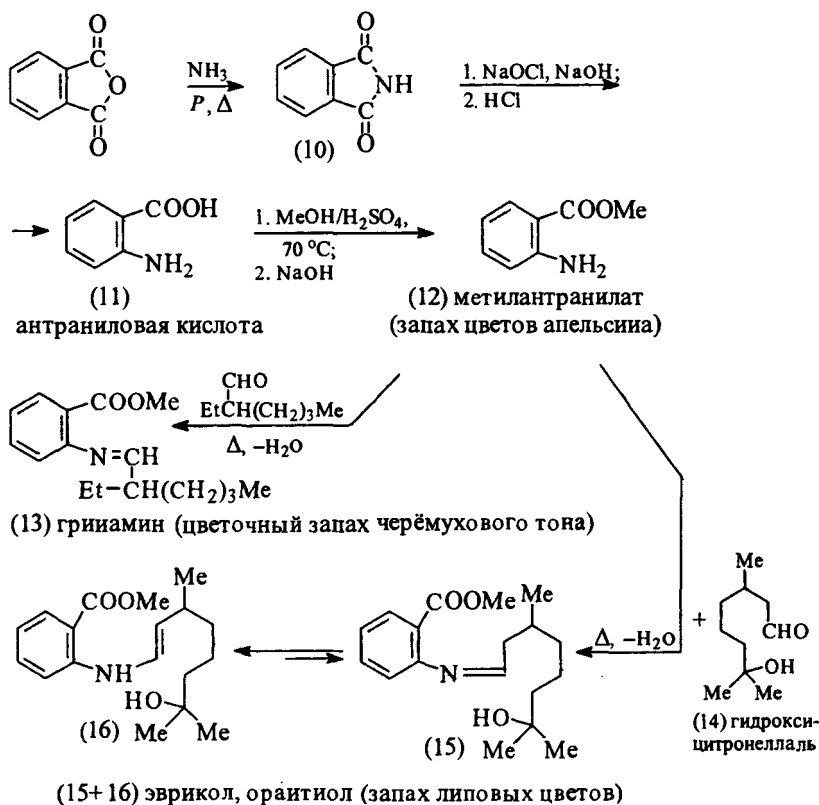
Эфиры (3–7) являются природными веществами, присутствующими в различных эфирных маслах. Так, в маслах гаультерии и коры американской сладкой берёзы содержится эфир (3). В ряде фруктов находится эфир (4), а масло гвоздики содержит соединения (5) и (7). Метилсалицилат (3) используют в качестве отдушки в жевательных резинках и зубных пастах; изоамилсалицилат (4), гексилсалицилат (5) и *цис*-гексенилсалицилат (6) — в качестве отдушек в косметических и моющих средствах и товарах бытовой химии; бензилсалицилат (7) — в качестве пищевого ароматизатора, мыльной отдушки и фотозащитного компонента в кремах. Масло коры американской берёзы, в котором концентрация метилсалицилата достигает 95%, применяют в ароматерапии, так как оно обеспечивает антиревматический и успокаивающий эффекты.

Схема синтеза салициловой кислоты (1) включает карбоксилирование сухого фенолята натрия при нагревании под давлением (реакция Кольбе). После выделения *орто*-салицилата натрия (9) его превращают действием HCl в свободную салициловую кислоту (1):



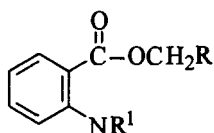
Ряд душистых производных 2-аминобензойной (антраниловой) кислоты также имеет практическое значение. Так, О-метилантранилат (12) обладает запахом флёрдоранжа (цветов апельсина). Он найден в цветах цитрусовых деревьев и других растений. Его превращение в имин (13) изменяет нежный цветочный запах апельсина на сильный и стойкий черёмуховый, а переход к смеси продуктов его взаимодействия с гидроксипитронеллалем (14) (см. соединения 15, 16) сопровождается переходом к нежному запаху липового цвета. Производные антраниловой кислоты применяют в парфюмерных смесях и пищевых эссенциях (12), косметических отдушках (12, 13) и в отдушках средств бытовой химии (13, 15 и 16).

Их синтезируют следующим образом. Антраниловую кислоту (11) получают из фталевого ангидрида через имид (10). Щелочной раствор имида (10) обрабатывают гипохлоритом натрия и из образующейся соли натрия свободную кислоту (11) выделяют действием HCl при слабом (50 °C) нагревании:



Кипячением антралиновой кислоты (11) в метаноле в присутствии серной кислоты синтезируют душистый эфир (12), который после подщелачивания реакционной смеси экстрагируют толуолом, перегоняют и очищают кристаллизацией. При взаимодействии метилантралилата (12) с 2-этилгексаналем образуется ароматный имин (13). В случае конденсации метилантралилата (12) с гидроксипитреллалем (14) получают другой имин (15), который таутомеризуется в более предпочтительную енаминную форму (16). Смесь обоих таутомеров обладает приятным запахом цветущей липы.

Некоторое применение в парфюмерных композициях нашли также соединения (17–20), обладающие цветочным запахом. Последний из них синтезируют N-метилированием по Лейкарту–Валлаху метилантралилата (12) действием формальдегида и водорода на палладиевом катализаторе.



(17–20)
цветочные запахи

(17) $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{H}$, этилантралилат;

(18) $R = \text{Bn}$, $R^1 = \text{H}$, 2-фенилэтилантралилат;

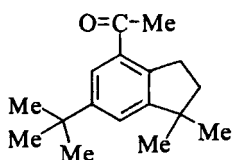
(19) $R = -\text{CH}=\underset{\text{Me}}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$, $R^1 = \text{H}$, геранилантралилат;

(20) $R = \text{H}$, $R^1 = \text{Me}$

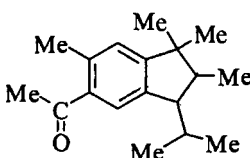
Из производных дикарбоновой кислоты в парфюмерно-косметическом производстве применяют лишь диэтиловый эфир *орто*-фталевой кислоты. Он оказался полезен в качестве растворителя и фиксатора запаха.

4.8. Синтез производных индана и тетрагидронафталина с мускусным запахом

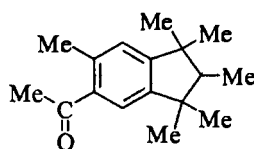
Производные индана входят в группу важных душистых веществ, обладающих мускусным запахом. Они нашли применение в косметических и парфюмерных изделиях, а также в качестве отдушек моющих средств, поскольку отличаются устойчивостью, вполне доступны и не влияют на свойства красящих добавок. Главными представителями этой группы являются целестолид (1), тразеолид (2) и фантолид (3):



(1) целестолид,
кризолид, эсперон



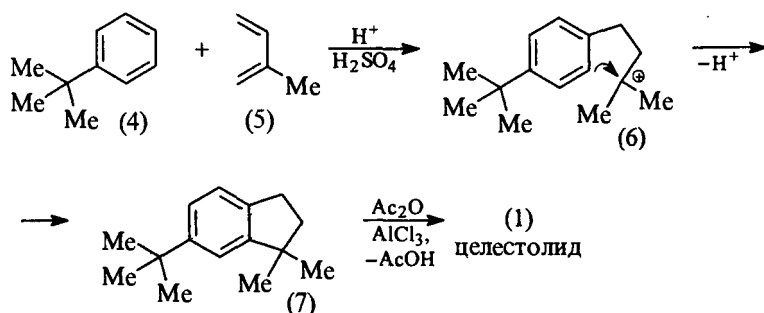
(2) тразеолид



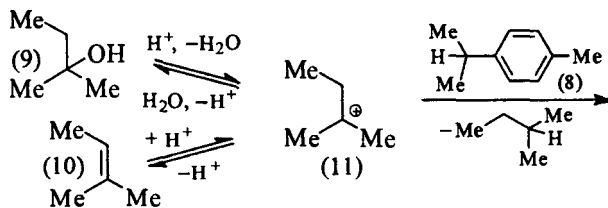
(3) фантолид
(фиксатор запаха)

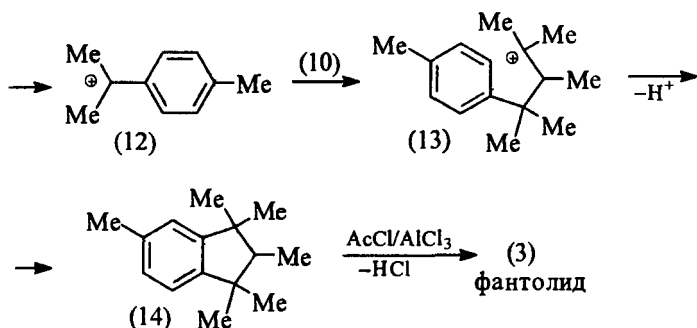
(1–3) вещества с мускусным запахом

4-Ацетил-6-*трет*-бутил-1,1-диметилиндан (1) синтезируют в две стадии, исходя из *трет*-бутилбензола (4) и изопрена (5). На первой стадии происходит кислотно-катализируемое тандемное алкилирование → циклоалкилирование ароматического ядра через промежуточный катион (6). На второй стадии осуществляют электрофильное ацетилирование образовавшегося индана (7) хлористым ацетилом в присутствии катализаторов Льюиса, региоселективность которого имеет стерический контроль.

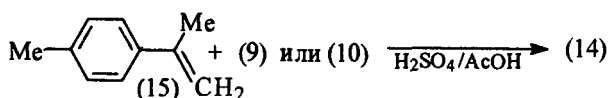


Семизамещённый индан (3), изомерный тразеолиду (2), ценен не только запахом мускуса, но и тем, что он проявляет свойства фиксатора запахов других душистых веществ. Его синтезируют из *пара*-цимола (8) и 2-метилбутан-2-ола (9) или 2-метилбут-2-ена (10). Реакцию алкилирования проводят при катализе концентрированной серной кислотой при температуре 0–100 °С. В отличие от первой стадии в синтезе целестолида (1) в данном случае протекает алкилирование алкеном (10) по боковому изопропильному заместителю в цимоле (8). Это происходит после предварительного отщепления от него гидрид-иона, акцептором которого является катион (11), образующийся в кислой среде либо из спирта (9), либо из алкена (10). Затем образовавшийся ариалкильный катион (12) присоединяется к новой молекуле алкена (10) с формированием катиона (13). Последний в результате тандемной реакции циклизации переходит в индан (14). Стадийей его взаимодействия с ацетилхлоридом по реакции Фриделя–Крафтса заканчивают химическую схему производства фантолида (3):

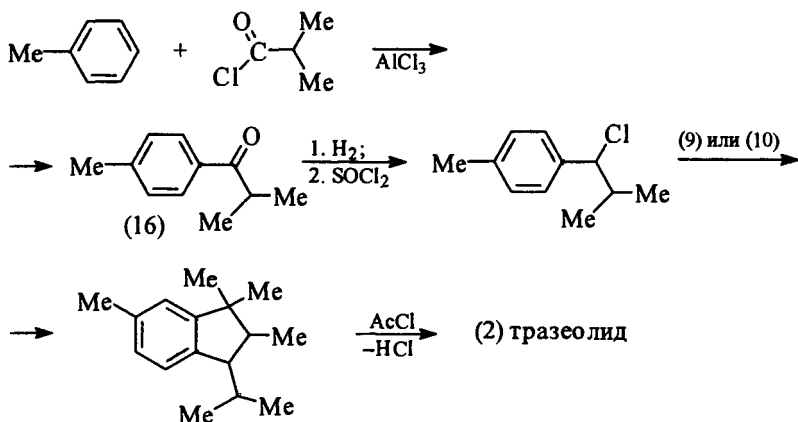




Возможен и иной путь синтеза индана (14) — циклоконденсацией соединений (9) или (10) с *para*-метилзамещенным α -стиролом (15):



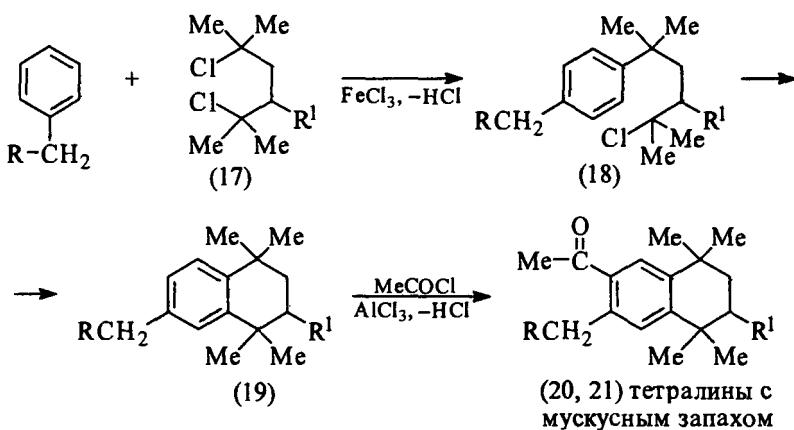
Тразеолид (2) можно получить из (4-толил)(изопропил)кетона (16) по следующей схеме:



Несколько аналогично замещённых тетрагидронафталинов (например, тоналид, 20 и версалид, 21) также применяют в качестве промышленных мускусных компонентов для создания парфюмерных и косметических изделий. В связи с этим уместно отметить, что генерация мускусного запаха и увеличение его интенсивности у потенциальных душистых веществ ароматического ряда зависит от введения ацетильной и трет-

бутильных групп в *мета*- и/или *пара*-положения относительно друг друга, как это наблюдается в ряду индана и тетралина. Причем *трет*-бутильная группа может присутствовать как в явном виде, так и в скрытой (циклической) форме. В этом контексте бензольное ядро, загруженное этими группами, можно рассматривать как одорифорную (мускусифорную) группировку.

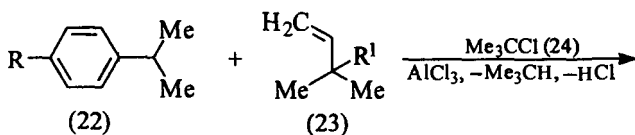
Промышленный синтез изомерных мускусов (20, 21) заключается в электрофильном алкилировании толуола или этилбензола 2,5-дихлор-2,5-диметилгексанами (17), активированными в виде комплексов с кислотами Льюиса. Сначала образуется продукт моноалкилирования (18) по стерически наименее затрудненному *пара*-положению бензольного ядра. Затем следует внутримолекулярное циклоалкилирование с образованием не пахнущих тетралинов (19), ацелирование которых приводит к мускусам (20, 21):

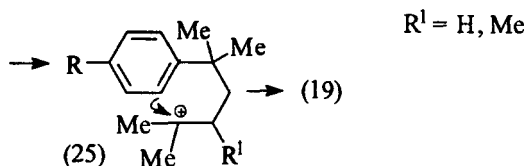


(20) R = H, R¹ = Me, тоналид (фиксолид);

(21) R = Me, R¹ = H, версалид

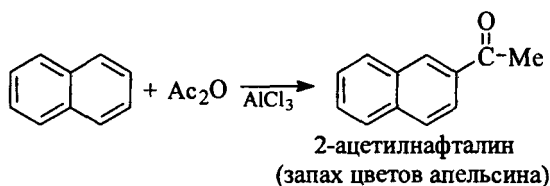
Альтернативным подходом к синтезу тетралинов (19) служит алкилирование *пара*-цимола и его гомолога (22) 2-метилзамещёнными бут-3-енами (23) по третичному атому углерода изопропильной группы цимолов с последующей циклизацией катиона (25):



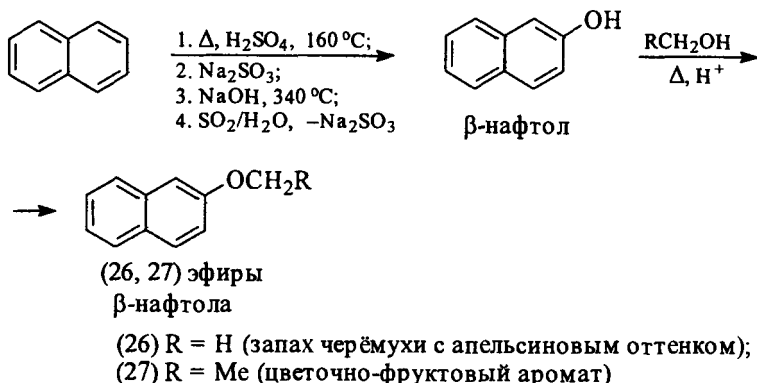


В случае 2,2-диметилбутена происходит изомеризация в 2,3-диметил-бутильный фрагмент. Реакцию ведут в присутствии трет-алкилхлорида (24), служащего акцептором гидрид-иона.

Из замещённых производных самого нафталина можно отметить 2-ацетилнафталин, который пахнет цветами апельсинового дерева. Его получают по реакции Фриделя–Крафтса – ацетилированием нафталина уксусным ангидридом в присутствии безводного хлорида аммония. β -Изомер выделяют дистилляцией и кристаллизацией.



Два эфира 2-нафтола (26, 27) имеют цветочно-фруктовые запахи и применимы в качестве отдушек для мыла. Их синтезируют при нагревании метанольного или этанольного раствора β -гидроксинафталина в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты:



Эфир (26) выделяют и очищают сублимацией при 200°C (после нейтрализации катализатора).

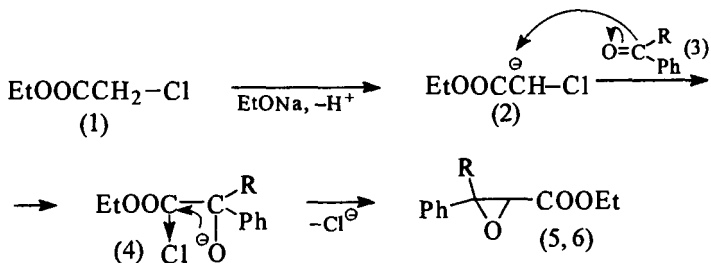
Глава 5

СИНТЕЗ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ, ИМЕЮЩИХ ТРЕХ- ИЛИ ПЯТИЧЛЕННОЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ ЯДРО

Группа гетероциклических соединений имеет ограниченное представительство в душистом арсенале практически важных ароматизирующих компонентов. Особенно малочисленны среди них душистые производные малых гетероциклов - с трёхчленным гетероциклом их единицы, а с четырёхчленным гетероциклом таковых пока вовсе нет.

5.1. Замещённые оксираны с земляничным запахом. Производные фурана. Ментофуран. Амбра. Амброксид

Синтетические производные оксирана (5, 6) имеют земляничный аромат. Душистое вещество (5) — компонент парфюмерных изделий, а его гомолог (6), кроме того, используют в качестве пищевого ароматизатора и отдушки для мыла и косметических препаратов. Оба соединения производят на основе реакции Дарзана, протекающей между этилхлорацетатом (1) и бензальдегидом (3, R = H) или ацетофеноном (3, R = Me):



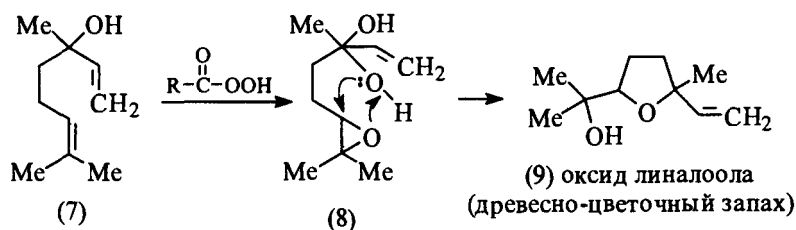
(5) R = H;

(6) R = Me, фрээз пюр (земляничный запах)

Реакция происходит в щелочной среде и начинается с генерирования карбаниона (2), который, как С-нуклеофил, присоединяется к карбонильному атому углерода соединений (3). В результате возникает О-нуклеофил (4), претерпевающий внутримолекулярное замыкание оксиранового цикла с вытеснением хлорид-аниона.

Пятичленные кислородсодержащие гетероциклы представлены значительно большим числом душистых производных, в основном замещёнными тетрагидрофуранами и 1,3-диоксоланами.

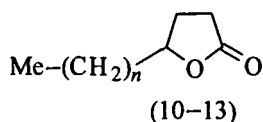
Производное тетрагидрофурана (9) синтезируют окислительной циклизацией линалоола (7) действием надкислот:



Реакция протекает через стадию эпексидирования пропилиденового фрагмента до оксирана (8). Затем следует нуклеофильная внутримолекулярная атака гидроксильным атомом кислорода вторичного атома углерода оксиранового цикла в промежуточном соединении (8). При этом напряжённый трёхчленный гетероцикл расщепляется и возникает менее напряжённый пятичленный тетрагидрофурановый цикл (9).

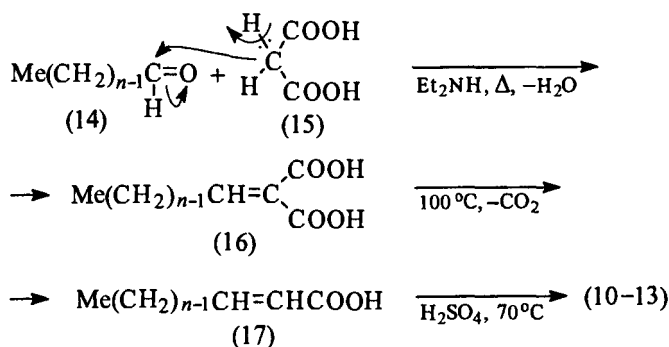
Оксид линалоола (9) встречается в эфирных маслах растений и некоторых фруктах. Его применяют в виде смеси геометрических изомеров для приготовления душистого мыла, косметических и парфюмерных композиций, пахнущих нежным древесно-цветочным ароматом с тонами свежей зелени и бергамота.

γ -Лактоны (10–13) – циклические эфиры 4-гидроксипроизводных жирных кислот, обладают фруктовыми запахами и присутствуют в абрикосах, персиках и некоторых пищевых продуктах (например, лактон 13 содержится в сливочном масле). Их используют для ароматизации пищевых продуктов и приготовления духов, одеколонов и других изделий парфюмерии. Ундекактон (13) применяют, кроме того, в качестве отдушки для мыла.

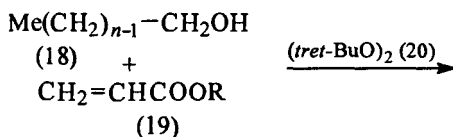


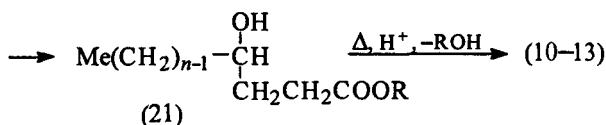
- (10) $n = 3$, окталактон (запах фруктов и кокоса);
 (11) $n = 4$, ноналактон (запах кокосовый);
 (12) $n = 5$, γ-декалактон (запах персиков);
 (13) $n = 6$, ундекалактон (запах персиков при разбавле

Душистые производные тетрагидрофуранового ряда (10–13) получают конденсацией алифатических альдегидов (14) с малоновой кислотой (15) в присутствии вторичных аминов. При нагревании реакционной смеси происходит каскад превращений — конденсация с отщеплением воды (реакция Кнёвенагеля), декарбоксилирование промежуточной дикислоты (16) (модификация Дёбнера) и последующая гетероциклизация ненасыщенной монокислоты (17), в которой при нагревании возможна изомеризация положения С—С связи:

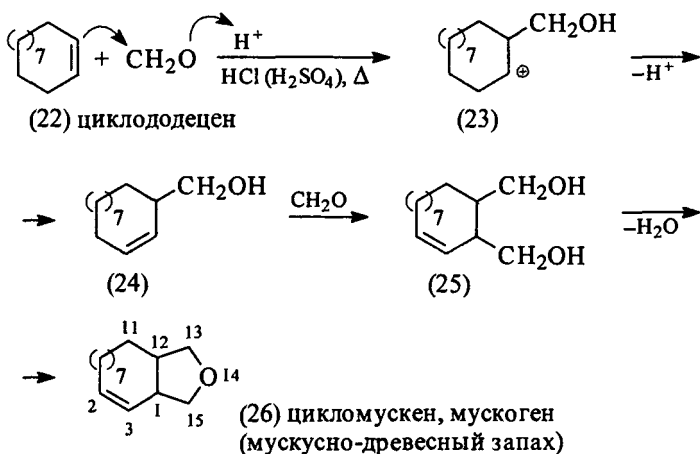


Возможно при этом образование δ-лактона, затрудняющего очистку целевого продукта. По другому методу лактоны (10–13) производят присоединением по радикальному механизму первичных алканолов (18) по олефиновой связи эфиров акриловой (пропеновой) кислоты (19). Реакция инициируется *трет*-бутилпероксидом (20). Образующийся гидроксиэфир (21) гидролизуют до γ-гидроксикислоты и при этом происходит её лактонизация:

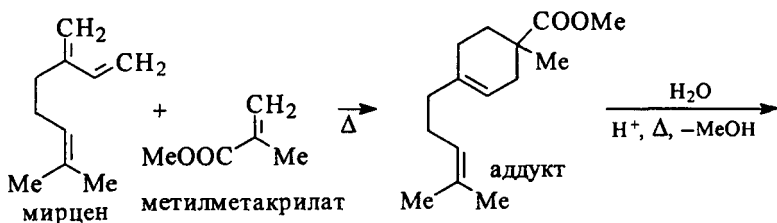


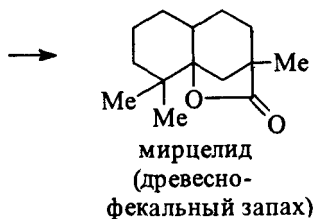


Бициклическое соединение, включающее тетрагидрофурановый фрагмент, обладает мускусно-древесным запахом (цикломускен, 26). Синтетический мускус (26) получают каскадной реакцией Принса, протекающей между циклододеценом (22) и формальдегидом. Реакция происходит через промежуточные катион (23), моно- и ди(гидроксиметил)циклододецены (24, 25) в кислой среде. 14-Оксабицикло[10.3.0]пента-дец-2-ен (26) является душистым компонентом, придающим мускусный запах парфюмерным составам.

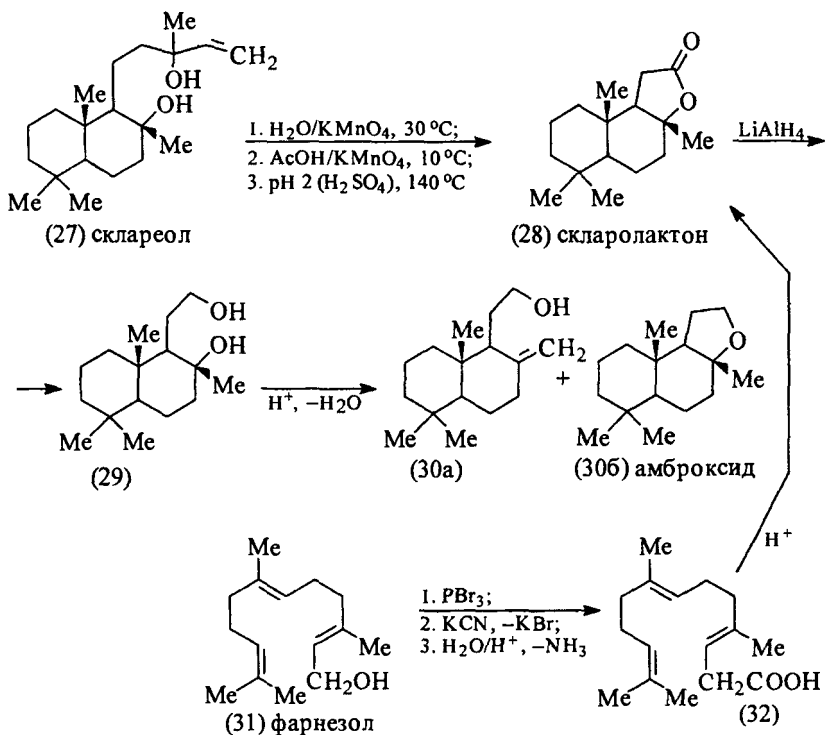


Пятичленный лактонный цикл содержится в 11-оксатрицикло[4.4.2^{1,9}.0] додекан-12-оне (мирцелиде), нашедшем применение в парфюмерных составах. Мирцелид производят на основе [4+2] циклоприсоединения метилметакрилата к мирцену и последующей двойной циклизации промежуточного аддукта при катализе водной серной кислотой:





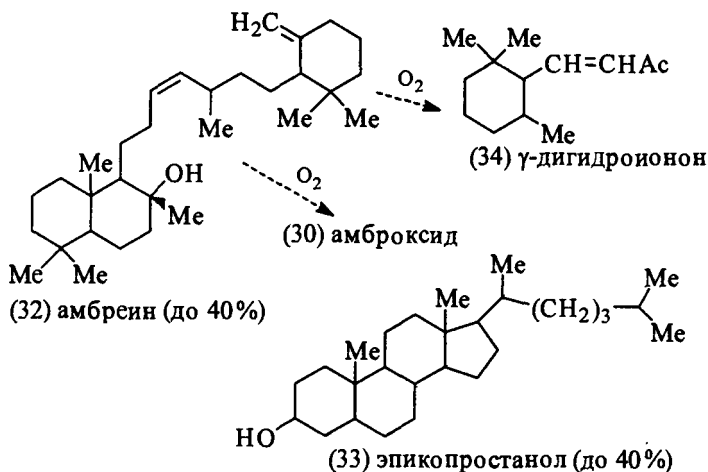
Сильный стойкий запах амбры имеет трициклический амброксид (30б). Это пергидропроизводное 3а,6,6,9а-тетраметилнафто[2,1-б]фурана входит в состав многих парфюмерных препаратов и является прекрасным фиксатором запаха, заменяя натуральную амбру в парфюмерии. Его, совместно со спиртом (30а), также обладающим запахом амбры, производят через стадию окисления растительного склареола (27) (см. разд. 3.4) перманганатом калия, что приводит к скларолактону (28). Этот лактон восстанавливают до диола (29), который затем циклизируют в условиях кислотного-катализируемой этерификации:



Скларолактон (28) можно получить также, исходя из фарнезола (31) (см. разд. 2.2.5). Последовательностью реакций бромирование \rightarrow циани-

рование → гидролиз синтезируют кислоту (32), которую далее циклизируют в лактон (28), обладающий лишь слабым запахом амбры.

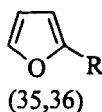
Амброй, как указывалось выше, называют отходы пищеварения кашалотов (подотряд зубатых китов *Physeter catodon*). Амбра представляет собой воскообразную массу чёрного цвета с фекальным запахом, которая по мере воздействия на неё окружающей среды — воздуха, воды и солнечного облучения, изменяет цвет на серый, а первоначальный отталкивающий запах — на тонкий приятный аромат. В её первоначальный состав входят главным образом нелетучие амбреин (32) и эпикопростанол (33), упоминавшиеся соответственно в раздел. 3.4 и 3.6:



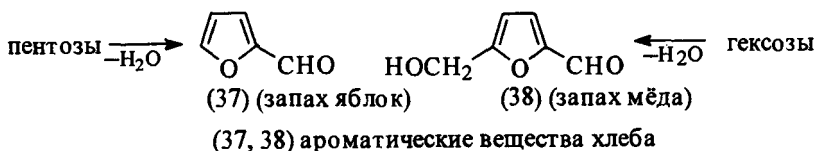
Запах натуральной амбры обеспечивают летучие амброксид (30), γ -дигидроионон (34) и некоторые другие компоненты (в сумме их 0,3%), образующиеся в амбре впоследствии из амбреина (32) при его медленном окислении под воздействием природных факторов.

Для парфюмерных композиций ставшую труднодоступной природную амбру применяют в виде 3%-ного водно-спиртового раствора (9,7 г воды на 87,3 г этанола).

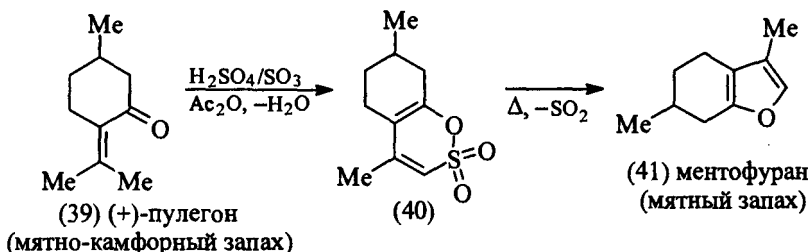
Соединения, содержащие гетероароматическое ядро фурана, пока не находят заметного применения в парфюмерной промышленности. Однако при тепловой обработке некоторых пищевых продуктов из содержащихся в них полисахаридов и белков образуются замещённые фураны, которые сообщают им своеобразный запах. Так, 2-тиометилфуран (35) имеет запах жареного кофе, дисульфид (36) — свежеспечённого белого хлеба.

(35) R = CH₂SH (запах жареного кофе);(36) R = CH₂-S-S-Me (запах белого хлеба)

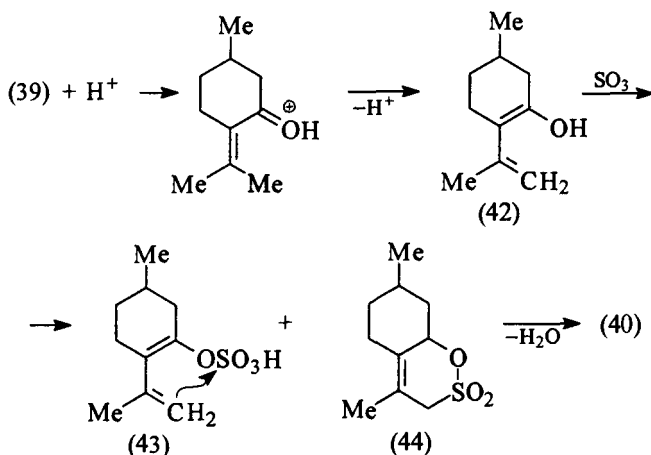
Фурфурол (37) и его 5-гидроксиметилпроизводное (38) образуются из пентоз и гексоз при выпечке хлеба, принимая участие в создании его аромата. Первый обладает запахом яблок, второй — запахом мёда. В процессе выпечки оба альдегида частично разлагаются до муравьиной кислоты, которая, в совокупности с другими органическими кислотами (уксусной, молочной и др.), обеспечивает вкус и аромат ржаного хлеба:



Практическое применение нашло лишь производное фурана (41). При составлении искусственного мятного масла используют синтетический тетрагидробензофуран (41), содержащийся в мяте и обладающий запахом мяты. Его производят гетероциклоконденсацией серного ангидрида с 1-метил-4-(2-пропилиден)-3-оксоциклогексаном (пулегон, 39). От образовавшегося при этом сультона (40) далее отщепляют термически сернистый ангидрид, что сопровождается рециклизацией с формированием фуранового ядра:



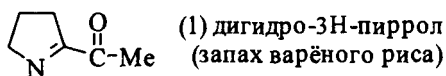
На первой стадии пулегон (39) протонируется по кислородному атому и превращается в диенол (42). Последний, по-видимому, присоединяет SO₃ с образованием смеси циклоалкилсульфокислоты (43) и продукта синхронного [1+4]-циклоприсоединения (44). Дегидратация обоих продуктов приводит к сультону (40) (в случае алкилсульфата через тандемную гетероциклизацию).



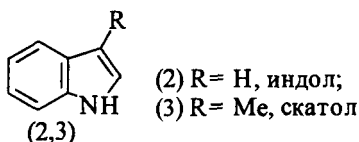
Пулегон выделяют из эфирных масел ряда растений, в которых он встречается только в (+)-форме.

5.2. Производные пиррола. Индолы с запахом фекалий и цветов жасмина

Среди замещённых пирролов до сих пор найдены душистые вещества, имеющие практическое значение. Можно отметить лишь то, что 2-ацетил-4,5-дигидро-3Н-пиррол (1) придает вареному рису характерный запах.

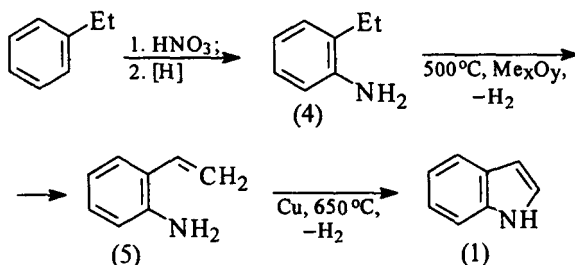


В то же время два бензаннелированных производных пиррола нашли применение в парфюмерии — это индол (2) и 3-метилиндол (скатол, 3). Оба соединения в высокой концентрации обладают запахом фекалий. Однако в разбавленных концентрациях эти вещества переходят в разряд душистых, «благонных», так как приобретают нежный аромат цветов жасмина. Кроме того, скатол (3) проявляет ценные свойства фиксировать запахи других душистых компонентов.



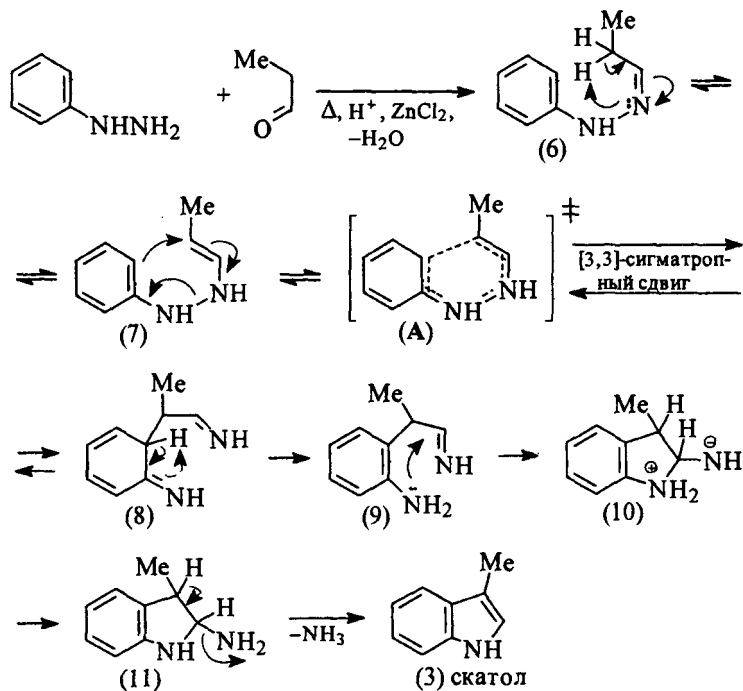
Индол (2) входит в состав эфирного масла, получаемого из цветов жасмина (кустарника *Jasminum grandiflorum* L, родина - Кашмир). В нём индол, наряду с жасмоном, метилжасмонатом и бензилацетатом, создаёт

ценный запах жасминного масла, которое является обязательным компонентом дорогих духов. Оба индола (2,3) выделяют из продуктов коксования угля (из нафталиновой фракции). Незамещенный индол (1) производят термokatалитическим дегидрированием 2-этиланилина (4) до 2-аминостирола (5), который затем внутримолекулярно циклизует на медном катализаторе при более высоких температурах:



Его можно также получить гидрированием 3-гидроксииндола.

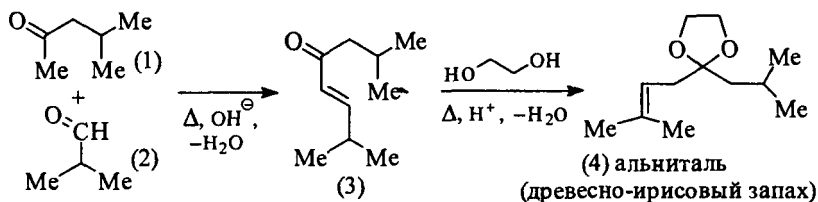
Скатол (3) получают общим методом синтеза по Фишеру многочисленных замещенных индолов. Он заключается в термической перегруппировке фенилгидразона пропаналя (6). Эта реакция ускоряется в присутствии льюисовских катализаторов, протонных кислот или Н-катионитов и происходит по следующей схеме:



После изомеризации имина (6) в таутомерный енамин (7) следуют синхронизированный разрыв связи N—N и формирование новой связи C—C. Это происходит через шестизлектронное переходное состояние (А), которое является результатом взаимодействия двух азааллильных π -систем. Разрыв одной σ -связи (N—N) и формирование другой (C—C) через подобное шестичленное состояние, называют [3,3]-сигматропной перегруппировкой. Образовавшийся диимин (8) таутомеризуется в иминоалкилзамещённый анилин (9), в котором аминный атом азота нуклеофильно атакует атом углерода иминового фрагмента (кислая среда способствует атаке). В результате образуется циклический цвиттер-ион — 2-иминобензодигидропирролиевый (10). Последний быстро превращается в аминаль (11), который затем подвергается ароматизации вследствие отщепления молекулы аммиака.

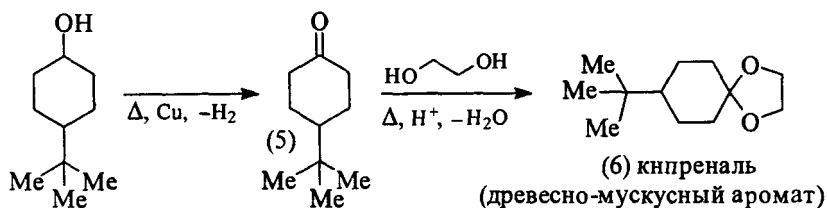
5.3. Производные 1,3-диоксалана. Гелиотропин. Сафролы. Эфирные масла из сассафраса и петрушки бензодиоксаланового хемотипа

Среди производных 1,3-диоксалана найдено несколько важных для парфюмерно-косметической практики душистых веществ. Отдушкой для мыл и продуктов косметической и бытовой химии служит 2,2-дизамещённый 1,3-диоксалан (альниталь, 4). Этот душистый этиленкеталь, обладающий древесно-ирисовым ароматом, синтезируют действием этиленгликоля на кетон (3) в кислой среде, что приводит не только к конденсации, но и к протонотропному сдвигу:



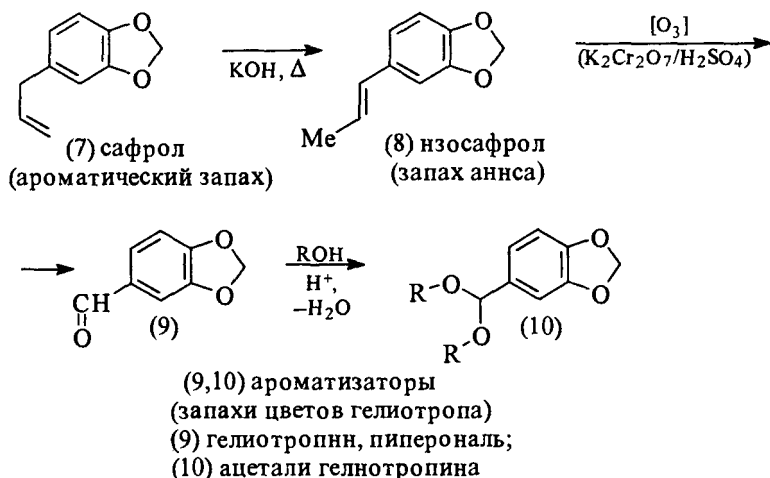
Базовый кетон (3) является, в свою очередь, продуктом альдольно-кетоновой конденсации кетона (1) с 2-метилпропаналь (2).

Спиросочленённое производное 1,3-диоксалана (кипреналь, 6) имеет ценный древесно-мускусный запах. Его синтезируют ацетализацией циклогексанона (5) этиленгликолем в кислой среде (или под действием катионитов). Кипреналь (6) является хорошей отдушкой для мыла и нашёл также применение для составления душистых парфюмерных смесей.



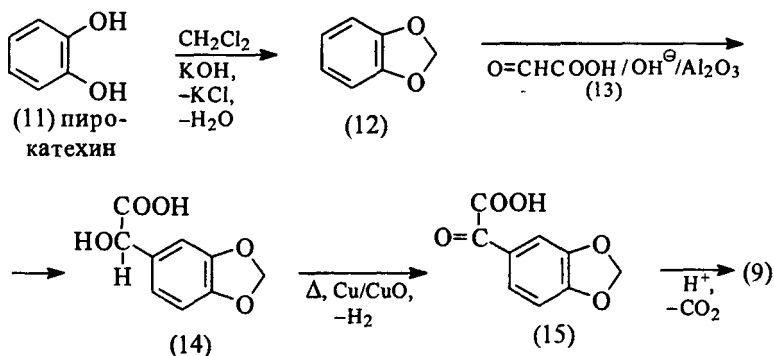
Цветочным запахом гелиотропа обладает 5-формилбензо[d]диоксалан-1,3 (гелиотропин, пиперональ, 9). Он содержится в стручках ванили, цветах сирени и гелиотропа, в древесине деревьев семейства лавровых. «Окно раскрыто в сад. Там вечер./ С куртин плывет гелиотроп.» (И. Северянин)

Гелиотропин в свободном виде или в ацетальной форме (10) применяют в пищевых, парфюмерных и косметических изделиях (его производство превышает 1 тыс. т в год). Душистые вещества (9,10) получают в основном щелочной изомеризацией при нагревании (195 °С) природного сафрولا (7) до изосафрала (8) с последующим его окислением озоном (или бихроматом калия в присутствии серной кислоты):



Другой промышленно важный метод производства ароматизаторов (9,10) основан на переработке пирокатехина (11), в котором сначала бензольное кольцо аннелируют диоксалановым действием хлористого метилена в щелочной среде. Затем образовавшийся бензодиоксалан (12) обрабатывают 2-оксоэтановой (глиоксиловой) кислотой (13) в щелочной среде в присутствии оксида алюминия, что приводит к продукту замещения (14). Эту 2-арил-2-гидроксикислоту дегидрируют, нагревая на мед-

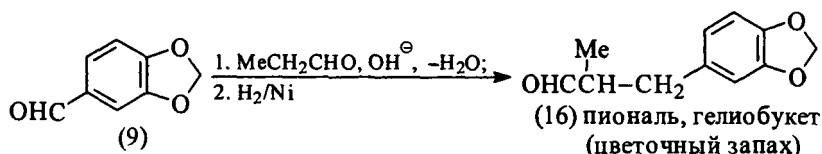
ном катализаторе, получают производное пировиноградной кислоты (15), которое далее легко декарбоксилируют в кислой среде до пипероналя (19):



Сафрол (7) выделяют в качестве побочного продукта при получении камфоры перегонкой с паром древесины камфорного лавра или хвой пихты (см. разд. 3.5.3). После кристаллизации камфоры маточную жидкость разгоняют и вторую фракцию (коричневое камфорное масло) направляют только для синтеза гелиотропина (9) из содержащегося в ней до 80% сафрола. Сафрол выделяют в промышленно важных количествах также из сассафрасового масла, в котором его содержание достигает 80%. Это душистое вещество широко распространено в растительных материалах и встречается в нескольких десятках видов эфирных масел. Некоторое количество сафрола употребляют для изготовления душистых композиций. Его изомер (8), содержащийся в иланг-иланговом масле, источает запах аниса. Его применяют в мылах для их отдушки и, кроме того, в духах и одеколонах.

В сассафрасовом масле, получаемом перегонкой с паром из древесины *Sassafras officinale* N., содержится до 96% сафрола (7), который сообщает маслу свой характерный аромат. Из-за повышенной токсичности сафрола это масло вводят в ограниченных количествах в косметические и парфюмерные композиции. В ароматерапии оно проявляет антиревматическое и болеутоляющее действия, а также служит потогонным средством.

Сильный цветочный запах 3-арилпропаноля (пионоля, 16) позволяет его применять в качестве отдушки для мыла и ингредиента парфюмерных смесей. Синтез пионоля (16) основан на использовании гелиотропина (9) в конденсации с пропаналем. Образующееся арилиденное производное селективно гидрируют, не затрагивая C=O связь:

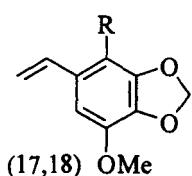


В масле из семян петрушки (*Petroselinum Sativum* Н.) содержатся ди- и тризамещенные бензо-1,3-диоксаланы (апиол 17 и миристицин 18). Это масло получают из зелени перегонкой с паром. И масло и водный настой из семян петрушки уже более пяти веков используются человеком для лечения разнообразных болезней.

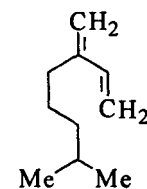
В современной ароматерапии масло петрушки нормализует менструационный цикл (биодействие апиола), снимает нервные напряжения и ревматические боли.

Масло из семян петрушки обладает пряным запахом с травянистым оттенком. Благодаря этому оно нашло некоторое применение в отдушках для мыла и в косметических изделия. Основное его количество потребляется в пищевой промышленности для целей консервирования, так как оно обладает антибактериальным действием.

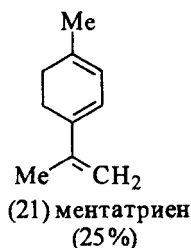
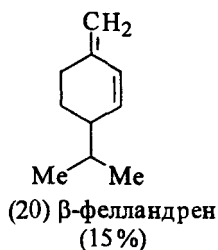
Основные компоненты масла петрушки из семян (17, 18) и зелени (19–21)



(17) R = H, апиол (до 58 %);
(18) R = OMe, миристицин (до 50 %)



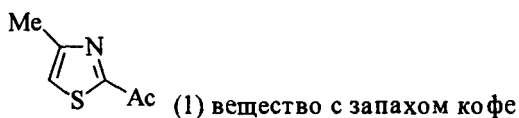
(19) мирцен (21 %)



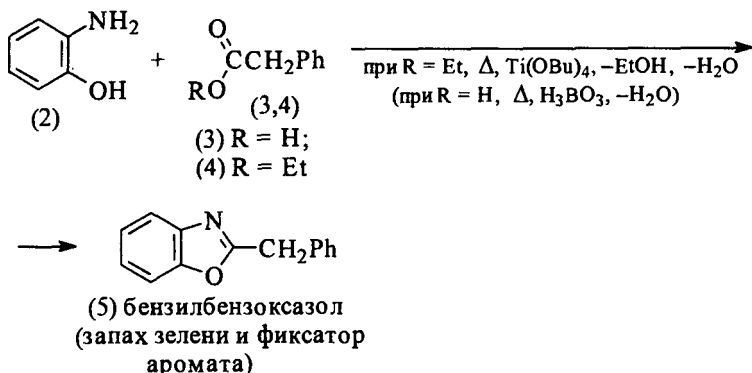
Масло, получаемое из зелени петрушки, по составу и запаху значительно отличается от масла из зёрен. Алиола в нем содержится лишь 7%, а остальное приходится на монотерпены (19–21), из которых в основном триен (21) сообщает запах свежей зелени петрушки.

5.4. Производные тиазола (с запахом кофе) и бензоксазола (с запахом зелени)

Число производных пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами чрезвычайно ограничено. Упомянем из них два, из которых лишь одно душистое вещество имеет практическое значение. При анализе летучих веществ, образующихся при жарении кофе, найдено, что 2-ацетил-4-метилтиазол (1) является основным компонентом, придающим кофе соответствующий аромат.



2-Бензилбензоксазол (5) хорошо фиксирует запахи. Поскольку сам он к тому же обладает приятным запахом зелени, его стали применять в парфюмерных составах. Этот оксазол производят конденсацией 2-аминофенола (2) с 2-фенилэтановой кислотой (3) или её этилатом (4).



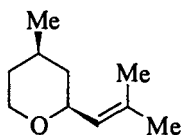
Эффективность реакции контролируется использованием каталитических добавок, соответственно, борной кислоты или тетрабутоксититана.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И МАКРОГЕТЕРОЦИКЛОВ

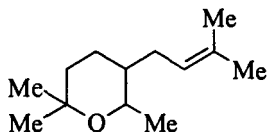
6.1. Производные пиранов

6.1.1. Тетрагидропираны с запахом розы, жасмина и сливочного масла

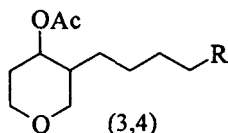
В парфюмерных средствах применяют производные тетрагидропиранов (1–4), обладающих цветочными ароматами:



(1) розеноксид
(запах герани,
розы и зелени)



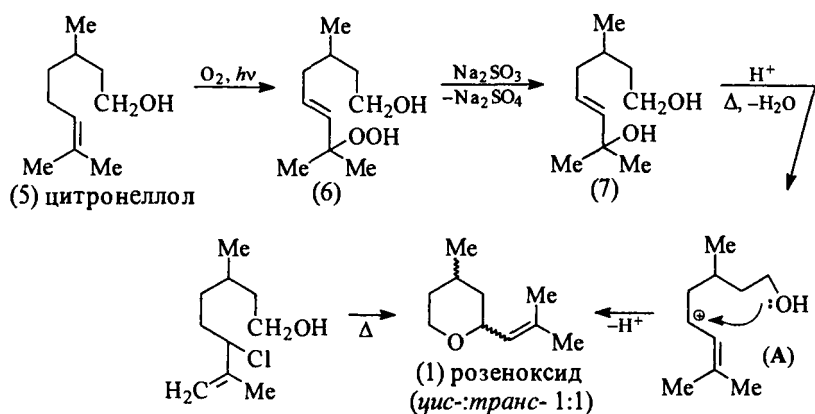
(2) пинаран
(цветочно-хвойный аромат)



(3) R = Me, жасмофил, жессемаль
(запах цветов жасмина с фруктовыми тонами);
(4) R = Et, жасмин-9 (жасминовый аромат)

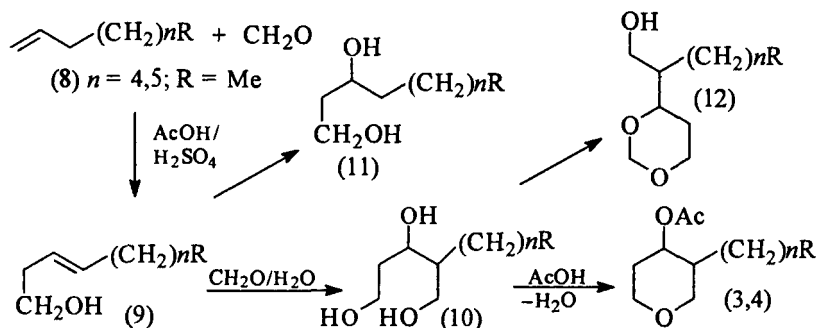
При использовании духов и одеколонов на базе розеноксида (1) следует иметь в виду, что он может служить аттрактантом и для некоторых насекомых.

Розеноксид (1) присутствует в розовом (до 0,1%) и гераниевом (до 1%, соотношение *цис*- : *транс*-изомеров 2:1) маслах. Синтетически его получают в виде смеси двух левовращающих геометрических изомеров (в соотношении 1:1; природная смесь обогащена *цис*-изомером, например, в розовом или гераниевом маслах).



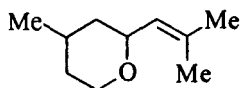
В качестве исходного соединения для первой стадии берут (–)-цитронеллол (5), который окисляют воздухом в условиях облучения ультрафиолетовым светом. Образующийся при этом *трет*-аллилгидропероксид (6) обрабатывают раствором сульфита натрия, восстанавливая пероксидную функцию в спиртовую. При дегидратации полученного таким образом диола (7) в присутствии H_2SO_4 происходит внутримолекулярная гетероциклизация (через аллильный катион А) с формированием шестичленного тетрагидропиранового кольца. В результате образуется равная смесь обоих геометрических изомеров. Розеноксид получают также при термическом дегидрохлорировании (сопровождающемся циклизацией) 2,6-диметил-3-хлор-8-гидроксиокт-1-ена.

4-Ацетилокситетрагидропираны (3,4) синтезируют из 1-алкенов (8) и формальдегида в системе $H_2SO_4/AcOH$ по каскадной реакции Принса, которая приводит к енолам (9), затем к триолам (10). Последние далее подвергаются внутримолекулярной циклодегидратации и О-ацилированию:

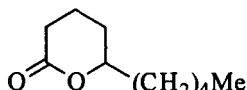


Основным недостатком этой схемы является образование ряда побочных продуктов типа диолов (11), 1,3-диоксанов (12) и их ацетатов, затрудняющих выделение целевых веществ, что увеличивает их себестоимость.

Из других производных тетрагидропирана можно отметить соединение (13), входящее в состав ароматов винограда и виноградных вин, а также соединение (14):

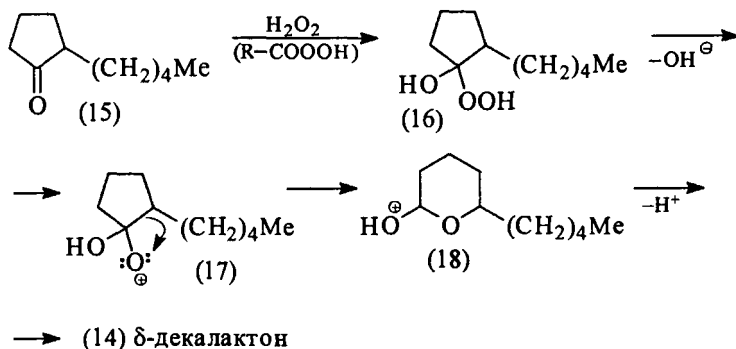


(13) ароматизатор
(виноградный запах)



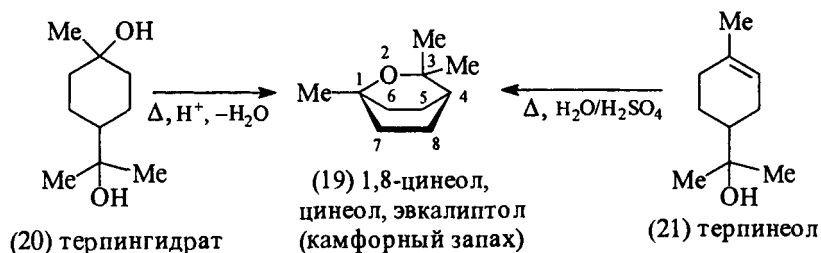
(14) δ-декалактон
(запах сливочного масла)

Лактон (14) входит в состав сыра и других молочных продуктов, а также содержится в кокосовых орехах. Он служит, главным образом, душистой пищевой добавкой. Его производят по реакции Байера–Виллигера — окислительным расширением цикла в исходном 2-(*n*-пентил)циклопентаноне (15), которое осуществляют действием надкислот (через пероксид 16, катион 17 и гидроксипиран 18):



Цинеол (1,3,3-триметилбицикло[2.2.2]-2-оксаоктан, 19) имеет запах камфоры и жгучий вкус. Его выделяют из эфирных масел эвкалипта, лавра и семян цитварной полыни. Цинеол придает эвкалиптовую ноту аромату душистого ямайского перца (*Aframomum melegueta*), сочетающего в себе запахи и жгучий вкус целого ряда пряностей и используемого в мясных и овощных блюдах, ликёрах, виски и бренди. Кроме того, бицикло-оксаоктан (19) применяют в качестве компонента для создания искусственных душистых масел и отдушек для мыла, зубных паст и эликсиров.

Цинеол синтезируют внутримолекулярной этерификацией терпингидрата (20) или гетероциклизацией терпинеола (21) в присутствии разбавленных минеральных кислот:



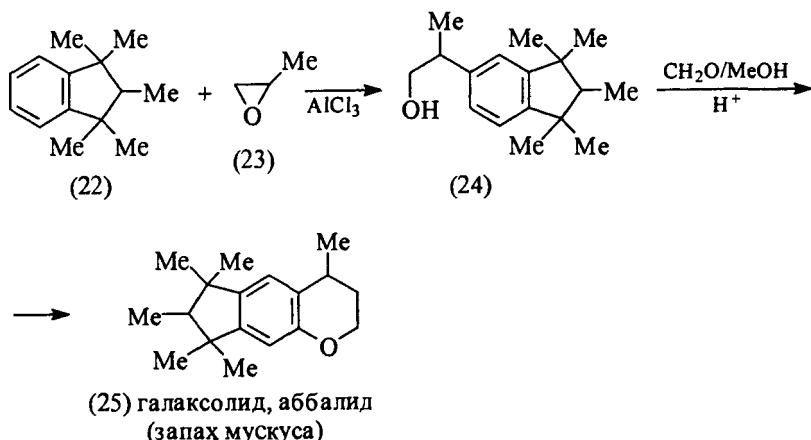
Эвкалиптовое масло, отбираемое перегонкой с паром из листьев вечнозелёных деревьев эвкалипта вида *Eucalyptus globules* L. с выходом до 1%, может содержать до 80% 1,8-цинеола (19). Добыча этого масла составляет до 3 тыс. т в год. Оно имеет свежий запах цинеола и используется в пищевых душистых эссенциях, парфюмерных композициях, отдушках для мыла, в синтетических моющих средствах и других товарах бытовой химии. Масло из эвкалипта укрепляет иммунную систему, обладает антисептическим и противовоспалительным действиями и в рамках ароматерапии рекомендуется для лечения острых респираторных заболеваний, бронхитов, простуд, гриппа, гайморита и туберкулеза. Оно облегчает ревматические боли и эффективно в лечении ожогов, обморожений, а также герпеса, полезно для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и в профилактике гипертонии.

Лавровое масло имеет пряный запах и острый вкус и в качестве базового компонента (до 70%) содержит 1,8-цинеол. Масло выделяют перегонкой с паром (4 ч, выход 1%) из листьев кустарника или дерева лавра благородного (*Laurus nobilis* L.). Название «благородный» растение получило, по-видимому, давно, поскольку ещё в античные времена венками из этого лавра увенчивали героев и победителей Олимпийских игр в Древней Греции (на XVII Олимпийских играх 2004 г., состоявшихся в Греции, призёров соревнований украсили венками из оливковых листьев). Кроме цинеола лавровое масло содержит ещё 40 веществ, главными из которых являются линалоол (до 9%) и другие монотерпеноиды (до 20%), а также монотерпеновые углеводороды (до 25%). Лавровым маслом ароматизируют поваренную соль и ряд косметических изделий. В ароматерапии оно используется при инфекциях пищеварительной системы, запорах, несварении, при воспалениях дыхательных путей и массажах при растяжении связок. Масло лавра помогает снять ревматические боли. Оно нормализует обмен веществ, улучшает память.

Некоторое количество цинеола (19) получают перегонкой с паром из древесины камфорного лавра и хвои пихты, предназначенной для выде-

ления камфоры. Из жидкого остатка эфирного масла методом дистилляции выделяют две фракции эвкалиптового масла, первая из которых обогащена (до 35%) цинеолом. Её под названием «белое камфорное масло» применяют в парфюмерии (в основном для получения искусственного эвкалиптового масла) и косметических изделиях. Вторая фракция состоит главным образом из сафрола.

Тетрагидропроизводное 1Н-индено[5,6-с]пирана (25) имеет мускусный запах и широко применяется для отдушивания мыла, косметических изделий, а также в ряде парфюмерных средств. Его производят в две стадии, исходя из алкилирования метилоксираном (23) пентаметилинда-на (22) (синтез его гомологов приведен в разд. 4.8):

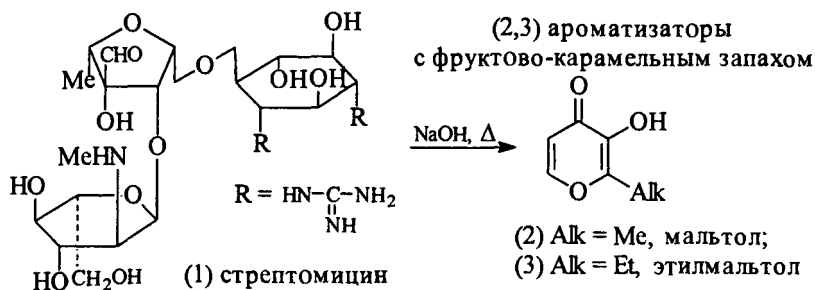


На второй стадии синтеза галаколида (25) продукт алкилирования (24) циклоконденсируют с формальдегидом. Селективность и выход целевого продукта увеличиваются в присутствии метанола или уксусного ангидрида.

6.1.2. Пираноны. Мальтолы с фруктово-карамельным запахом. Кумарин с запахом свежего сена

Широко встречающееся в природе (в молоке, иглах хвои, цикории) производное 4Н-γ-пиранона (2) — мальтол (3-гидрокси-2-метил-4Н-пиранон-4) применяют в качестве пищевой добавки для усиления специфического вкуса и аромата в таких пищевых продуктах как конфеты, джемы и напитки, придавая им фруктовый запах (особенно сочетается с запахом малины). Отмечено к тому же, что он образуется при термической обработке сахара (в карамели) и хлебопечении (в хлебной корке). Его используют также в парфюмерных и косметических составах. Маль-

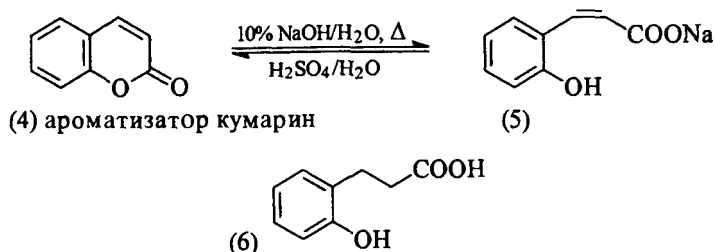
тол (2) проявляет и другие полезные свойства — бактериостатика и регулятора роста растений. Выделяют его из древесной хвой, а также получают при гидролизе стрептомицина — аминогликозидного антибиотика (1):



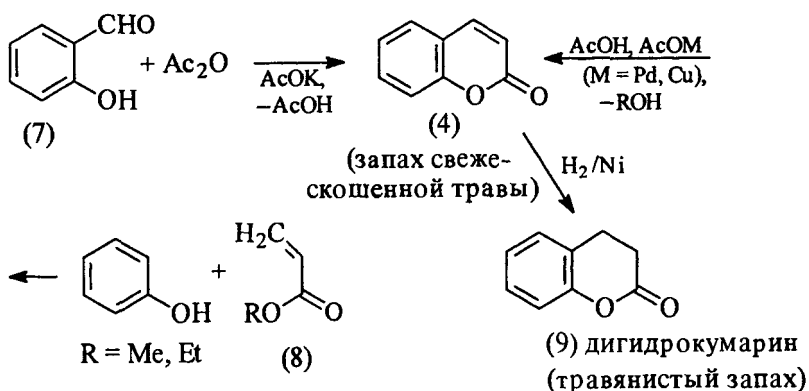
Его гомолог — этилмальтол (3) также образуется при этой реакции. Он известен как важный усилитель сладкого вкуса (в несколько раз более сильный, чем сам мальтол) и как составляющая ароматизирующих смесей с фруктово-карамельными запахами. В последнем десятилетии XX в. было весьма модным придавать «пищевые» — фруктово-кондитерские оттенки парфюмерным композициям. Например, в 1992 г. этилмальтол использовали для придания женской туалетной воде запаха карамели.

В растениях в виде гликозидов встречается бензо[5,6]пиран-2-он (кумарин, 4), обладающий горьким вкусом и пряным запахом свежескошенной травы. «Ветерок разносит из поляны сонной / Скошенного сена запах благовонный» (А. Апухтин). В 1884 г. впервые кумарин был введен в одеколоны, ставшие затем отдельной группой так называемых фужерных или папоротниковых запахов. В то время появились первые мужские духи «Jicky», в состав которых вошли синтетические душистые вещества — кумарин, ванилин и линалоол, в сочетании с натуральными растительными маслами — бергамотным и лавандовым, а также цибетом — продуктом животного происхождения (см. разд. 3.3). Кумарин в настоящее время используют также в качестве отдушки для туалетного мыла, в косметике и как ароматизатор табачных изделий и пищевых эссенций. Это производное 2Н- α -пиранона выделяют из бобов тонка (*Cumaria odorata*), листьев жёлтого донника (*Melilotus officinalis*) и других растительных материалов. Например, сухие листья донника экстрагируют эфиром. Тёмно-зелёный экстракт после удаления эфира кипятят в воде и светло-зелёную водную вытяжку обрабатывают горячим 10%-ным раствором щёлочи для гидролитического превращения кумарина (4) в натриевую соль *цис*-кумариновой кислоты (5). В концентрированной щёлочи она изомеризуется в *транс*-форму. Зелёные пигменты экстрагируют эфиром, водный раствор затем подкисляют 20%-ной серной кислотой. При этом соль (5) ци-

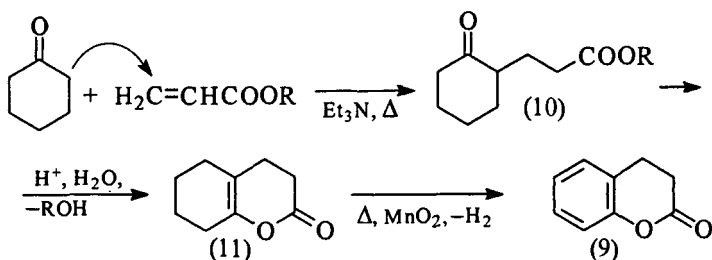
клизуется в кумарин (4), который осаждается в смеси с 3-(2-гидроксибензил)пропионовой кислотой (6), которая обладает медовым запахом. Обработкой этой смеси водным раствором соды получают водорастворимую соль кислоты (6), а негидролизующийся в этих условиях кумарин экстрагируют эфиром. Очищают полученный таким образом кумарин (4) перекристаллизацией из воды:



В промышленности кумарин синтезируют либо конденсацией салицилового альдегида (7) с уксусным ангидридом либо фенола с акрилатами (8) под давлением при катализе ацетатами меди и палладия:



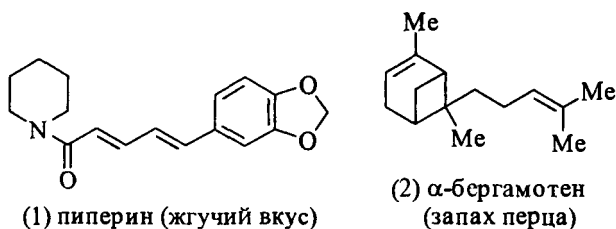
3,4-Дигидропроизводное кумарина (9) обладает запахом травы и, в отличие от кумарина (4), используется главным образом как пищевой ароматизатор. Его получают гидророванием кумарина. Ещё один промышленный способ синтеза дигидрокумарина (9) основан на присоединении α -метиленовой группы циклогексанона к олефиновой связи эфира или акриловой кислоты (реакция Михаэля):

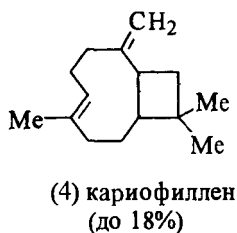
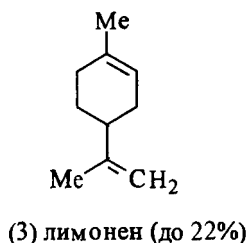


Получающийся при этом аддукт Михаэля (10) гетероциклизуется в условиях кислотно-катализируемого гидролиза с образованием гексагидрокумарина (11). В последнем циклогексеновое ядро затем ароматизируют нагреванием с диоксидом марганца.

6.2. Производные пиридина. Масло черного перца

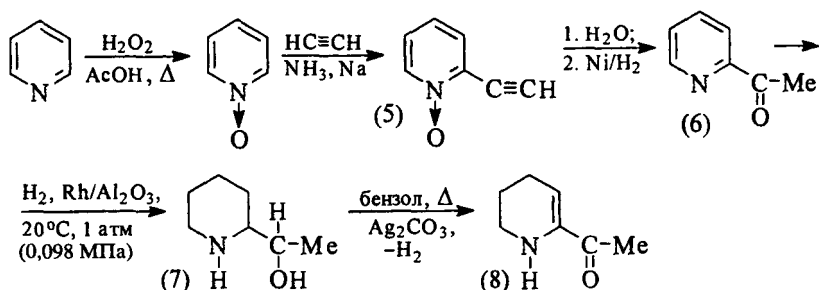
Среди душистых веществ производные пиридина почти не встречаются, чаще всего они обладают неприятными навязчивыми запахами, что нашло некоторое применение для денатурирования низших спиртов, в которые их добавляют в очень небольших концентрациях, ибо они имеют чрезвычайно низкие пороги обоняния. Производные пиридина в парфюмерии и косметике за редким исключением не используются. Примером такого исключения может служить применение масла чёрного перца, которое выделяют из зёрен-плодов лианоподобного лазящего кустарника (*Piper nigrum* L.) перегонкой с паром с выходом до 3%. Его культивируют в Индонезии, Индии, Вьетнаме и Мадагаскаре. Перечное масло содержит в качестве основных четыре компонента (1–4), определяющих его вкус и запах. Алкалоид пиперин (1) обеспечивает зернам жгучий вкус (в масле, содержащем пиперина не более 9%, такого вкуса уже не ощущается). Специфический запах перцу и маслу придает α -бергамотен (2), содержание которого в масле составляет 4%). Определённое влияние на аромат оказывают лимонен (3) и кариофиллен (4), а также следовые количества некоторых производных пиридина и пиазина.



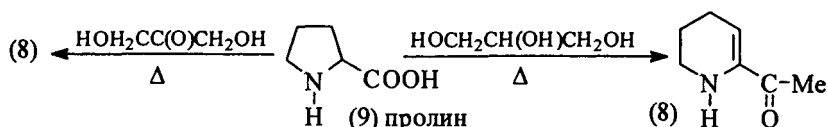


В случае экстракции перца спиртом получают перечный резеноид (после удаления растворителя), в котором концентрация пиперина превышает 25%. Резеноид в основном используют в пищевых продуктах. Эфирное перечное масло применяют не только в парфюмерии и косметике, но и в ароматерапии, где его возбуждающие свойства рекомендуются для повышения аппетита и снятия болезненных ощущений при ревматизме.

Основным компонентом сложной запаховой композиции свежеспечённого хлеба, которая, как известно, не сохраняется долго, является 2-ацетил-1,4,5,6-тетрагидропиридин (8), выделенный из хлеба экстракцией хлористым метиленом. В чистом виде он обладает очень сильным запахом крекеров. Его синтезируют из N-оксида 2-этилпиридина (6), который гидратируют в ацетилпиридин (6). Гидрирование соединения (6) над родиевым катализатором приводит к 1-(2-пиперидил)этанолу (7). Интересно, что при окислении последнего карбонатом серебра в кипящем бензоле происходит не только дегидрирование вторичной спиртовой группы до кетонной, но и частичное дегидрирование гетерокольца с образованием енаминного фрагмента:



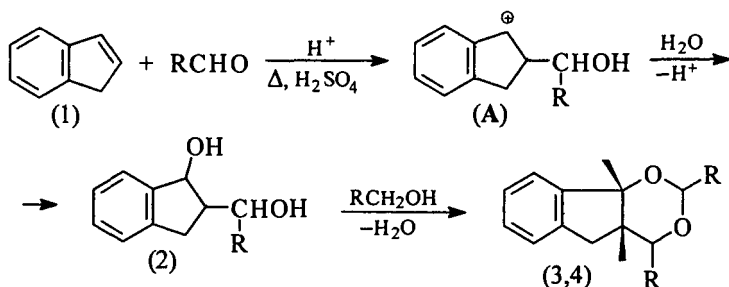
При выпечке хлеба и печенья тетрагидропиридин (8), по-видимому, образуется из остатков белкового пролина (9), так как в эксперименте его удается выделить, правда с небольшим выходом, при нагревании этой α -аминокислоты с глицерином или 1,3-дигидроксиацетоном:



Можно отметить также, что из производных хинолина его изобутил-производное придаёт аромату духов и одеколонов оттенок запаха кожи.

6.3. Производные 1,3-диоксана и пиразина

При кислотно-катализируемой конденсации индена (1) с метаналем или этаналем в условиях реакции Принса образуются (через катион А и диол 2) индано[1,2-д]диоксаны (3, 4) с *цис*-сочлением 1,3-диоксанового кольца:

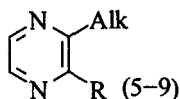


- (3) R = H, индофлор, индоларом (запах жасмина);
 (4) R = Me, магнолан, индолаль (запах герани и магнолии)

Незамещённый продукт индофлор (3) имеет запах цветов жасмина, а введение двух метильных групп преобразует запах, который у магнолана (4) начинает напоминать аромат цветов магнолии и герани. Оба душистых вещества добавляют в мыла и парфюмерные изделия.

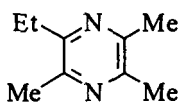
Ряд замещённых пиразинов (5–9) проявляет ароматизирующие и вкусовые свойства. Этилпиразин (5) при добавке в табаки интенсифицирует их аромат. 2-Метокси-3-метилпиразин (6) обуславливает запах и вкус жареных арахиса, кофе и бобов какао. При постепенном удлинении алкильной цепочки аромат изменяется следующим образом: 2-метокси-производные 3-(2-пропил)- и 3-(2-*n*-бутил)пиразинов (7 и 8) обладают запахом зелёного горошка, а 2-метокси-3-*n*-гексилпиразин (9) придаёт характерный пряный аромат только перцу. 2,3,5-Триметил-6-этилпиразин (10) добавляют к шоколаду для усиления запаха какао.

(5–11) ароматизаторы

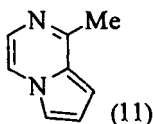


(5) R = H, Alk = Et (усилитель запаха);

(6) R = OMe, Alk = Me (запах жареных зёрен кофе и какао);

(7) R = OMe, Alk = CHMe₂ (запах зелёного горошка);(8) R = OMe, Alk = -CH(Me)CH₂Me (запах зелёного горошка);(9) R = OMe, Alk = *n*-C₆H₁₃ (запах перца)

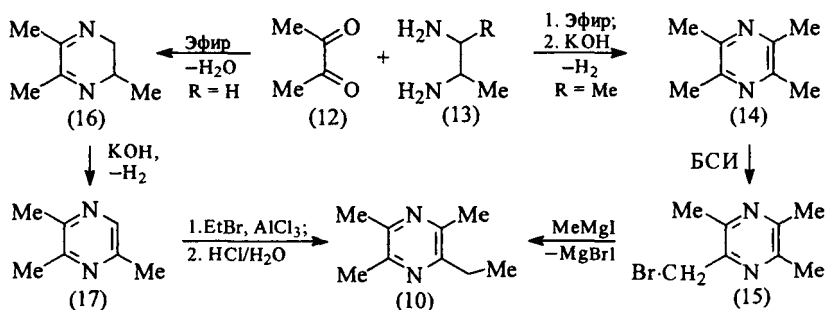
(10) усилитель запаха какао



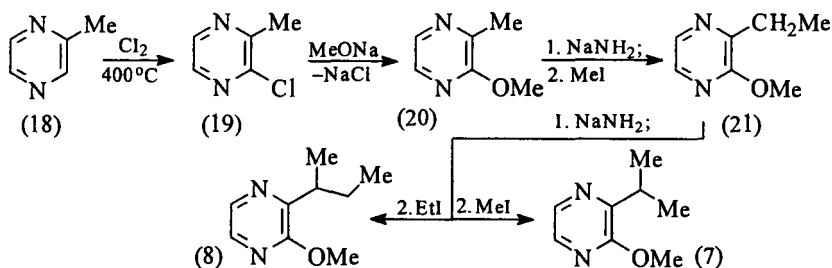
(запах жареного мяса)

При аннелировании пиразинового цикла пиррольным образуется пирроло[1,2-а]-пиразиновая система, 8-метилпроизводное которой (11) является важнейшей составляющей аромата жареного мяса.

Ароматизатор (10) получают двумя путями. На начальной стадии (одинаковой для обоих путей) проводят конденсацию бута-2,3-диона (диметилглиоксаля, 12) с диаминоалканами (13). При этом в зависимости от строения исходного диамина (13) образуются замещённые дигидропиразины типа (16), которые действием щёлочи дегидрируют в пиразины (14 и 17). В случае тетраметилпиразина (14) одну из метильных групп подвергают радикальному бромированию бромсукцинимидом (БСИ), а бромметильную группу в соединении (15) затем превращают действием реактива Гриньяра в этильную. В альтернативном пути синтеза пищевой добавки (10) промежуточный триметилпиразин (17) этилируют по незамещённому положению в условиях реакции Фриделя–Крафтса:



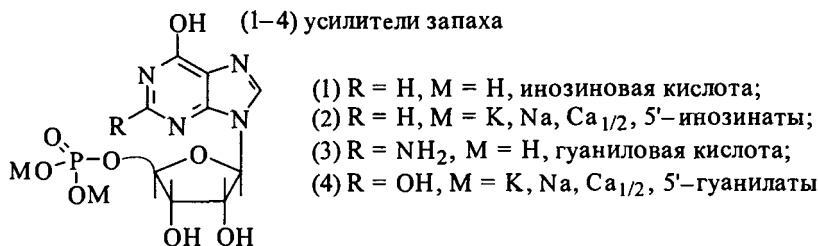
Вкусовые ароматизаторы (7 и 8) синтезируют из 2-метилпиразина (18) последовательными реакциями высокотемпературного монохлорирования по гетероароматическому ядру, нуклеофильного замещения атома хлора (метоксилирования хлорпиразина, 19) и наращивания алкильной цепи в соединениях (20 и 21) алкилиодидами в присутствии сильного основания (амида натрия):



6.4. Мононуклеотиды пуринового ряда.

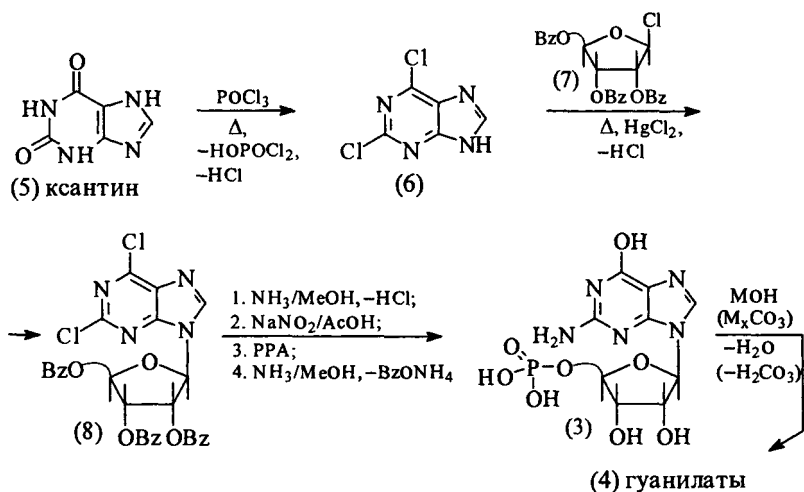
Инозинаты и гуанилаты в качестве усилителей запаха

Инозиновая (1) и гуаниловая (3) кислоты и их соли (2,4) относятся к сильным усилителям (оживителям) и модификаторам вкуса и аромата пищевых изделий (консервов, приправ, супов и др.). Эти нуклеозидмонофосфаты получают щелочным гидролизом рибонуклеиновых кислот (например, гуаниловую кислоту выделяют в больших количествах из рыбьей чешуи).

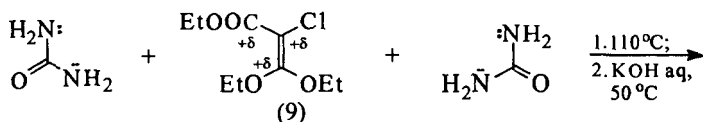


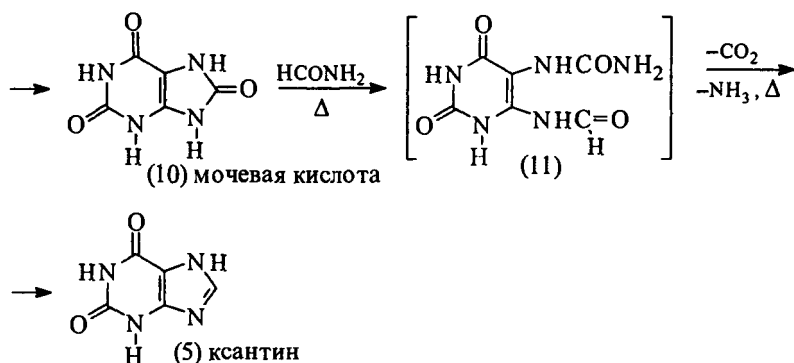
Инозиновую (инозин-5'-монофосфорную) кислоту (1) получают главным образом ферментацией глюкозы. Гуаниловую кислоту (3) и её соли гуанилаты (4) получают из ксантина (5), который хлорируют до ди-

хлорпурина (6). Затем осуществляют взаимодействие пурина (6) с ацил-галогенозой (7) (рибозой, в которой гликозидный гидроксил замещён на атом галогена, а остальные группы OH защищены бензоильными остатками). В полученном в результате конденсации нуклеозиде (8) нуклеофильно замещают атомы хлора на аминогруппы (действием аммиачно-спиртового раствора), а далее аминную функцию при С-6 превращают через соль диазония в гидроксильную. После акта фосфорилирования полифосфорной кислотой (ПФК) проводят снятие бензоильной защиты у рибозного фрагмента. Аналогично можно рибозилировать гуаниновое основание, у которого группы NH, NH₂ и OH защищены действием бис-(триметилсилил)амин:

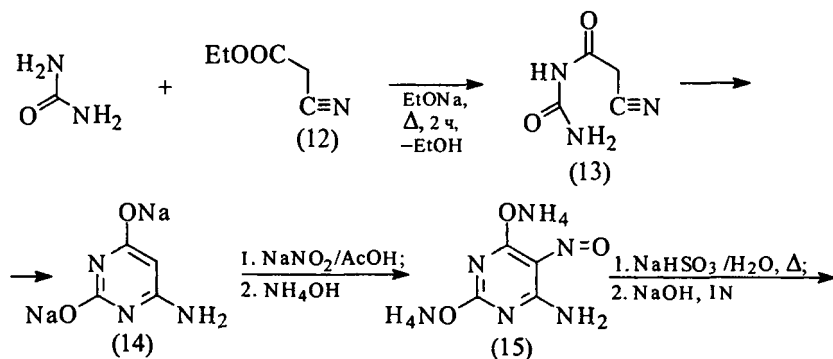


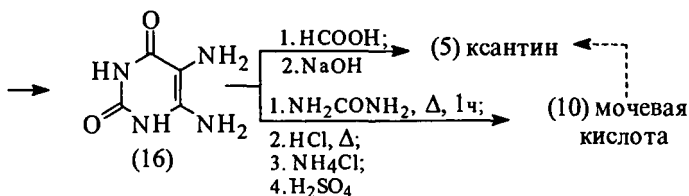
Ксантин (5) получают синтетическими методами. По одной из схем его синтезируют через мочевую кислоту (10). В этом случае сначала проводят термическую конденсацию двух молекул мочевины с ацеталем (9). Образуется мочевая кислота (10). При её нагревании (или нагревании её триацетатной формы) с формамидом происходит восстановительный процесс дедикализации-рециклизации (слабое кипение с выделением углекислого газа и аммиака). В результате через промежуточный пиримидин (11) с высоким выходом образуется ксантин (5):





В другом промышленном, более многостадийном, методе мочевую кислоту (10) и ксантин (5) синтезируют из карбамида и более доступного и дешёвого производного малоновой кислоты — 2-цианоацетата (12). Их конденсацию проводят кипячением в присутствии этилата натрия. Реакция проходит через промежуточный нитрил (13) с образованием соли 4-аминоурацила (14). Затем эту соль нитрозируют при температуре 0–2 °С в водной уксусной кислоте и смесь подщелачивают аммиаком. Полученную соль нитрозоурацила (15) восстанавливают в виде водной суспензии до диамина (16) при нагревании с гидросульфитом натрия. Диамин (16) циклируют в ксантин (5) конденсацией с муравьиной кислотой. Если же этот диамин сплавляют с мочевиной (160 °С), а затем смесь растворяют в щёлочи, фильтруют, фильтрат нейтрализуют соляной кислотой и хлористым аммонием, то получают аммонийную соль мочевой кислоты. Ёе обрабатывают H_2SO_4 и свободную мочевую кислоту (10) высаживают водой:



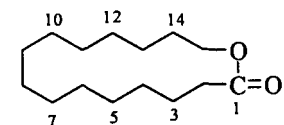


Мочевую кислоту затем используют в синтезе ксантина, рассмотренном выше.

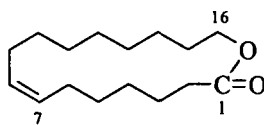
6.5. Производные макрогетероциклов. Макролиды с мускусным запахом. Масло ангелики

Целый ряд соединений, структура которых основана на многочленном (обычно содержат от 13 до 17 атомов углерода в кольце) кислородсодержащем гетероцикле, обладает мускусным запахом. Большей частью это сложные циклические эфиры — макролактоны, которые называют еще макролидами. Номенклатура ИЮПАК рекомендует называть лактоны, беря за основу название углеродной цепочки исходной алифатической кислоты и добавляя к нему окончание «олид». Перед названием ставят цифру, указывающую на номер углеродного атома, который замыкает цикл на кислород, считая от карбоксильного атома углерода. Так, макролактон (1) является 15-пентадеканолидом, а макролид (2) — 16-гексадецен-7-олидом.

(1, 2) макролиды с запахом мускуса



(1) 15-пентадеканолид, экзальтолид, тибетолид

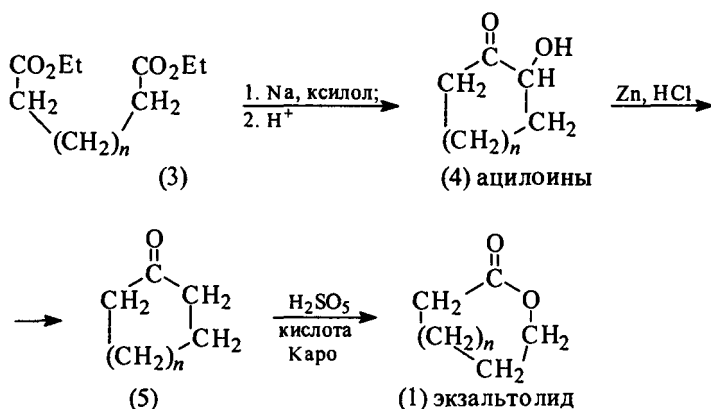


(2) 16-гексадец-(цис-7)-енолид, амбреттолид

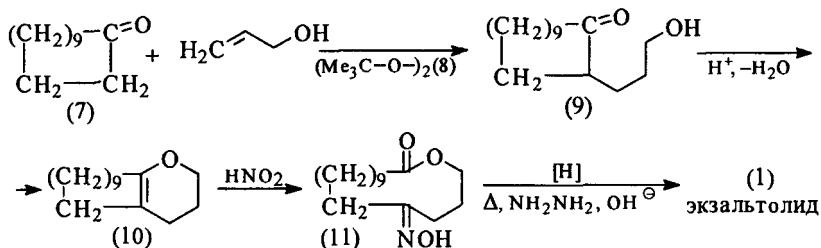
Душистые макролиды (1, 2) кроме ценного мускусного запаха, имеющего амбровый оттенок, обладают свойством синергистов — усиливают запахи других душистых веществ в парфюмерно-косметических композициях. Амбреттолид (2) считается самым дорогим веществом, используемым только для приготовления высокоценных духов. И экзальтолид (1), и амбреттолид (2) имеют растительное происхождение. Макролид (1) входит в состав масла, выделяемого из корней и семян дудника (дягиля или ангелики, *Angelica officinalis*). Его содержание в масле невелико —

всего 1–2,5%, но именно он придает маслу мускусный аромат. Это масло имеет высокую цену. В ароматерапии оно полезно при простудах, кашле и астме. Амбреттолид (2) содержится в масле, выделяемом из семян *Hibiscus abelmoschus*.

Один из общих методов синтеза макролактонов заключается в ацилоиновой циклоконденсации полных эфиров дикарбоновых кислот (3) с последующим восстановлением ацилоинов (4) до макрокетонов (5) (см. разд. 3.3). Полученные макрокетоны затем превращают тем или иным способом в целевые макролиды. Так, окислительной перегруппировкой Байера–Виллигера макрокетон (5, $n = 11$) действием надсерной кислоты (кислоты Каро, 6) окисляют до душистого экзальтолида (1):



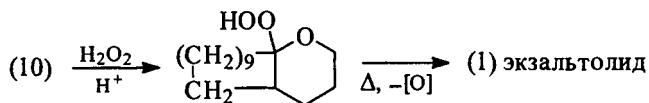
В другом способе трансформации макрокетонов в макролиды используют многоступенчатую схему. Например, кетон (7) превращают в экзальтолид так:



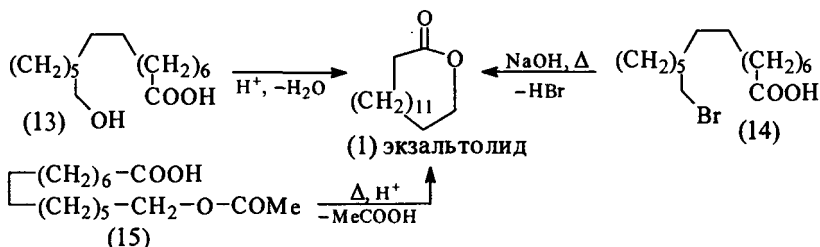
На первой стадии осуществляют присоединение по радикальному механизму (в присутствии бис-*трет*-бутоксидов, 8) проп-2-ен-1-ола (аллилового спирта) к α -положению кетона (7). На второй стадии проводят кислотно-катализируемую гетероциклизацию полученного кетоспирта (9) в ненасыщенный бицикл (10). Затем действием азотистой кислоты это бициклическое соединение подвергают деструктивному окис-

лительному нитрозированию по двойной связи. В результате чего бицикл (10) превращается в моноциклический макролактон (11), в котором углеродный атом в положении 12 оксимирован. На заключительном этапе гидразингидратом в щелочной среде исчерпывающе восстанавливают оксимную группу в гидроксильную.

Производное дигидропирана (10) можно окислить также пероксидом водорода до гидропероксида (12), которое затем термически расщепляют кипячением в ксилоле до целевого экзальтолида (1):

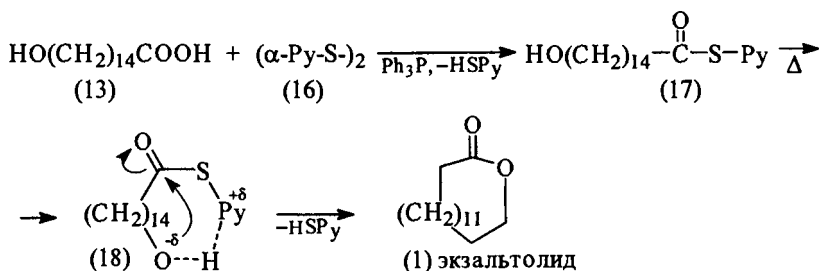


Для синтеза макролактонов типа (1) используют также ω -бром-, (14), ω -гидрокси-, (13), и ω -алкоксикарбонилпроизводные (15) высших жирных кислот (ВЖК):

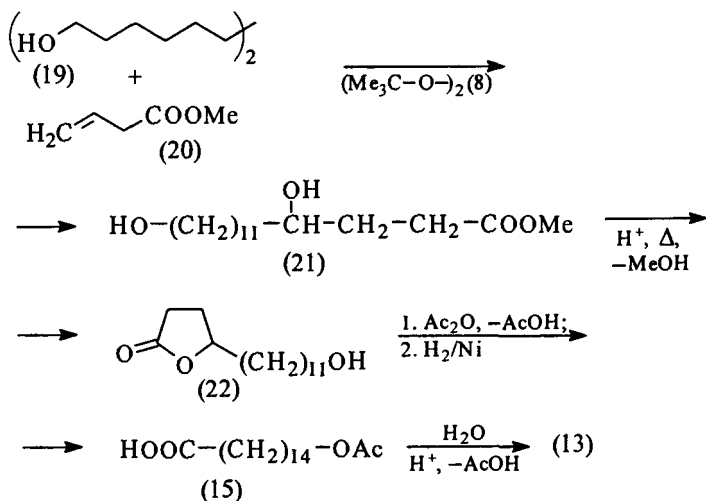


Условием их циклизации является наличие свернутой конформации, в которой концевые реагирующие фрагменты сближены. Очевидно, что в случае развёрнутой (линейной) конформации могут образоваться лишь олигомерные (цепные) эфиры. В условиях малых концентраций производных ВЖК селективность по внутримолекулярной циклизации резко возрастает, так как межмолекулярные встречи для формирования нециклических эфиров маловероятны. Однако для промышленности приём разбавления не экономичен и его всё-таки удаётся избежать использованием предварительной тиоэтерификации ВЖК (13) с помощью дипиридилдисульфида (16). Этот приём темплейтного типа позволил ускорить лактонизацию благодаря активизации не только карбоксильной, в тиоэфире (17), но и концевой гидроксильной группы.

Благодаря ориентации гидроксильной группы в сторону нулеофильного атома азота в тиоэфире (17) происходит её анионизация и сближение обеих реагирующих концевых групп в промежуточном цвиттер-ионе (18). Реакцию проводят в кипящем ксилоле с повышением выхода целевого макролактона (1) до 50%.



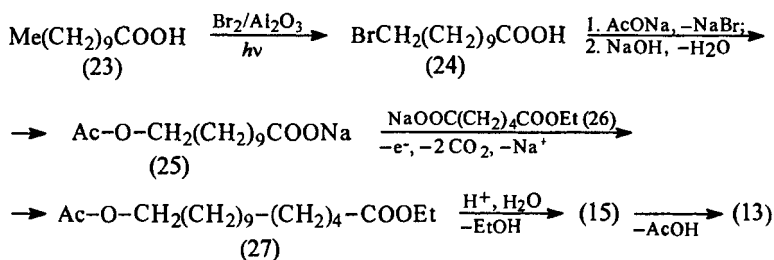
ω - Гидроксипентадекановую кислоту (13) и её эфир (15) получают из додекан-1,12-диола (19) по следующей схеме:



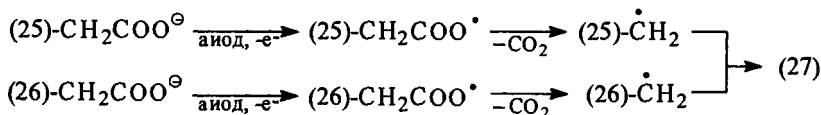
Диол (19) сочетают по радикальному механизму с молекулой эфира бут-3-еновой кислоты (20). В полученном таким образом эфире 4,15-дигидроксипентадекановой кислоты (21) необходимо элиминировать лишнюю гидроксигруппу при С-4. Это осуществляют следующим приёмом. Сначала эфир (21) циклизуют в γ -бутиролактон (22), затем защищают в нём концевую гидроксигруппу, а лактонную часть подвергают каталитической восстановительной дециклизации на никеле Ренея. В результате ОН-группа при С-4 элиминируется и образуется О-ацильное производное (15). Свободную гидроксикислоту (13) генерируют, гидролизуя эфир (15).

Ещё один оригинальный метод синтеза кислот (13) и (15) основан на бромировании ундекановой кислоты (23), которое осуществляют под действием ультрафиолетового облучения. Это приводит к статистическому набору бромпроизводных. Однако в присутствии оксида алюминия образуются комплексы, ориентированные карбоксильными группами к поверхности оксида (вследствие их хемосорбции), а алифатическим

концом — наружу, что обеспечивает резкое возрастание селективности по ω -бромпроизводным.

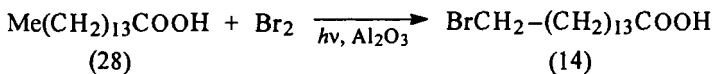


Полученную ω -бромундекановую кислоту (24) О-ацилируют и в виде натриевой соли (25) вводят в электрохимическую конденсацию с солью моноэфира адипиновой кислоты (26). При электролизе смеси этих солей в спиртовом растворе на аноде образуются оксидные радикалы, которые декарбоксилируются до алкильных радикалов, а последние, вступая в содимеризационное С—С-сочетание, превращаются в сложный эфир (27):

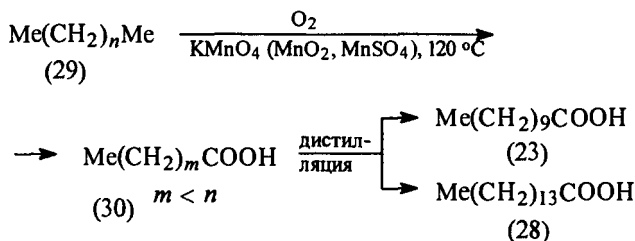


Ступенчатым гидролизом этого диэфира получают кислоты (15) и (13).

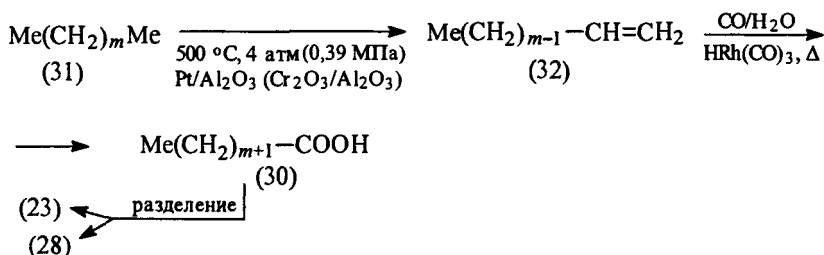
ω -Бромпентадекановую кислоту (14) синтезируют аналогичным методом радикального бромирования пентадекановой кислоты (28):



Некоторое количество синтетических ундекановой (23) и пентадекановой (28) кислот получают окислением узкой фракции нормальных высших парафинов (29) воздухом в присутствии соединений марганца, служащих инициаторами и катализаторами. Окисление проходит с разрывом С—С связей, поэтому образуются ВЖК (30) с меньшей длиной углеродной цепи, тонкой дистилляцией которых выделяют кислоты (23) и (28):



В связи с разработкой селективных методов термокаталитического дегидрирования высших парафинов (31) до высших олефинов (32) внедрены также методы гидрокарбосилирования узкой фракции α -олефинов до ВЖК (23, 28). Катализ осуществляют на карбонилах металлов [150 °C, 5–10 атм (0,49–0,98 МПа)]:

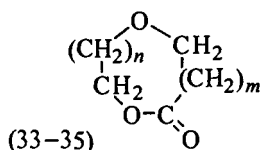


Использование модифицированных катализаторов, типа гидрида трис(трифенилфосфин)карбонилродия позволяет заметно увеличить селективность и снизить температуру процесса. Полагают, что алкен присоединяется к металлу, а затем монооксид внедряется по связи алкил-металл с образованием комплекса ацил-металл. При последующем гидроксилировании фрагмента $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—Rh}$ оксогруппа превращается в карбок-

сильную с разрывом связи с металлом, который насыщается водородом и снова участвует в присоединении к новой молекуле алкена. Родиевые катализаторы очень региоселективны (дают в основном прямоцепочечные кислоты), но дороги. В промышленности используют также кобальтовые катализаторы, которые дешевле, но приводят к образованию смеси кислот нормального и изостроения.

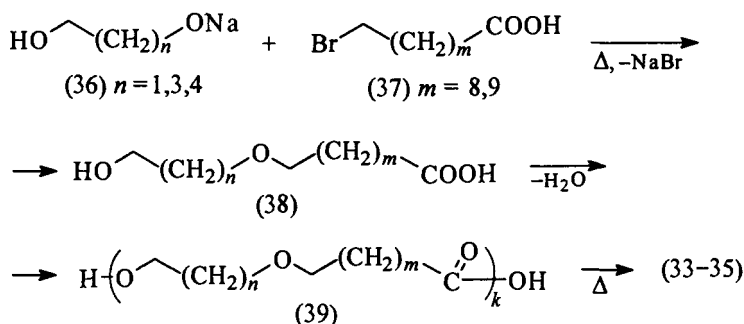
Ряд синтетических оксапроизводных макролидного типа, как оказалось, также имеют мускусный запах и стойкость, позволившие их применять в качестве важных душистых веществ. Так, 15- (33) и 17-членные (34,35) гетероциклические лактоны являются ценными отдушками, добавляемыми в мыла

и косметические продукты (все три вещества), а также в пищевые (только 34). Для приготовления духов и одеколонов используются макролиды (33 и 34).

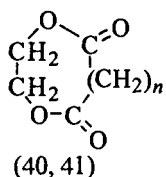


- (33) $n = 1, m = 9$, 12-окса-14-тетрадеканолд, оксалактон 2–11
(мускусно-кедровый запах);
 (34) $n = 4, m = 8$, 11-окса-16-гексадеканолд, муск-R,
(запах мускуса);
 (35) $n = 3, m = 9$, 12-окса-16-гексадеканолд, оксалактон 4–11,
цervолид (запах мускуса)

Все эти синтетические макролиды производят по идентичной технологии. На первой стадии конденсируют 1,ω-алкандиолы (36) в виде О-натриевых производных с нормальными ω-бромалифатическими кислотами (37). Полученные простые моноэфир (38) легко полимеризуются до полиэфиров (39), которые затем термически деполимеризуются с последующей гетероциклизацией и таким образом превращаются в конечные душистые гетеромакролиды (33–35).

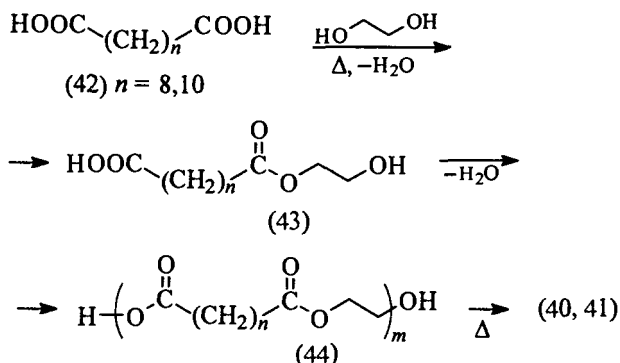


Многочленные циклические диэфиры макролидного типа (40,41) также обладают мускусным запахом и нашли применение в виде отдушек для мыла, косметических изделий и в качестве компонентов парфюмерных составов. Эфир (41), кроме того, применим как фиксатор запахов.

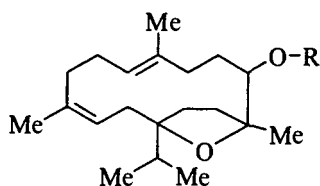


- (40) $n = 8$, сабинат
(запах мускуса с жирным тоном);
(41) $n = 10$, арова, мусконат
(мускусный запах)

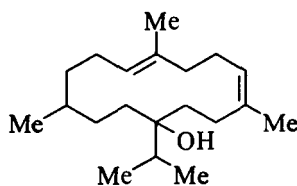
В синтезе этих макролидов в качестве исходных веществ применяют высшие и дикарбоновые кислоты (42) — себациновую ($n = 8$) и 1,10-декандиовую ($n = 10$). Эти кислоты при нагревании с этиленгликолем сначала превращаются в моноэфиры (43), которые самопроизвольно конденсируются в линейные полиэфиры (44). При повышенной температуре подобные полиэфиры, как было сказано выше, подвергаются термической деполимеризации и стабилизируются в виде макроциклических диэфиров (40, 41).



Приведем ещё два макрогетероциклических соединения, издавна игравших и продолжающих играть поныне известную роль в жизни многих людей. Речь идёт о запахообразующих компонентах ладана и ладанного масла — инцессоле (45) и его О-ацетате (46), относящихся к бицикло[10.2.1]оксапентадекадиенам:



- (45) $R = \text{H}$, инцессол;
(46) $R = \text{Ac}$, его ацетат



(47)

Справедливости ради, следует сказать, что запах ладана имеет и третий компонент — циклотетрадекадиенол (47). Кроме того, в эфирном масле ладана, обладающем бальзамическим ароматом с лимонным тоном, содержится до 60% монотерпеновых углеводов и до 10% их кислородпроизводных. Некоторые масла обогащены октанолом (до 60%) и его ацетатом. Ладан (или олибанум) является смолой деревьев священной босвеллии (*Boswelli sacra* F.). Его экстрагируют спиртом, экстракт фильтруют и из раствора упаривают спирт, получая масло ладана абсолют (выход 10%), которое добавляют в духи. Духи с добавками ладана имеют «восточные» тона запаха. В ароматерапии используют ладанное масло в случае астмы и простуды, а также для ухода за кожей и предотвращения облысения. Ежегодная добыча ладана составляет 2–3 тыс. т. Он производится в Эфиопии, Эритрее, Йемене, Индии. Львиная его доля предназначается для использования в воскурениях в храмах различных (восточных и западных) религий. Это направление его применения возникло около 5 тыс. лет назад.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ароматы и запахи в культуре: В 2 кн. / Сост. О.Б.Вайнштейн, М.: Новое лит. обозрение, 2003.
- Артемова А. Ароматы и масла исцеляющие и омолаживающие. СПб: Диля, 2004.
- Березин Б.Д., Березин Д.Б. Курс современной органической химии. М.: Высш. шк., 2001.
- Братус И.Н. Химия душистых веществ. М.: Агропромиздат, 1992.
- Браун Д.В. Ароматерапия. М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004.
- Быков Г.В. История органической химии. М.: Наука, 1978.
- Войткевич С.А. 865 душистых веществ для парфюмерии и бытовой химии. М.: Пищ. пром-сть, 1994.
- Войткевич С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. М.: Пищ. промыш., 2001.
- Войткевич С.А., Хейфич Л.А. От древних благовоний до современной парфюмерии и косметики. М.: Пищ. пром-сть, 1997.
- Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 1996.
- Евстигнеева Р.П. Тонкий органический синтез. М.: Химия, 1991.
- Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. М.: Высш. шк., 1978.
- Кретович В.Л. Биохимия растений. М.: Высш. шк., 1980.
- Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В., Шамиурин А.А. Практические работы по химии природных соединений. М.: Высш. шк., 1966.
- Ласло П. Логика органического синтеза: В 2 т. М.: Мир, 1998.
- Лебедев Н.Н. Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза. М.: Химия, 1988.
- Нечаев А.П., Кочеткова А.А., Зайцев А.Н. Пищевые добавки. М.: Колос, 2002.
- Нифантьев Э.Е., Пармонова Н.Г. Основы прикладной химии. М.: Владос, 2002.
- Общая органическая химия. В 12 т. Пер. с англ./ Под ред. Н.И.Кочеткова и др. М.: Химия, 1981–1988.

- Основы органической химии пищевых, кормовых и биологических активных добавок /А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядин, Ле Туан Ань и др. М.: ИКЦ «Академкнига», 2006.
- Петров А.А., Бальян Х.В., Трощенко А.Т. Органическая химия/Под ред. М.Д. Стадничука. СПб: Иван Фёдоров, 2003.
- Пожарский А.Ф., Солдатенков А.Т. Молекулы-перстни. М.: Химия, 1993.
- Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. М.: Изд-во МГУ, 1999. Ч. 1, Ч 2.
- Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. Ч. 3, Ч. 4.
- Риммель Э. Энциклопедия парфюмерии. М.: Пищ. пром-сть., 1998.
- Сарафанова Л.А. Пищевые добавки : энциклопедия. СПб: ГИОРД, 2003.
- Семёнов А.А. Очерк химии природных соединений. Новосибирск : Наука. Сибирская изд. Фирма РАН, 2000.
- Смит В., Бочков А., Кейпл Р. Органический синтез. Наука и искусство. М.: Мир, 2001.
- Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001.
- Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных растений. 2-е изд. испр. и доп. М.: Мир, 2003.
- Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Средства защиты, лечения и регуляции роста животных и растений. Основы органической химии. М.: Химия, 2004.
- Теддер Дж., Нехватал А., Джубб А. Промышленная органическая химия. М: Мир, 1977.
- Толковый словарь по косметике и парфюмерии/Г.В. Авраменко, С.А. Войткевич, С.Е. Гулый, и др.; под ред. Т.В. Пучковой и А.А. Родионова. Том 2. Сырье и биологически активные добавки. ООО «Фирма Клавель». М., 2000.
- Травень В.Ф. Органическая химия: В 2 т. М.: ИКЦ «Академкнига», 2004.
- Хейфиц Л.А., Дашунин В.М. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии. М.: Химия, 1994.
- Шабаров Ю.С. Органическая химия. М.: Химия, 2000.
- Шулов Л.М., Хейфиц Л.А. Душистые вещества и полупродукты парфюмерно-косметического производства. М.: Агропромиздат, 1990.
- Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T., Katritzky A.R. Heterocycles in Life and Society. An introduction to heterocyclic chemistry and biochemistry and the role of heterocycles in science, technology, medicine and agriculture. Chichester. New York: J. Wiley, 1997.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абсолю 45
Альдегид анисовый 174
Альдегид коричный, *транс*-3-фенил-пропеналь 162
Альниталь 208
Амбра 129, 204
Амбреин 131, 204
Амбреттоид, 16-гексадецен-7-оид 32, 227
Амбриаль 130
Амброксид, пергидро-3а,6,6,9а-тетра-метилнафто[2,1-*b*]фуран 203
Анестол, 1-(4-метоксифенил)пропен 11, 172
Анфлэраж 43
Апельсиналь 159
Апиол 212
Арова, мусконат 234
Ароматерапия 19
- Бальзам гурыонский 144
Бензальдегид 164
Бензилбензоксазол 212
Бензойная смола (бензой) 181
Бобровая струя 170
Борнеолы 138
Бузамбрен, метилциклододецил-формаль 126
- Ванилин, 4-гидрокси-3-метокси-бензальдегид 13, 183
Версалид 197
Галаксалид, аббалид 217
Гваякол, 2-метоксифенол 177
Гелиотропин, пиперональ, 5-формил-бензо[*d*]диоксалан-1,3 209
Гераниол, 3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ол, 64, 66
- Гидроксицитронеллаль, 7-гидрокси-3,7-диметилэтан-1-аль 76
Гурыонены α -, β -, γ - 144
- Дамаскон β - 120
Дамасценон β - 123, 142
Дегидролиналоол 118
Дигидрожасмоны 99
Дигидромирценол 58
Дигидроцибетон 127
Дифенилоксид, ДФО 176, 177
- Жасмин-9 213
Жасминальдегид 163
Жасмон 99
Жасмофил, жессемаль 213
- Индол 206, 207
Индофлор, индоларом 222
Инцесол 12, 234
Ионон α -, 1-(1,1,3-триметилциклогекс-3-ен-2-ил)бут-1-ен-3-он 117, 118
Ионон β -, 1-(1,1,3-триметилциклогекс-2-ен-2-ил)бут-1-ен-3-он 117, 118
Ироны 120–123
- Камфен, 2,2-диметил-3-метиленибицикло[2.2.1]гептан 139, 140
Камфора, 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-он 140, 141
Карвон 125
Кариофиллен 142, 180
Кетон малины, фрамбион, 4-(4-гидроксифенил)бутан-2-он 168
Кипреналь 208, 209
Кислота антралиловая, 2-аминобензойная 193
Кислота бензойная 189–191
Кислота гуаниловая 224

- Кислота инозиновая, инозин-5'-моно-
фосфорная 224
Кислота коричная, 3-фенилпропеновая
187
Кислота мочева 226, 227
Кислота саллициловая 192
Кислота фенилуксусная 186, 187
Ксантин 225, 226
Кумарин, бензо[5,6]пиран-2-он 218, 219
Куркумин 182
- Ладан 12, 235
Ладан росный, бензойная смола 178
Ладан сиамский 181
Лауриналь 77
Лимонен, дипентен 111
Линалоол, 3,7-диметилокта-1,6-диен-
3-ол 68, 69
- Магнолан, индолаль 222
Макролактоны, макролиды 227–229
Мальтол, 3-гидрокси-2-метил-4Н-пира-
нон-4 217, 218
Масло абсолю 45
– анисовое 172
– апельсиновое 112, 113
– базилика 69, 70, 178, 181
– бергамотное 94
– ветиверовое 130
– гальбанума 134
– гвоздичное 178, 180
– грейпфрута 112
– иланг-иланговое 141, 172
– имбирное 114
– камфорное 70
– кедровое 144, 145
– конкрет 45
– кориандровое 70
– коричное 163, 181
– лавандиновое 93
– лавандовое 93
– лавровое 83, 216
– лайма 112
– лемонграссовое 83
– лимонное 112
– мандариновое 112
– миртовое 133, 134
– мускатно-шалфейное 93
– мятное 107, 108
– отто 45
– пальмарозовое 64
– перечное 220
- Масло петигреновое 93
– петрушки 211
– пименты 177, 181
– розовое 149
– сантала (санталовое) 135, 143
– сассафрасовое 210
– тимьяновое 169
– тминное 125
– цитронеллоловое 79, 80
– чабреца 170
– шалфея туйного 132
– эвкалиптовое 216
– элемеи 113
– эфирное 21
Мацерация 43
Ментол, 2-гидрокси-1-изопропил-4-
метилциклогексан 18, 29, 101, 105
Ментон 109
Метилидоны 120
Мирицелид, 11-азатрицикло[4.4.2^{1,9}.0]
додекан-12-он 202
Мириценьяль 123
Мускон 126, 127
Мусконат 233, 234
Мускус амбровый, мускус-амбрет 165
Мускус-кетон 165
Мускус-скиллол 166, 167
- Нерол 40, 64, 66
Неролидол, 3,7,11-триметилдодека-
1,6,10-триен-3-ол 71
- Перегруппировка Кляйзена 43, 83,
178
– Коупа 83
– Фриса 178
Пинен 138
Пиональ, гелиобукет 210
Пропелленты 50
Пропиофенон, 1-фенилпропан-1-он 165
- Реакция Байера–Виллигера 215, 228
– Виттига 85
– Гаттермана–Коха 164
– Гриньяра 57, 60, 64, 85, 152
– Дарзана 80, 199
– Дильса–Альдера 115, 123, 124
– Каннишаро 175
– Кнёвенагеля 201
– Кольбе 192
– Манниха 85
– Михаэля 100

- Реакция Перкина 187
— Принса 82, 115, 133, 152, 202, 214, 222
— Раймера—Тимана 175, 185
— Соммле 175
— Тищенко—Кляйзена 90
— Фаворского 68
— Фриделя—Крафтса 161, 195, 223
— Фишера 207
Розеноксид 213
Сабинат 234
Санталидол, индисан 135
Санталолы α -, β - 135, 144
Сафрол 208
Синенсаль 85
Скатол, 3-метилиндол 206
Склареол, 5-(3-гидрокси-3-метил-1-ен-5-ил)-6-гидрокси-1,1,4а,6-тетраметил-пергидронафталин 130, 203
Скларолактон 203
Спирт бензиловый 147
Спирт додециловый 55
— конифериловый, бензоат 181
— коричный 149, 153
— н-ундециловый 55
— фенилэтиловый 157
Стиракс 189

Терпинеол α - (1-метил-4-(2-гидрокси-проп-2-ил)циклогекс-1-ен) 114
Тимол, 2-изопропил-5-метилфенол 169
Тоналид, фиксолид 197
Тразеолид 194
Туйопсен 145
Фантолид 194

Фарнезол, додекатриенол 41, 71
Фарнезолацетат 94
Фенилпропанол 149, 152
Фенилэтаналь, фенилацетальдегид 158
Фенилэтанола 149, 152
Фенхолы 141, 168
Флоразолон, флорозон 160
Френаль 160
Фрэз пюр 199

Хамазулен 117

Цедрамбер 145
Цедрены 145
Целестолид, кризолид, эсперон, 4-ацетил-6-трет-бутил-1,1-диметилин-дан 194
Цибетон 126, 127
Цикломенальдегид 158
Цикломускен, мускоген, оксабицикло [10.3.0]пентадец-2-ен 202
Цимол пара-, 2-(4-метилфенил)пропан 146
Цинеол 1,8- 216
Цитраль, 3,7-диметилокта-2,6-диен-1-аль 81
Цитронеллаль 78
Цитронеллол, диметиллокт-6-ен-1-ол 59, 61

Эвгенол 177
Экзальтолид, тибетолид, 15-пентадеканол 227
Эленол 63
Эпикопростанол 145, 204
Этанол 52, 53