ХИМИЯ

УДК 547.56, 547.564.4
DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-2-26-30

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ ФЕНОЛА И 4-ХЛОРФЕНОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММОБИЛИЗОВАННОГО НА SiO_2 ХЛОРИДА МЕДИ(I)

© А.Г. Ибрагимов, М.Г. Шайбакова, Л.К. Дильмухаметова, Е.А. Парамонов, Ю.Ю. Маякова, И.Р. Рамазанов

Статья посвящена исследованию аминометилирования фенола и 4-хлорфенола с использованием новых эффективных катализаторов, что открывает перспективы для получения аминометилированных производных, обладающих высокой активностью и широким спектром применения. Авторская группа во главе с доктором химических наук А.Г. Ибрагимовым, безвременно ушедшим, ссылается на разработанный ранее метод, который использует N,N,N',N'-тетраметилметандиамин (бисамин) в качестве реагента аминометилирования алкинов в сочетании с различными катализаторами на основе переходных металлов, таких как Cu, V, Sm, что позволяет достичь высоких выходов конечных продуктов. Подробно рассматривается новый высокоэффективный способ получения аминометилированных фенолов, проявляющих антимикробную и бактерицидную активность. Также эти соединения находят применение в качестве прекурсоров для синтеза современных лекарственных препаратов, обладающих спазмолитическим, противоаритмическим, анестезирующим и диуретическим действиями, интенсивно используются в сельском хозяйстве в качестве эффективных инсектицидов и фунгицидов, и в промышленности – в качестве антиокислителей в смазочных и моторных маслах. Экспериментальная часть исследования включает в себя метод синтеза 2-[(диметиламино)метил]фенолов с использованием катализатора на основе меди ($CuCl/SiO_2$), высокими выходами продукта (96–98%), кроме того, подтверждена возможность многократного использования катализатора без потери эффективности. Таким образом, представленные результаты подчеркивают перспективность использования аминометилирования фенолов как универсального подхода в синтезе соединений с ценными свойствами. Это способствует развитию как научных исследований области органического синтеза полезных для практического применения в различных областях народного хозяйства соединений, так и внедрению новых технологических решений в создание фармакопейных препаратов для лечения социально значимых заболеваний. Особое внимание в статье уделяется роли А.Г. Ибрагимова как основоположника современного подхода к каталитическому аминометилированию органических соединений с помощью бисамина.

Ключевые слова: N,N,N',N'-тетраметилметандиамин (бисамин), фенол, хлорид меди (I), катализ, аминометилирование.

Азотсодержащие производные фенолов, в частности, основания Манниха, являются объектом систематических исследований и находят практическое применение в различных областях народного хозяйства. Несмотря на имеющиеся в этой области работы, интерес к ним не ослабевает, что обусловлено их полезными функциональными свойствами. Кроме того, они являются основными структурными фрагментами в различных биологически активных соединениях и синтетических материалах. Так, например, их выраженная биологическая

ИБРАГИМОВ Асхат Габдрахманович – д.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН
ШАЙБАКОВА Мария Геннадьевна – к.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: shaibakovamg@mail.ru
ДИЛЬМУХАМЕТОВА Ляйсан Кадыровна – к.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: leisandil@inbox.ru
ПАРАМОНОВ Евгений Александрович, Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: drmolinari@mail.ru
МАЯКОВА Юлия Юрьевна, Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: mayakova-77@mail.ru
РАМАЗАНОВ Ильфир Рифович – д.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: iramazan@inbox.ru

активность широко используется в медицине [1–8], производные аминометилфенолов незаменимы в сельском хозяйстве в качестве эффективных инсектицидов и фунгицидов [9, 10] и добавок к смазочным и моторным маслам, ингибиторов коррозии, стабилизаторов топлив, мономеров, пластмасс, а также различных видов каучуков [11–13].

Ранее в лаборатории каталитического синтеза ИНК РАН, в группе доктора химических наук профессора А.Г Ибрагимова был разработан новый универсальный метод синтеза пропаргиламинов под действием *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина (бисамина) и высших *гем*-диаминов в присутствии каталитических количеств солей и комплексов переходных металлов, таких как Cu, V, Sm и др. [14–16]. Метод позволяет легко, в одну стадию получать пропаргиламины заданной структуры с выходом до 99%.

С целью расширения области приложения реакции аминометилирования с помощью бисамина под действием катализаторов на основе переходных металлов, а также разработки перспективного метода синтеза практически важных *о*-аминометилированных фенолов, нами изучено взаимодействие бисамина с фенолом под действием катализаторов, проявивших наибольшую активность в реакции аминометилирования ацетиленов с помощью бисамина.

Мы предположили, что бисамин в присутствии катализаторов на основе солей меди, нанесенных на SiO_2, может быть использован для аминометилирования фенолов с получением соответствующих 2-[(диметиламино)метил]фенолов.

Для проверки высказанного предположения первоначально мы провели взаимодействие фенола с бисамином в присутствии катализатора на основе однохлористой меди ($CuCl/ SiO_2$), взятых в соотношении [фенол] : [бисамин] : [$CuCl/ SiO_2$] = 10 : 10 : 0.3, при температуре 50°C и атмосферном давлении в течение 5 ч. Выход 2-[(диметиламино)метил]фенола (**1**) составил 98%. Реакция протекает по схеме.

Таблица 1

Влияние природы катализатора на выход о-аминометилированных фенолов

Фенол	Катализатор	Выход	Выход*
Ph-OH	$CuCl/SiO_2$	98	96
p-Cl- C_6H_4-OH	$CuCl/SiO_2$	96	93

Примечание. * – выход после пятикратного использования катализатора.

Наряду с фенолом, в разработанных условиях в реакцию аминометилирования вступает *p*-Cl-C_6H_4-OH с выходом продукта 96%.

Было установлено, что предложенный нами катализатор не теряет эффективности даже после 5-кратного применения, что способствует экономии количества используемого катализатора.

Разработанный нами метод селективного аминометилирования фенолов бисамином, катализируемый $CuCl/SiO_2$, открывает удобный и перспективный путь к синтезу практически важных аминометилированных фенолов.

Экспериментальная часть. Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A, колонка 2000×2 мм, неподвижная фаза − силикон SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-HMDS (0.125−0.160 мм), газноситель – гелий (30 мл/мин), программирование температуры от 50 до 300°C со скоростью 8 град/мин. Одномерные (^1H, ^{13}C) и двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) ЯМР спектры продуктов реакции записаны в $CDCl_3$ на спектрометре «Bruker Avance 400» [400.13 МГц (^1H), 100.62 МГц (^{13}C)], химические сдвиги даны относительно ТМС. Хромато-масс-спектральный анализ проводили на приборе Finigan 4021 (стеклянная капиллярная колонка 50000×0.25 мм, неподвижная фаза – HP-5, газ-носитель – гелий, программирование температуры от 50 до 300°C со скоростью

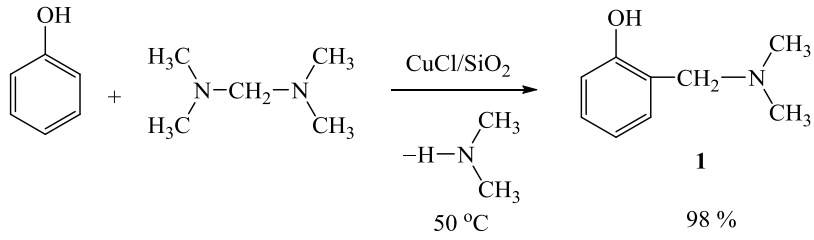

Схема. Реакция фенола с бисамином в присутствии катализатора $CuCl/ SiO_2$

5 град/мин, температура испарителя 280°С, источника ионов 250°С, 70 эВ). Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе фирмы Karlo Erba 1106.

Общая методика получения 2-[(диметиламино)метил]фенолов 1. В стеклянный реактор объемом 50 мл, установленный на магнитной мешалке, помещают 10 ммоль соответствующего фенола, 10 ммоль *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина (1.162 г), 0.3 ммоль катализатора (0.594 г катализатора $CuCl/SiO_2$ с 5%-м массовым содержанием CuCl), перемешивают 5 ч при температуре 50°С. По окончанию реакции реакционную массу охлаждали и добавляли 10 мл диэтилового эфира. Органический слой отфильтровывали через фильтровальную бумагу, катализатор сушили и использовали повторно. Далее органический слой пропускали через небольшой слой силикагеля L, 180/250 μ (стеклянная колонка диаметром 10 мм с высотой слоя силикагеля 10 мм). Колонку дополнительно промывали с использованием 5 мл этилацетата. Фильтрат упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении (12–18 Торр). 2-[(Диметиламино)метил]фенолы выделяли колоночной хроматографией (силикагель L, 180/250 μ; элюент: петролейный эфир → петролейный эфир / этилацетат, 10:4 или 10:3) с выходом 90–98%. Структуры выделенных соединений устанавливали анализом спектров ЯМР ^{13}C и ^{1}H. Для соединения **1г** были дополнительно зарегистрированы спектры HSQC, COSY, HMBC.

2-[(Диметиламино)метил]фенол. Выход 98%, R_f 0.44, (гексан/EtOAc = 10:3), светло-желтое масло. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 2965, 2921, 2777, 1740, 1608, 1483, 1265, 818, 734, 640. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ м.д. : 2.34 с (6H, CH_3), 3.64 с (2H, CH_2), 6.71-7.20 м (4 H, арил). Спектр ЯМР ^{13}C, δ м.д 44.70, 62.54, 115.78, 118.71, 122.75, 128.02, 129.52, 157.98. Масс-спектр m/z = 151 $[M]^+$. Найдено, (%): C 71.27, H 8.62, N 9.10. $C_9H_{13}NO$. Вычислено, C 71.49, H 8.67, N 9.26.

2-[(Диметиламино)метил]-4-хлорфенол. Выход 96%, R_f 0.40, (гексан/EtOAc = 10:4), – светлое вазелиноподобное масло. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$:2963, 2916, 2781, 1743, 1610, 1480, 1263, 820, 736, 641. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ м.д. : 2.30 с (6H, CH_3), 3.59 с (2H, CH_2), 6.73-7.09 м (3 H, арил). Спектр ЯМР ^{13}C, δ м.д 21.06, 44.35, 62.13, 116.97, 117.39, 123.42, 128.10, 129.29, 156.69. Масс-спектр m/z = 187 $[M]^+$ и 185 [M]+. Найдено, (%): C 58.19, H 6.64, N 7.50. $C_9H_{13}NO$. Вычислено, C 58.23, H 6.52, N 7.54.

Литература

1. Catalkaya G., Venema K., Lucini L., Rocchetti G., Delmas D., Daglia M., Filippis De A., Xiao H., Quiles J.L., Xiao J. Interaction of dietary polyphenols and gut microbiota: Microbial metabolism of polyphenols, influence on the gut microbiota, and implications on host health // Food Front. 2020. V. 1. P. 109–133.

2. Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C., Pouységu L. Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis // Angewandte Chemie International Edition. 2011. V. 50(3). P. 586–621.

3. Гринев А.Н. Синтез и изучение фармакологической активности аминометильных производных галогенбензофуранов // Хим. фарм. ж. 1979. Т. 12. № 12. С. 25–30.

4. Henry D.W. 2-Phenyl- 4-(l-adamantyl)-6-dimethylaminomethyl-phenol // Изобретения за рубежом. 1972. № 4. Patent № 3642899 (US).

5. Han Y., Lin Z., Zhou J., Yun G., Guo R., Richardson J.J., Caruso F. Polyphenol-mediated assembly of proteins for engineering functional materials // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. V. 59. P.15618–15625.

6. Гринев А.Н., Зотова С.А., Михайлова И.Н., Гринев А.Н. Синтез и изучение фармакологических свойств аминометильных производных 5- и 6-оксибензофуранов // Хим. фарм. ж. 1980. Т. 14. № 2. С. 30–33.

7. Гринев А.Н., Зотова С.А., Михайлова И.Н., Гринев А.Н. Синтез и изучение фармакологических свойств 2-аминометильных 2,4-, 2,5-, и 2,6-диаминометильных производных 3-арилбензофурана // Хим. фарм. ж. 1980. Т. 14. № 3. С. 43–49.

8. Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C., Pouysegu L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. V. 50. P. 586

9. Cragol E.M., Schultz E.J. Substituted 2-aminomethyl-4,6-disubstituted phenols // Изобретения за рубежом. 1975. № 11. Патент США. № 380972.

10. Гершанов Ф.Б., Рутман Г.И., Толстиков Г.А., Джемилев У.М Способ получения солей метиленбисаминов // Авторское свидетельство СССР. № 1482910. Бюллетень Изобретений. 1989. № 12.

11. Chen G., Yi Z., Chen X., Ma X., Su W., Li X. Monolayer Excitonic Semiconductors Integrated with Au Quasi-Periodic Nanoterrace Morphology on Fused Silica Substrates for Light-Emitting Devices // ACS Appl. Nano Mater. 2021. V. 4. P. 652.

12. Денисов Ю., Фарзалиев Е.Т., Алиев В.М. Исследование механизма антиокислительного дей-

ствия некоторых азотсодержащих производных фенола // Присадки к смазочным маслам. 1978. № 5. С. 77–82.

13. Кулиев А.М., Мамедов Ф.Н., Сардаров С.А. Получение и стабилизирующие свойства диэтаноламинометилбисфенола // Присадки к смазочным маслам. 1978. № 5. С. 168–172.

14. Ибрагимов А.Г., Шайбакова М.Г., Титова И.Г., Махмудияров Г.А., Джемилев У.М. Синтез пропагиламинов аминов аминометилированием ацетиленов *гем*-диаминами // ЖОрХ. 2009. Т. 45. С. 1–5.

15. Ибрагимов А.Г., Шайбакова М.Г., Титова И.Г., Джемилев У.М. Аминометилирование ацетиленовых спиртов и их эфиров *гем*-диаминами, катализируемое комплексами d-переходных и редкоземельных металлов // Журнал органической химии. 2011. Т. 47. № 2. С. 173–179.

16. Ibragimov A.G., Shaibakova M.G., Titova I.G., Dzhemilev U.M. N′,N′-Tetramethylmethanediamine- a new reagent for aminomethylation of acetylenes // Russian Journal of Organic Chemistry. 2008. T. 44. P. 1126–1129.

References

1. Catalkaya G., Venema K., Lucini L., Rocchetti G., Delmas D., Daglia M., Filippis De A., Xiao H., Quiles J.L., Xiao J. Interaction of dietary polyphenols and gut microbiota: Microbial metabolism of polyphenols, influence on the gut microbiota, and implications on host health // Food Front. 2020. V. 1. P. 109–133.

2. Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C., Pouységu L. Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis // Angewandte Chemie International Edition. 2011. V. 50(3). P. 586–621.

3. Grinev A.N. Sintez i izuchenie farmakologicheskoy aktivnosti aminometil'nykh proizvodnykh galogenbenzofuranov // Khim. farm. zh., 1979, vol. 12, no. 12, pp. 25–30.

4. Henry D.W. 2-Phenyl- 4-(l-adamantyl)-6-dimethylaminomethyl-phenol) // Izobreteniya za rubezhom. 1972. № 4. Patent № 3642899 (US).

5. Han Y., Lin Z., Zhou J., Yun G., Guo R., Richardson J.J., Caruso F. Polyphenol-mediated assembly of proteins for engineering functional materials // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. V. 59. P.15618–15625.

6. Grinev A.N., Zotova S.A., Mikhaylova I.N., Grinev A.N. Sintez i izuchenie farmakologicheskikh svoystv aminometil'nykh proizvodnykh 5- i 6-oksibenzofuranov // Khim. farm. zh., 1980, vol. 14, no. 2, pp. 30–33.

7. Grinev A.N., Zotova S.A., Mikhaylova I.N., Grinev A.N. Sintez i izuchenie farmakologicheskikh svoystv 2-aminometil'nykh 2,4-, 2,5-, i 2,6-diaminometil'nykh proizvodnykh 3-arilbenzofurana // Khim. farm. zh., 1980, vol. 14, no. 3, pp. 43–49.

8. Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C., Pouysegu L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. V. 50. P. 586

9. Cragol E.M., Schultz E.J. Substituted 2-aminomethyl-4,6-disubstituted phenols // Izobreteniya za rubezhom. 1975. № 11. Patent SShA. № 380972.

10. Gershanov F.B., Rutman G.I., Tolstikov G.A., Dzhemilev U.M Sposob polucheniya soley metilenbisaminov // Avtorskoe svidetel'stvo SSSR, № 1482910, Byulleten' Izobreteniy, 1989, no. 12.

11. Chen G., Yi Z., Chen X., Ma X., Su W., Li X. Monolayer Excitonic Semiconductors Integrated with Au Quasi-Periodic Nanoterrace Morphology on Fused Silica Substrates for Light-Emitting Devices // ACS Appl. Nano Mater. 2021. V. 4. P. 652.

12. Denisov Yu., Farzaliev E.T., Aliev V.M. Issledovanie mekhanizma antiokislitel'nogo deystviya nekotorykh azotsoderzhashchikh proizvodnykh fenola // Prisadki k smazochnym maslam, 1978, no. 5, pp. 77–82.

13. Kuliev A.M., Mamedov F.N., Sardarov S.A. Poluchenie i stabiliziruyushchie svoystva dietanolaminometilbisfenola // Prisadki k smazochnym maslam, 1978, no. 5, pp. 168–172.

14. Ibragimov A.G., Shaybakova M.G., Titova I.G., Makhmudiyarov G.A., Dzhemilev U.M. Sintez propagilaminov aminov aminometilirovaniem atsetilenov gem-diaminami // ZhOrKh, 2009, vol. 45, pp. 1–5.

15. Ibragimov A.G., Shaybakova M.G., Titova I.G., Dzhemilev U.M. Aminometilirovanie atsetilenovykh spirtov i ikh efirov gem-diaminami, kataliziruemoe kompleksami d-perekhodnykh i redkozemel'nykh metallov // Zhurnal organicheskoy khimii, 2011, vol. 47, no. 2, pp. 173–179.

16. Ibragimov A.G., Shaibakova M.G., Titova I.G., Dzhemilev U.M. N′,N′-Tetramethylmethanediamine- a new reagent for aminomethylation of acetylenes // Russian Journal of Organic Chemistry. 2008. T. 44. P. 1126–1129.

CATALYTIC AMINOMETHYLATION OF PHENOLS USING Cu(I)-BASED CATALYSTS IMMOBILIZED ON SILICA GEL

© A.G. Ibragimov, M.G.Shaibakova, L.K. Dilmukhametova, E.A. Paramonov, Yu.Yu. Mayakova, I.R. Ramazanov

Institute of Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

The article is devoted to the study of aminomethylation of phenols using new effective catalysts, which opens up prospects for obtaining aminomethylated derivatives with high activity and a wide range of applications. The authors' group headed by Doctor of Chemical Sciences A.G. Ibragimov refers to a previously developed method that uses N,N,N',N'-tetramethylmethanediamine (bisamine) as a reagent for aminomethylation of alkynes in combination with various catalysts based on transition metals such as Cu, V, Sm, which allows achieving high yields of final products. This article discusses in detail a new highly effective method for obtaining aminomethylated phenols that exhibit antimicrobial and bactericidal activity. These compounds are also used as precursors for the synthesis of modern drugs with antispasmodic, antiarrhythmic, anesthetic and diuretic effects, are intensively used in agriculture as effective insecticides and fungicides, and in industry – as antioxidants in lubricating and motor oils. The experimental part of the study includes a method for the synthesis of 2-[(dimethylamino)methyl]phenols using a copper-based catalyst (CuCl / SiO2), high product yields (96-98%), in addition, the possibility of repeated use of the catalyst without loss of efficiency is confirmed. Thus, the presented results emphasize the promise of using aminomethylation of phenols as a universal approach to the synthesis of compounds with valuable properties. This contributes to the development of both scientific research in the field of organic synthesis of compounds useful for practical application in various fields of the national economy, and the introduction of new technological solutions in the creation of pharmacopoeial drugs for the treatment of socially significant diseases. Particular attention in the article is paid to the role of A.G. Ibragimov as the founder of the modern approach to catalytic aminomethylation of organic compounds using bisamine.

Keywords: N,N,N',N'-tetramethylmethanediamine (bisamine), phenol, copper(I) chloride, catalysis, aminomethylation.