

芳胺通过还原胺化反应合成N-甲基芳胺类化合物的研究

张文科, 解雨欣, 李玉静, 张琦, 刘娜*

郑州师范学院化学化工学院, 河南 郑州

收稿日期: 2023年11月7日; 录用日期: 2023年12月6日; 发布日期: 2023年12月19日

摘要

N-烷基芳胺类化合物是重要的精细化工、有机合成和药物中间体。本文以苯胺和多聚甲醛为原料, 采用还原胺化反应, 通过控制变量法进行单因素实验, 分别考察了碱的种类及用量、缩合反应温度及时间、回流时间等因素对N-甲基苯胺产率的影响。最终通过实验探究得出苯胺与多聚甲醛在硼氢化钠作用下进行还原胺化反应的较佳反应条件为: 苯胺与5 equiv多聚甲醛, 4.0 equiv甲醇钠为碱, 以10 mL甲醇为溶剂, 在60°C下反应8 h, 随后加入2.0 equiv硼氢化钠后回流2 h。在该反应条件下, 分别考察苯环上取代基的电子效应和空间效应对反应的影响, 实验结果表明: 取代基的空间效应对反应影响较大, 取代基的电子效应对反应影响较小。

关键词

芳胺, 硼氢化钠, 还原胺化, 多聚甲醛, 有机合成

Study on the Synthesis of N-Methyl Aromatic Amine by Reductive Amination

Wenke Zhang, Yuxin Xie, Yujing Li, Qi Zhang, Na Liu*

The College of Chemistry and Chemical Engineering, Zhengzhou Normal University, Zhengzhou Henan

Received: Nov. 7th, 2023; accepted: Dec. 6th, 2023; published: Dec. 19th, 2023

Abstract

N-alkyl aryl amines are important intermediates in fine chemicals, organic synthesis and pharmaceuticals. In this paper, single-factor experiments were carried out using aniline and paraformal-

*通讯作者。

文章引用: 张文科, 解雨欣, 李玉静, 张琦, 刘娜. 芳胺通过还原胺化反应合成 N-甲基芳胺类化合物的研究[J]. 有机化学研究, 2023, 11(4): 219-223. DOI: 10.12677/jocr.2023.114021

hyde as raw materials, using reductive amination and controlled variable methods. The effects of the type and amount of base, condensation temperature and time, and reflux time on the yield of *n*-methylaniline were investigated. The optimal reaction conditions for the reductive amination reaction of aniline with polyformaldehyde under the action of sodium borohydride, as determined by experimental exploration, are as follows: aniline with 5 equiv polyformaldehyde and 4.0 equiv sodium methoxide as the base, using 10 mL of methanol as the solvent, reacting at 60°C for 8 hours, and then adding 2.0 equiv of sodium borohydride and refluxing for 2 hours. Under these conditions, the electronic effect and the spacing effect of the substituents on the benzene ring were investigated respectively. The experimental results showed that the space effect of the substituents had a great influence on the reaction and the electronic effect of substituent has little effect on the reaction.

Keywords

Aromatic Amines, Sodium Borohydride, Reductive Amination, Paraformaldehyde, Organic Synthesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

N-烷基芳胺类化合物是重要的精细化工、有机合成和药物中间体[1], 被广泛用于医药、农药、化工、炸药及国防等重要领域中[2] [3] [4]。如 N-甲基苯胺既是杀虫剂噻嗪酮的原料, 也是除草剂苯噻酰草胺的中间体; N-甲基-5-甲氧基-2-硝基苯胺为苯并咪唑类衍生物重要的中间体之一[5], 而苯并咪唑及其衍生物是开发治疗人体诸如肿瘤、糖尿病、消化道疾病等各种疾病新药首选的结构修饰基团[6]。随着农药、医药等的用量不断增加, N-烷基芳胺的需求量增长, 其相应的合成开发也备受关注[7]。

按照反应的类型以及烷基化剂的种类, 可将芳胺的 N-烷基化反应分为三类, 第一类是烷基化试剂为醇、醚、卤代烷和强酸的酯(硫酸烷基酯等)的取代 N-烷基化, 这类反应中烷基化试剂为醇和卤代烷的报道较多[8] [9], 芳胺与卤代烷通常是在碱的存在下(最常用的是碳酸钾、氢氧化钠等)进行 N-烷基化反应, 该方法很难得到单烷基化产物; 第二类是烷基化试剂为丙烯酸衍生物、环氧化合物等的加成 N-烷基化反应[7] [10], 该方法得到的产物都带有羟基, 还需要进一步处理除掉羟基; 第三类是烷基化试剂为醛和酮的缩合还原 N-烷基化, 即还原胺化反应, 该方法可以得到单烷基化产物[11] [12]。还原胺化反应一般选用金属钠与醇反应制备醇钠, 现制现用[11]。金属钠属于危险的易燃易爆物品, 管制化学品, 在取用时, 要求所用物品均需干燥无水的, 用后还需用乙醇处理淬灭金属钠屑, 防止少量钠屑自然或者遇水燃烧, 操作不当会引发安全事故。因此, 本文选择以芳胺与多聚甲醛在市售醇钠的作用下, 通过还原胺化反应制备 N-甲基芳胺衍生物, 发展一种简洁高效、安全的合成 N-甲基芳胺衍生物的方法。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

FA114 电子分析天平上海海康电子仪器厂; 气相色谱-质谱联用仪 TFT-1310 赛默飞世尔科技有限公司; Perkin Spectrum BX 傅立叶红外光谱仪; 珀金埃尔默企业管理(上海)有限公司; RE-52A 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); 所用玻璃仪器北京欣维尔玻璃仪器有限公司; 所用试剂均为市售分析纯或化学纯; 硅胶 GF254 青岛海洋化工厂有限公司。

2.2. 实验方法

2.2.1. N-甲基苯胺的合成步骤

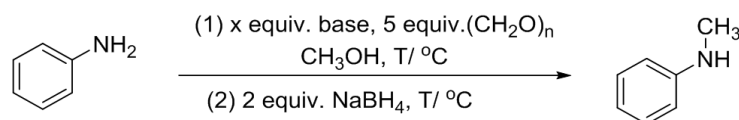


Figure 1. N-methylaniline synthesis route

图 1. N-甲基苯胺的合成路线

N-甲基苯胺的合成路线如图 1 所示, 即向 38 mL 耐压防爆管中加入苯胺 1 mmol、10 mL 甲醇和多聚甲醛(5 mmol, 5 equiv), 加入一定量的碱, 在一定温度下反应一定时间后, 冷却至室温, 在 0°C 下向反应管中分批加入 2 equiv 硼氢化钠, 在一定温度下继续反应一定时间。在反应结束, 在 0°C 下向反应管内加入 5 mL 水淬灭反应, 随后减压蒸馏去除溶剂甲醇。将 20 mL 水添加到残余液中, 用乙酸乙酯(3 * 20 mL) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥。经过滤、浓缩后得到的残留物通薄层色谱法进行分离纯化, 称重并计算收率。

2.2.2. 对影响还原胺化反应因素的探究

影响 N-甲基苯胺产率的影响因素主要有: 碱及其用量、缩合反应的温度和时间、亚胺还原反应时间、芳环上取代基的电子效应和空间效应等因素。通过单因素试验, 探究各因素对芳胺还原胺化反应的影响。

3. 结果与讨论

3.1. 探究各因素对苯胺还原胺化反应的影响

以 10 mL 甲醇为溶剂, 1 mmol 苯胺和 5.0 equiv 多聚甲醛, 分别加入一定量的碱。在一定温度下反应, 再加入 2 equiv NaBH₄ 在 80°C 下还原亚胺一定时间, 按照“2.2.1”中的内容进行实验。考察不同碱及碱的量、缩合反应温度和时间、还原时间对 N-甲基苯胺产率的影响。实验结果如表 1 所示。

从表 1 可知, N-甲基苯胺产率随着碱的碱性增强而升高, N,N-二异丙基乙胺碱性最弱, 只得到痕量的产物; 当醇碱作为碱促进反应进行时, N-甲基苯胺产率均相对较高, 其中甲醇钠作碱时, 产率最高为 60%。N-甲基苯胺产率随着甲醇钠用量的增多而升高, 当甲醇钠为 4 equiv 时, N-甲基苯胺产率为 59%。当甲醇钠用量大于 4 equiv 时, N-甲基苯胺产率随着甲醇钠用量的增加产率变化不大。反应中的温度条件会对反应进程以及产品转化率有着非常重要的影响, 当醛胺缩合反应温度为 60°C 时, N-甲基苯胺产率最高为 64%。当醛胺缩合反应时间缩短为 8 h 时, 产率最高为 69%; 加入硼氢化钠后回流时间为 2 h 时产率最高位 75%。

Table 1. The effects of various factors on aniline reductive amination

表 1. 探究各因素对苯胺还原胺化反应的影响

序号	碱	缩合反应 温度/°C	缩合反应 时间/h	亚胺还原 温度/°C	亚胺还原 时间/h	产率/%
1	叔丁醇钾 5 equiv	50	12	80	3.5	58
2	叔丁醇钠 5 equiv	50	12	80	3.5	56
3	N,N-二异丙基乙胺 5 equiv	50	12	80	3.5	trace
4	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 5 equiv	50	12	80	3.5	13
5	甲醇钠 5 equiv	50	12	80	3.5	60

Continued

6	乙醇钠 5 equiv	50	12	80	3.5	58
7	甲醇钠 2 equiv	50	12	80	3.5	45
8	甲醇钠 3 equiv	50	12	80	3.5	56
9	甲醇钠 4 equiv	50	12	80	3.5	59
10	甲醇钠 6 equiv	50	12	80	3.5	60
11	甲醇钠 4 equiv	40	12	80	3.5	45
12	甲醇钠 4 equiv	60	12	80	3.5	64
13	甲醇钠 4 equiv	70	12	80	3.5	58
14	甲醇钠 4 equiv	60	4	80	3.5	55
15	甲醇钠 4 equiv	60	8	80	3.5	69
16	甲醇钠 4 equiv	60	16	80	3.5	59
17	甲醇钠 4 equiv	60	8	80	1.5	53
18	甲醇钠 4 equiv	60	8	80	2.0	75
19	甲醇钠 4 equiv	60	8	80	2.5	73
20	甲醇钠 4 equiv	60	8	80	3.0	70

3.2. 芳胺 N-甲基化反应的应用

苯胺与多聚甲醛在硼氢化钠作用下进行还原胺化反应的较佳反应条件为：4.0 equiv 甲醇钠为碱，在 60℃ 下反应 8 h，随后加入 2.0 equiv 硼氢化钠后回流 2 h。在此较佳的反应条件下，以取代芳胺为原料与多聚甲醛在硼氢化钠作用下进行还原胺化反应制备 N-甲基芳胺衍生物，考察苯环上取代基的电子效应和空间效应对反应的影响。实验结果如下图 2 所示。

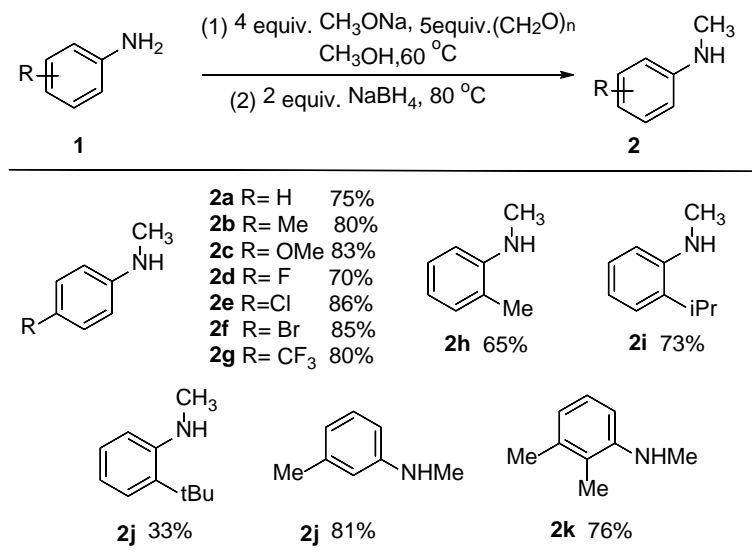


Figure 2. The effect of different substituents on the reductive amination of aromatic amines

图 2. 苯环上不同取代基对芳胺还原胺化反应的影响

由图 2 可知, 无论芳环上取代基为吸电子取代基还是给电子取代基, 都可得到中等产率的 N-甲基芳胺衍生物。苯环上取代基的电子效应对反应的影响相对较小, 可能的原因是当苯环上连有吸电子取代基时, 氮原子上的氢原子的酸性增强, 易于被甲醇钠攫取, 随后与甲醛的亲核加成-消除反应活性增强, 有利于反应的进行; 而当芳环上连有给电子取代基时, 增加了氮原子的电子云密度, 使其与甲醛的亲核加成-消除反应活性增强。当甲基处于苯环对、间和邻位时, 产物 **2b**、**2j** 和 **2h** 的产率一次降低; 当甲基、异丙基和叔丁基处于邻位时, 产物 **2h**、**2i** 和 **2j** 的产率依次降低, 说明取代基的空间位阻对该反应的影响较大。因为当邻位取代基较大时, 芳胺氮原子对醛羰基的亲核进攻受阻, 取代基体积越大, 越不利于反应的进行, 故而产物的产率随邻位取代基体积增大而减小。

4. 结论

本文以芳胺与多聚甲醛为原料, 在甲醇钠和硼氢化钠的作用下, 通过还原胺化反应合成了 N-甲基芳胺类化合物。通过对碱以及碱的含量、缩合反应温度及时间、还原反应时间等因素的考察, 探究出较佳反应条件: 苯胺与 5 equiv 多聚甲醛, 4.0 equiv 甲醇钠为碱, 以 10 mL 甲醇为溶剂, 在 60°C 下反应 8 h, 随后加入 2.0 equiv 硼氢化钠后回流 2 h。在此反应条件下, 考察了苯环取代基的电子效应和空间效应对反应的影响, 实验结果表明, 取代基的空间位阻对反应影响较大, 邻位为叔丁基取代时, 对应的产物的产率只有 33%。当邻位取代基较大时, 芳胺氮原子对醛羰基的亲核进攻受阻, 取代基体积越大, 越不利于反应的进行。无论苯环上连有的取代基是吸电子取代基还是给电子取代基, 都能得到中等产率的产物, 因此取代基的电子效应对反应影响不大。

基金项目

郑州师范学院青年骨干教师培养项目(QNKG-222006)、河南省高等学校重点科研项目(22B150024)、郑州师范学院大学生创新创业训练计划项目(DCY2022017)、郑州师范学院优秀基层教学组织建设项目(JCZZ-20905)资助。

参考文献

- [1] Talwar D., Salguero, N.P., Robertson, C.M., *et al.* (2014) Primary Amines by Transfer Hydrogenative Reductive Amination of Ketones by Using Cyclometalated Ir^{III} Catalysts. *Chemistry—A European Journal*, **20**, 245-252. <https://doi.org/10.1002/chem.201303541>
- [2] 徐华. N-甲基苯胺的生产与应用[J]. 贵州化工, 1997(1): 53-55.
- [3] 刘利军, 钟浩, 孙巧莉, 等. 甲基苯胺类复合抗爆剂成分及抗爆性研究[J]. 化学试剂, 2015, 37(1): 53-55, 96.
- [4] 骆晨希. 基于催化加氢的 N-甲基化工艺研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [5] 余志兵, 李庶心, 冯艳菊, 等. N-甲基-5-甲氧基-2-硝基苯胺的合成[J]. 应用科技, 2007, 34(5): 54-56.
- [6] 关倩倩. 苯并咪唑类衍生物合成的新方法研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 中国科学技术大学, 2018.
- [7] 杨芳, 严新焕. N-烷基芳胺合成的研究进展[J]. 化工进展, 2012, 31(6): 1306-1313.
- [8] 张国华, 郑纯智, 王雅珍, 等. N-异丙基苯胺的合成[J]. 化学工程师, 2006, 20(11): 62-64.
- [9] Iranpoor, N., Firouzabadi, H., Nowrouzi, N., *et al.* (2009) Selective Mono- and Di-N-Alkylation of Aromatic Amines with Alcohols and Acylation of Aromatic Amines Using Ph₃P/DDQ. *Tetrahedron*, **65**, 3893-3899. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.02.078>
- [10] 赵容慧. 芳香胺类化合物的 N,N-双烷基化反应研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连理工大学, 2020.
- [11] Sengoden, M., Bhowmick, A. and Punniyamurthy, T. (2017) Stereospecific Copper-Catalysed Domino Ring Opening and sp³ C-H Functionalization of Activated Aziridines with N-Alkyl Anilines. *Organic Letters*, **19**, 158-161. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03458>
- [12] Ganwir, P. and Chaturbhuj, G. (2021) Sulfated Polyborate: A Dual Catalyst for the Reductive Amination of Aldehydes and Ketones by NaBH₄. *Tetrahedron Letters*, **74**, 153143-153146. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153143>