

## 还原胺化反应：以间苯二甲醛制备间苯二甲胺为例

吕雷阳<sup>1</sup>, 路广印<sup>1</sup>, 罗亚妮<sup>1</sup>, 高歌<sup>1</sup>, 闫晓宇<sup>1</sup>, 徐肇中<sup>2</sup>, 姚丽菲<sup>2</sup>, 李洪娟<sup>2</sup>, 李志平<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>中国人民大学化学与生命资源学院, 北京 100872

<sup>2</sup>开滦煤化工研发中心, 河北 唐山 063018

**摘要:** 还原胺化反应是一种将醛酮转换成胺的实用方法。我们以还原胺化反应为例, 介绍一个面向高年级本科生的有机化学综合实验——硅烷参与的间苯二甲醛还原胺化制备间苯二甲胺。该反应以氨基甲酸叔丁酯(BocNH<sub>2</sub>)为氮源, 三乙基硅烷(Et<sub>3</sub>SiH)为还原剂, 在三氟乙酸的催化下, 间苯二甲醛经过还原胺化得到叔丁氧基羰基(Boc)保护的间苯二甲胺; 随后, 通过脱除Boc保护基团, 得到间苯二甲胺盐酸盐; 最后经氢氧化钠处理, 得到产物间苯二甲胺。实验过程涉及了多种操作技术, 如萃取、减压蒸馏、干燥、重结晶、熔点测定, 同时还包括了薄层色谱、红外光谱和核磁共振等分析测试方法。该路线适用于实验室合成, 产品收率高且易于纯化。本实验对于学生有机合成实验能力的培养和提高, 加深对波谱理论知识的理解和应用等具有很好的教学效果。

**关键词:** 还原胺化; 间苯二甲胺; 间苯二甲醛; 胺

**中图分类号:** G64; O6

## Reductive Amination Reaction: Preparation of *m*-Xylylenediamine from Isophthalaldehyde as an Example

Leiyang Lv<sup>1</sup>, Guangyin Lu<sup>1</sup>, Yani Luo<sup>1</sup>, Ge Gao<sup>1</sup>, Xiaoyu Yan<sup>1</sup>, Zhaozhong Xu<sup>2</sup>, Lifei Yao<sup>2</sup>, Hongjuan Li<sup>2</sup>, Zhiping Li<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> School of Chemistry and Life Resources, Renmin University of China, Beijing 100872, China.

<sup>2</sup> Coal Chemical R&D Center of Kailuan Group, Tangshan 063018, Hebei Province, China.

**Abstract:** Reductive amination is a practical method for converting carbonyl compounds to amines. Using this reaction as an example, we introduce a comprehensive organic chemistry experiment designed for senior undergraduates: the reductive amination of isophthalaldehyde with silane to synthesize *m*-xylylenediamine. In this reaction, *tert*-butyl carbamate (BocNH<sub>2</sub>) serves as the nitrogen source, and triethylsilane (Et<sub>3</sub>SiH) acts as the reducing agent, with trifluoroacetic acid as the catalyst. Isophthalaldehyde undergoes reductive amination to produce Boc-protected *m*-xylylenediamine, which is subsequently deprotected to yield *m*-xylylenediamine hydrochloride. The final product, *m*-xylylenediamine, is obtained by treating the hydrochloride salt with sodium hydroxide. The experimental procedure includes techniques such as extraction, vacuum distillation, drying, recrystallization, and melting point determination, along with analytical methods like thin-layer chromatography (TLC), infrared (IR) spectroscopy, and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. This synthetic route is well-suited for laboratory synthesis, providing high yields and easy purification of the product. The experiment enhances students' skills in organic synthesis and deepens their understanding and application of spectroscopic techniques.

收稿: 2024-04-02; 录用: 2024-05-15; 网络发表: 2024-06-04

\*通讯作者, Email: zhipingli@ruc.edu.cn

基金资助: 中国人民大学教育教学改革研究项目、课程训练项目和金课建设项目; 开滦(集团)有限责任公司科技创新计划项目

**Key Words:** Reductive amination; *m*-Xylylenediamine; Isophthalaldehyde; Amine

还原胺化反应是在还原的条件下将羰基化合物(醛或酮类)转化成胺类及其衍生物的重要方法,也是制药行业中使用频率最高的六种反应之一<sup>[1]</sup>。自1921年Mignonac首次报道此反应以来,还原胺化的方法得到了极大的发展,主要分为两类。第一类是利用过渡金属(如铂、钌、铑、钯、镍等)催化氢化的还原胺化反应<sup>[2]</sup>。这种方法使用氢气作为还原剂,在大规模工业化生产中具有实用和经济高效的特点。然而,其缺点在于对硝基、氰基等官能团不兼容,而且可能会产生较为复杂的混合物。另一类则是采用氢化物作为还原剂的还原胺化,如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、四氢铝锂以及硼烷等<sup>[3,4]</sup>。这类反应条件相对温和,选择性好,官能团容忍性较好。但缺点是这些还原剂成本较高,限制了其在大规模生产中的应用。目前,通过还原胺化制备伯胺则往往需要以氨气为氮源,以氢气作为还原剂,在高温高压以及贵金属催化等苛刻条件下进行,这些反应条件使得伯胺的制备具有挑战性<sup>[5]</sup>。

间苯二甲胺是一种常温下无色透明、具有杏仁味的液体,易溶于水、醇和苯等大部分有机溶剂,密度为 $1.055 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ,沸点 $248 \text{ }^\circ\text{C}$ 。间苯二甲胺具有优异的物理和化学性质,用途十分广泛<sup>[6]</sup>。例如,其在染料、环氧树脂固化剂、水泥促凝剂、石油添加剂及医药、农药制造等多个领域都发挥着至关重要的作用。此外,由于分子中含有两个伯胺基团,间苯二甲胺能参与各种反应,在橡胶交联剂、纤维稳定剂以及表面活性剂等领域也得到了广泛应用,已然成为目前国内亟需发展的重要精细化学品之一<sup>[7]</sup>。目前工业上主要通过以间二甲苯为原料,经过氨氧化和催化加氢的方法合成间苯二甲胺,这一过程需要高温高压的条件,在实验室里难以实现<sup>[8]</sup>。为此,我们开发了一种实验室合成的新方法。该方法采用硅氢还原体系,选用间苯二甲醛作为原料,以BocNH<sub>2</sub>为氮源,通过还原胺化反应以及后续的脱保护,合成了间苯二甲胺。这一路线条件温和,无需加热和压力设备,产品收率高,纯化简单。这一路线综合性强,涉及到的有机化学基础知识和基本实验技能丰富,对学生综合能力的培养效果显著,适合用于有机化学综合实验教学。

## 1 实验目的

- (1) 掌握羰基化合物还原胺化的反应机理;
- (2) 掌握氨基Boc保护及脱保护的基本原理;
- (3) 巩固萃取、减压蒸馏、有机物干燥、熔点测定、薄层色谱等原理与操作;
- (4) 学习和掌握核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H NMR)、碳谱(<sup>13</sup>C NMR)和红外光谱在化合物结构鉴定中的应用;
- (5) 了解间苯二甲胺的结构、性质和用途。

## 2 实验原理

羰基化合物首先与氨或胺发生加成反应生成氨基醇,然后氨基醇脱去一分子水生成相应的亚胺或亚胺离子中间态,最终亚胺或亚胺离子发生加氢反应还原为烷基胺产物(图1)。

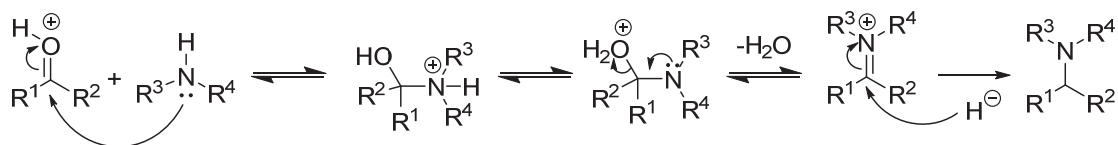


图1 还原胺化反应机理

### 3 仪器与试剂

仪器：恒温加热磁力搅拌器，旋转蒸发仪，循环水式多用真空泵，真空干燥箱，电子天平，显微熔点仪(上海仪电物光，SGW X-4A)，傅里叶变换红外光谱(美国，Bruker Tensor 27)，核磁共振波谱仪(美国，Bruker AV 400M，CDCl<sub>3</sub>或D<sub>2</sub>O为溶剂)。

试剂：间苯二甲醛，BocNH<sub>2</sub>，三乙基硅烷，三氟乙酸，乙腈，碳酸氢钠，氯化钠，无水硫酸钠，浓盐酸，四氢呋喃，氢氧化钠，甲醇，所用试剂均为分析纯。

### 4 实验部分

由间苯二甲醛经还原胺化合成间苯二甲胺的路线如图2所示。

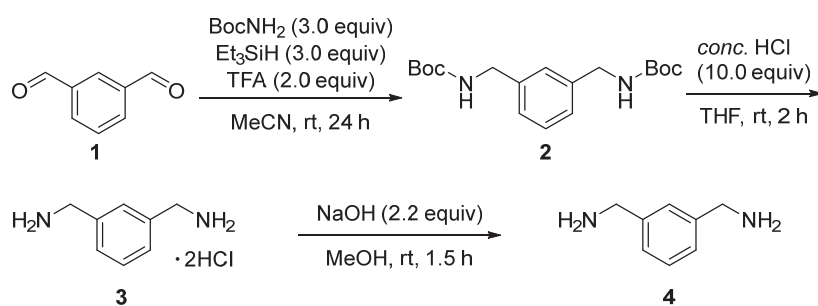


图2 间苯二甲胺的合成路线

#### 4.1 Boc保护间苯二甲胺2的合成

在25 °C的空气氛围中，依次加入间苯二甲醛(1.34 g, 10.0 mmol)，BocNH<sub>2</sub> (3.51 g, 30.0 mmol)、Et<sub>3</sub>SiH (4.80 mL, 30.0 mmol)、三氟乙酸(1.55 mL, 20.0 mmol)，乙腈(30.0 mL)，在25 °C下，搅拌反应24 h。后处理：溶剂旋干，用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液调pH = 8–9，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15.0 mL)萃取，先旋干溶剂，后在减压条件(1 kPa)下加热至135 °C除去未反应的BocNH<sub>2</sub>，粗产物用正己烷洗涤两次，将滤饼真空干燥，得到Boc保护的间苯二甲胺(3.02 g, 9.0 mmol)，收率为90.0%，纯度大于95.0%。

#### 4.2 间苯二甲胺盐酸盐3的合成

在25 °C的空气中，向反应瓶中加入中间体2 (3.36 g, 10.0 mmol)和40.0 mL四氢呋喃，充分溶解后，在搅拌条件下滴加8.32 mL浓盐酸(12 mol·L<sup>-1</sup>)，搅拌反应2 h。利用薄层色谱(TLC)监测2没有剩余后(展开剂V<sub>石油醚</sub> : V<sub>乙酸乙酯</sub> = 3 : 1)，旋干溶剂，用二氯甲烷(15.0 mL × 3)洗涤滤饼，真空抽干少量残余溶剂，得到纯净的间苯二甲胺盐酸盐(1.91 g, 9.2 mmol)，收率为92.0%，纯度大于99.0%。

#### 4.3 间苯二甲胺的合成

在25 °C的空气中，依次向反应瓶中加入间苯二甲胺盐酸盐(2.08 g, 10.0 mmol)、(NaOH 0.88 g, 22.0 mmol)和16.0 mL甲醇，搅拌反应1.5 h。旋干溶剂，加入10.0 mL氯仿充分溶解，过滤，滤饼用氯仿(5.0 mL × 2)洗涤，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂，真空抽干少量残余溶剂，得到间苯二甲胺产物1.30 g，收率为96.0%，纯度大于99.0%。

## 5 产物表征与鉴定

### 5.1 薄层色谱分析

薄层色谱法(TLC)是利用各成分对同一吸附剂的吸附能力不同，从而达到分离的目的。TLC是快速分离和定性分析少量物质的一种重要的实验技术，也常用于跟踪反应进程。比移值(R<sub>f</sub>)是溶质迁移距离与流动相迁移距离之比，在给定的色谱条件下，化合物的R<sub>f</sub>值是一个常数，因而可以根据化合物的R<sub>f</sub>值定性鉴定某些化合物。从图3可以看出，间苯二甲醛1与Boc保护的间苯二甲胺2的R<sub>f</sub>相差仅为0.07 (V<sub>石油醚</sub> : V<sub>乙酸乙酯</sub> = 3 : 1)，若间苯二甲醛没有消耗完，二者不容易通过柱层析分离。

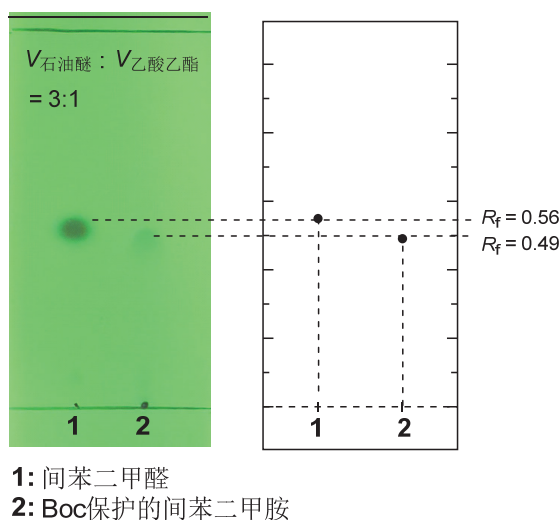


图3 间苯二甲醛和Boc保护间苯二甲胺的TLC分析

## 5.2 Boc保护间苯二甲胺的熔点测定

纯净的固体有机化合物一般都具有恒定的熔点，熔程一般不超过1 °C。通过测定熔点可以定性鉴别固体有机物以及判断有机物的纯度。通过载玻片盖玻片法热台法测试，Boc保护的间苯二甲胺的熔点为94.5–95.4 °C。

注意事项：1) 控制升温速度，开始稍快，接近熔点时渐慢；2) 熔点记录的是初熔至终熔时的温度，不是一个数值，重复测定3次，取其平均值；3) 第一次测过熔点时已经熔化的有机化合物，不能再作第二次测定；4) 取放盖玻片和隔热玻璃时，一定要用镊子夹持，严禁用手触摸，以免烫伤。

## 5.3 Boc保护的间苯二甲胺和间苯二甲胺的红外光谱测定

红外光谱法(IR)是以连续波长的中红外光照射样品，引起分子振动能级或转动能级的跃迁而产生的吸收光谱。通常固体样品采用KBr压片法，液体样品采用涂膜法。测试结果如下：

Boc保护间苯二甲胺的红外光谱特征数据： $\nu_{\max}$  3355, 2980, 1689, 1523, 1366, 1250, 1164, 794, 704  $\text{cm}^{-1}$  (图4)。

间苯二甲胺的红外光谱特征数据： $\nu_{\max}$  3360, 3283, 3055, 3021, 2918, 2856, 1609, 1441, 1376, 1154, 1061, 786, 696  $\text{cm}^{-1}$  (图5)。

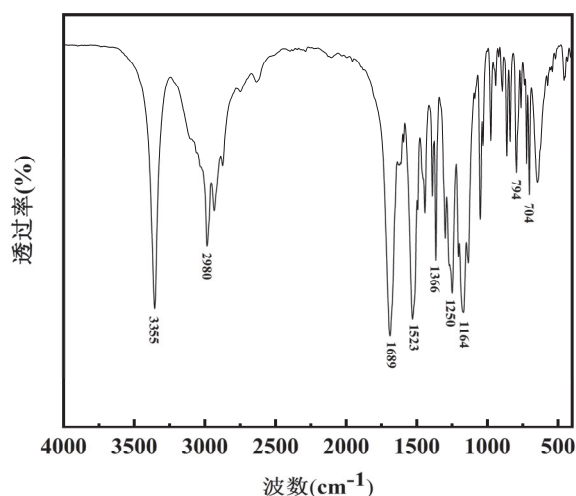


图4 Boc取代间苯二甲胺的红外光谱图

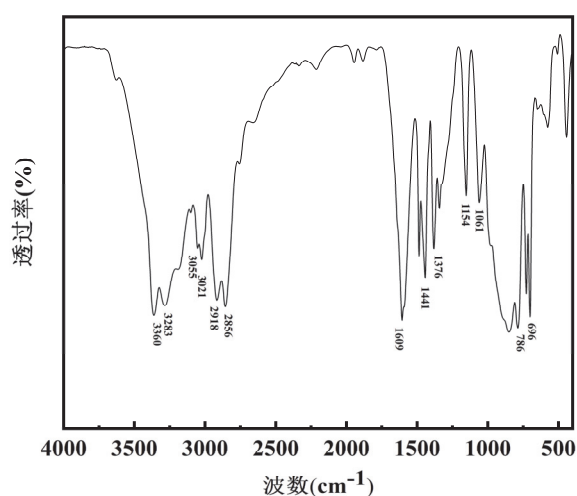


图5 间苯二甲胺的红外光谱图

## 5.4 产物的核磁共振分析

### 5.4.1 Boc保护间苯二甲胺表征

通过 $^1\text{H}$  NMR和 $^{13}\text{C}$  NMR表征了化合物2的分子结构。 $^1\text{H}$  NMR中 $\delta$  1.39是两个叔丁基上的氢， $\delta$  4.23是苄位的氢， $\delta$  4.78是氨基的氢， $\delta$  7.11和 $\delta$  7.23–7.19是苯环上的氢。 $^{13}\text{C}$  NMR中， $\delta$  155.9的信号峰是羰基的碳， $\delta$  139.4是苯环上C1和C3碳， $\delta$  128.9是苯环上C2和C5的碳， $\delta$  126.4是苯环上C4和C6的碳， $\delta$  79.6是Boc叔丁基上的叔碳， $\delta$  44.6是亚甲基上的碳， $\delta$  28.4是Boc叔丁基上的甲基碳。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23–7.19 (m, 1H), 7.12–7.11 (m, 3H), 4.78 (br, 2H), 4.23 (s, 4H), 1.39 (s, 18H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.9, 139.4, 128.9, 126.4, 79.6, 44.6, 28.4。如图6所示，结果与文献<sup>[9]</sup>相符。

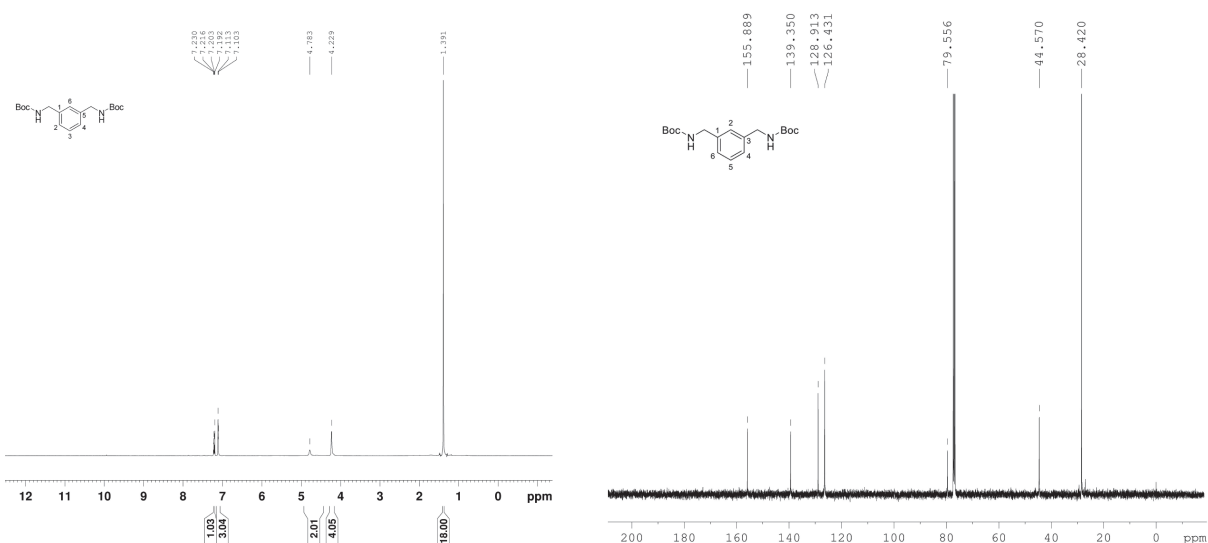


图6 Boc保护的间苯二甲胺核磁共振氢谱(左)和碳谱(右)

### 5.4.2 间苯二甲胺盐酸盐表征

通过 $^1\text{H}$  NMR和 $^{13}\text{C}$  NMR表征了化合物3的分子结构。 $^1\text{H}$  NMR中 $\delta$  4.26是苄位的氢， $\delta$  7.58–7.54是苯环上的氢。 $^{13}\text{C}$  NMR中， $\delta$  133.5的信号峰是苯环上C1和C3的碳， $\delta$  130.1是苯环上C5的碳， $\delta$  129.6是苯环上C2的碳， $\delta$  129.3是苯环上C4和C6的碳， $\delta$  42.8是亚甲基上的碳。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.58–7.54 (m, 4H), 4.26 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  133.5, 130.1, 129.6, 129.3, 42.8。如图7所示，结果与文献<sup>[10]</sup>相符。

### 5.4.3 间苯二甲胺表征

通过 $^1\text{H}$  NMR和 $^{13}\text{C}$  NMR表征了化合物4的分子结构。 $^1\text{H}$  NMR中 $\delta$  1.41氨基的氨氢， $\delta$  3.85是苄位的氢， $\delta$  7.18和 $\delta$  7.31–7.27是苯环上的氢。 $^{13}\text{C}$  NMR中， $\delta$  143.5的信号峰是苯环上C1和C3的碳， $\delta$  128.3是苯环上C5的碳， $\delta$  125.5是苯环上C2的碳， $\delta$  125.2是苯环上C4和C6的碳， $\delta$  46.2是亚甲基上的碳。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31–7.27 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 1.41 (br, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.5, 128.3, 125.5, 125.2, 46.2。如图8所示，结果与文献<sup>[11]</sup>相符。

## 6 分析与讨论

(1) 该方法以氨基甲酸叔丁酯作为氨源，之后经过一步脱保护，得到伯胺；相比于传统以氨气作为氨源需要高温高压等条件，该方法具有条件温和、收率高、产品容易纯化等优点。

(2) 该方法利用Boc保护的间苯二甲胺与氨基甲酸叔丁酯和三乙基硅烷的沸点差异，通过减压蒸馏的方式除去杂质和未反应的原料，无需柱层析分离，降低了实验时长和分离难度。

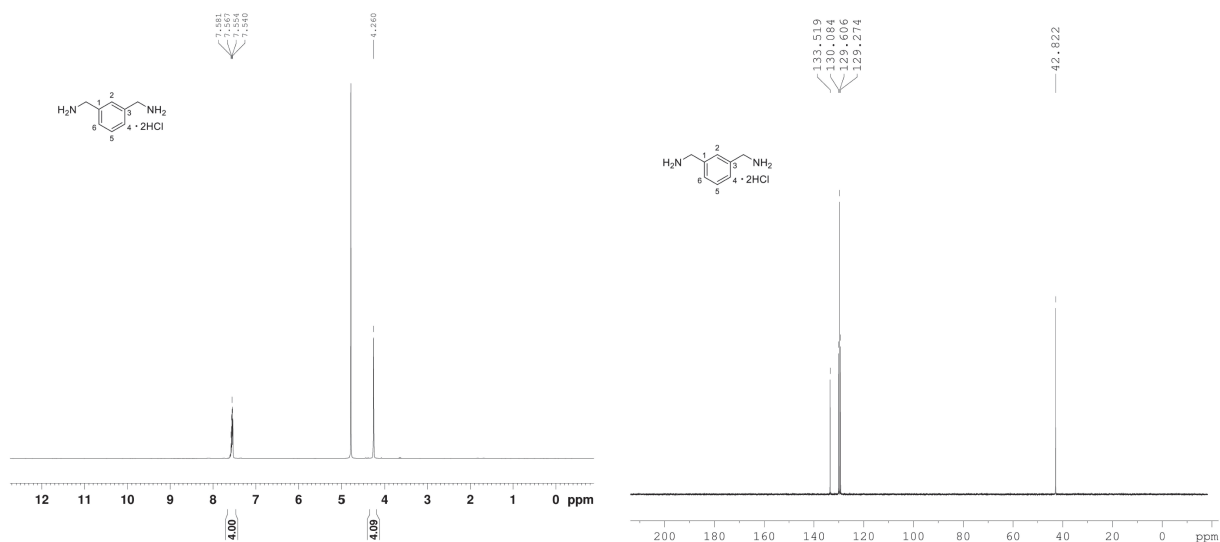


图7 间苯二甲胺盐酸盐的核磁共振氢谱(左)和碳谱(右)

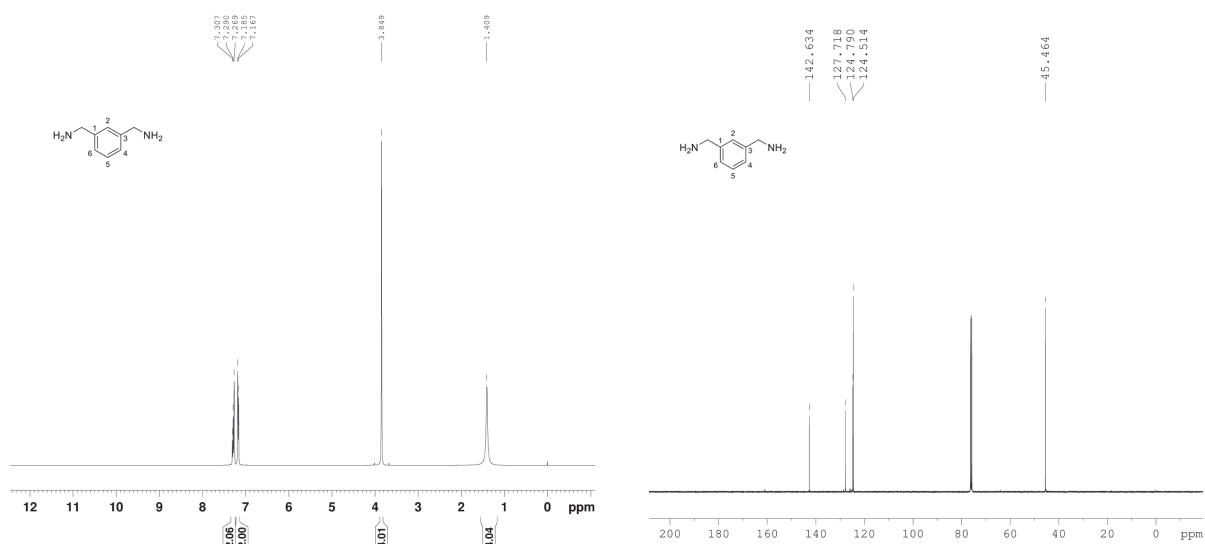


图8 间苯二甲胺的核磁共振氢谱(左)和碳谱(右)

(3) 本实验内容丰富,包括萃取、减压蒸馏、洗涤、干燥、重结晶、熔点测定、薄层色谱、红外解析和核磁共振图谱解析等;其中的化合物检测部分(包括熔点测定、红外光谱、核磁共振谱的测试与解析)可根据具体的实验教学条件和实验学时情况进行合理调整。

(4) 本实验可划分为三个部分,重点在第一部分还原胺化反应,要求学生提前学习该反应的原理。此处教师应该注重学生的实验操作,培养学生的综合实验能力,巩固学生的基础实验技能,养成良好的实验操作习惯。

(5) 由于羰基化合物的还原胺化反应已经有了大量的报道,教师可以布置课外思考题,适当选取一些文献报道的还原胺化的方法,要求学生进行实验方案设计并从技术可行性、经济性等方面做出可行性分析。上述实验若将氨基甲酸叔丁酯换成氨水或者氨的甲醇溶液,使用硼氢化钠作为还原剂,将无法得到还原胺化的产物,说明氨(无法与羰基缩合成亚胺)难以直接用于还原胺化反应,这样的设计可以使学生意识到课题设计与可行性分析是实验开始的必要前提,有助于学生自主创新能力的培养和提高。

(6) 本实验总体用时较长, 建议集中利用长周末或“夏季小学期”针对高年级本科生开展集中科研训练, 建议实验分3天进行。第一天上午进行还原胺化实验, 反应需要24 h。反应进行期间, 可以安排显微熔点仪和薄层色谱的操作培训; 下午安排红外光谱和核磁共振的原理讲授以及相应的操作培训。第二天上午进行第一步反应的后处理, 并对化合物**2**进行测试和表征; 下午进行脱Boc保护基实验, 合成化合物**3**, 并对其进行测试和表征。第三天上午进行化合物**3**的脱盐酸实验, 合成目标产物间苯二甲胺, 并对其进行测试和表征; 下午总结和分析实验数据, 查阅相关资料, 撰写完成实验报告, 对整体实验进行系统的梳理和总结。本实验涉及的有机化学知识面广, 对学生的实验操作训练全面完整, 有利于调动学生的积极性和主观能动性, 为今后的本科毕业论文设计奠定良好的基础。

## 7 思考题

(1) 第一步合成Boc保护的间苯二甲胺时, 为什么将过量未反应的BocNH<sub>2</sub>除去?

答: 过量的BocNH<sub>2</sub>在第二步脱Boc时会与盐酸反应生成铵盐, 这些铵盐与间苯二甲胺盐酸盐混合在一起, 难以分离。因此需要在第一步通过减压蒸馏, 将未反应的BocNH<sub>2</sub>除去, 减少后续分离难度。

(2) 第三步间苯二甲胺为什么选用氯仿溶解和洗涤滤渣?

答: 这一步要同时考虑间苯二甲胺和滤渣(主要是无机盐类)的溶解性来选取合适的溶剂。间苯二甲胺在常见的有机溶剂如乙酸乙酯和二氯甲烷中溶解性不好, 在质子性溶剂如甲醇中溶解性好, 但同时无机盐也会有一定程度的溶解。氯仿可以与间苯二甲胺形成氢键作用, 使其表现出较好的溶解性, 同时无机盐在氯仿中溶解较差, 因而该步优选氯仿溶解和洗涤滤渣。

(3) 产物间苯二甲胺保存过程中有什么注意事项?

答: 纯净的间苯二甲胺是无色液体。胺类物质在光线和空气中不稳定, 容易氧化变质。此外, 间苯二甲胺能够吸收空气中的二氧化碳, 生成白色粉末状的碳酸盐类物质。因此, 间苯二甲胺应在惰性氛围下密封避光保存。

(4) 对Boc保护的间苯二甲胺和间苯二甲胺的红外光谱特征峰进行归属。

## 参 考 文 献

- [1] Brown, D. G.; Boström, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (10), 4443.
- [2] 傅滨, 李楠, 梁晓梅, 董燕红, 王道全. *有机化学*, **2007**, *27* (1), 1.
- [3] 代增进, 张绪穆, 殷勤. *有机化学*, **2022**, *42* (8), 2261.
- [4] 刘雪滢, 刘振伟, 郭圆圆, 李敬亚, 邹大鹏, 吴豫生, 吴养洁. *有机化学*, **2019**, *39* (7), 2001.
- [5] 吴静航, 陈臣举, 梁杰, 张春雷. *化工进展*, **2022**, *41* (6), 2981.
- [6] 汤育娟, 徐泽辉. *石油化工技术与经济*, **2012**, *28* (3), 6.
- [7] 付伟, 涂云宝, 徐晓清, 白雪, 刘仲能. *工业催化*, **2022**, *30* (7), 10.
- [8] 孙长福. *合成纤维工业*, **2020**, *43* (4), 54.
- [9] Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32* (5), 1639.
- [10] Dai, H.; Guan, H. *ACS Catal.* **2018**, *8* (10), 9125.
- [11] SDBS-4598. [2024-04-17]. <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/landingpage?sdbno=4598>