

本文引用: 王 婕, 李珍珍, 潘 彤, 饶立航, 黄甲想, 蒋 琪, 盛文兵. 硝基取代的芳香卤代烃在低共熔溶剂中的二甲氨基化反应[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1213-1218.

硝基取代的芳香卤代烃在低共熔溶剂中的二甲氨基化反应

王 婕, 李珍珍, 潘 彤, 饶立航, 黄甲想, 蒋 琪, 盛文兵*

湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 401208

[摘要] **目的** 利用卤代芳烃的亲核取代反应在芳环中引入二甲氨基, 探讨反应条件对硝基取代的芳香卤代烃胺化反应的影响。**方法** 以 2-溴-1-氟-4-硝基苯作为模型探究最佳反应条件, 并用不同位置、不同卤原子取代的硝基苯探究反应底物的范围。**结果** 反应最佳反应条件为使用 1.00 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(*N,N*-dimethylformamide, DMF)为胺化剂, 1.5 倍当量 KOH 提供碱性环境, 5.00 mL 的低共熔溶剂(deep eutectic solvents, DESs)(氯化胆碱:甘油=1:2)为溶剂, 在 80 °C 下反应 24 h。在底物范围扩展中有效得到一系列 4-二甲氨基硝基苯化合物及其衍生物, 经 ¹H-NMR、¹³C-NMR 确证其结构。**结论** DMF 在 DESs 中可以有效充当二甲氨基化试剂, DESs 溶剂选择性提高硝基对位上的卤原子的亲核取代反应活性, 且不活化邻位卤原子, 在优化后的最佳条件下反应, 最高产率可达 84%。这种特殊的区域选择性是其他溶剂中不具备的优势, 同时该方法具有绿色环保、简单方便、产率适中的特点。

[关键词] 低共熔溶剂; 亲核取代反应; 区域选择; *N,N*-二甲基-4-硝基苯胺; *N,N*-二甲基甲酰胺

[中图分类号] R284

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.07.009

Dimethylamination of nitro-substituted aromatic halides in deep eutectic solvents

WANG Jie, LI Zhenzhen, PAN Tong, RAO Lihang, HUANG Jiexiang, JIANG Qi, SHENG Wenbing*

School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of reaction conditions on the amination of nitro-substituted aromatic halogenated hydrocarbons using the nucleophilic substitution reaction of halogenated aromatic hydrocarbons to introduce dimethylamine into the aromatic ring. **Methods** The optimal reaction conditions were explored using 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzene as a model, and the range of reaction substrates was explored with nitrobenzene substituted at different positions and different halogen atoms. **Results** The optimal reaction conditions were as follows: 1.00 mL of *N,N*-dimethylformamide (DMF) was used as aminating agent, 1.5 equivalents of KOH was used to provide alkaline environment, 5.00 mL of deep eutectic solvents (DESs) (choline chloride:glycerol=1:2) was used as solvent, and the reaction was carried out at 80 °C for 24 h. A series of 4-dimethylamino nitrobenzene compounds and their derivatives were effectively obtained in the expansion of the substrates, and their structures were confirmed by ¹H-NMR and ¹³C-NMR. **Conclusion** DMF can effectively act as a dimethyl amination reagent in DESs, which selectively improves the reactivity of nucleophilic substitution of halogen atoms at the para position of the nitro group while not activating the halogen atoms

[收稿日期] 2024-04-15

[基金项目] 湖南省教育厅科研项目重点项目(21A0239); 国家大学生创新创业训练计划项目(S202310541069)。

[通信作者]* 盛文兵, 女, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: wbs626@126.com。

at the ortho position. Under optimized conditions, the highest yield can reach 84%. This unique regioselectivity is an advantage not found in other solvents. At the same time, this method is environmentally friendly, simple and convenient, and has a moderate yield.

[**Keywords**] deep eutectic solvents; nucleophilic substitution reaction; regioselectivity; *N,N*-dimethyl-4-nitroaniline; *N,N*-dimethylformamide

N,N-二甲基芳胺类化合物是一类重要的生物活性分子,具有抗菌^[1]、抗癌^[2]、抗人类免疫缺陷病毒^[3]等多种药理活性,广泛地存在药物分子中,如米诺环素(Minocycline)^[4]、替加环素(Tigecycline)^[5]和原甲霉素(Orthoformimycin)等^[1],详见图1。近年有许多学者对于此类生物活性分子进行了合成研究,GARCIA等^[6]在碱性条件下改进了缺电子的芳香化合物与*N,N*-二甲基芳胺(*N,N*-dimethylformamide, DMF)的反应方法,该反应条件温和、底物适应性广,克服了芳香卤代烃亲核取代反应条件严苛的这一缺陷。

为了响应绿色化学原则,经济安全、无毒环保的绿色溶剂引起了化学工作者的关注^[7]。低共熔溶剂(deep eutectic solvents, DESs)被称为21世纪最有前景的有机反应介质,由氢键受体(hydrogen bond acceptor, HBA)和氢键供体(hydrogen bond donor, HBD)相互作用而形成的稳定混溶体^[8-11]。常见的HBA有氯化胆碱(ChCl)、氯化锌(ZnCl₂)、四丁基溴化铵(TBAC)等;常见的HBD有氨基酸、尿素(urea)和甘油(gly)等。DESs具有廉价易得、绿色环保、可循环多次使用、可回收降解等优点,其良好特性使其成为有机溶剂的替代品^[12-13]。因此,DESs被许多学者用于优化反应^[10,14-16]。例如:SINGH等^[17]利用DESs对芳香伯胺进行选择性的*N*-烷基化,避免了极性有机溶剂和高反应温度下产生多重烷基化的复杂性;SONAWANE等^[18]在DESs(ChCl/urea)中进行克脑文盖尔缩合反应;VALVI等^[19]在以DESs为溶剂的条件下研究卤苯与吗啉的取代反应中的溶剂控制区域选择性。本文研

究在DESs中优化硝基卤代苯与DMF的取代反应,该反应在顺利反应的前提下,同时能提高对位卤原子的区域选择性,且不活化邻位卤原子,这种特殊的区域选择性是其他溶剂所不具备的优势。

1 材料和方法

1.1 主要仪器及试剂

600兆核磁共振波谱仪测定(德国布鲁克公司);RE-2000B型旋转蒸发器(巩义市予华仪器有限公司)。实验所用化学试剂均为分析纯,使用前均未进一步纯化。

1.2 实验方法

称取0.50 mmol芳香卤代物、5.00 mL DESs置于25 mL茄形瓶中,室温搅拌至卤代物完全溶解,然后加入1.00 mL DMF,42.00 mg (1.5 eq)KOH,搭建回流搅拌装置,升温至80 °C。反应24 h后,用薄层色谱法(thin layer chromatography, TLC)监测反应,待反应原料基本消失后,停止反应。待反应液冷却至室温,依次加入15.00 mL DMSO、5.00 mL水稀释,再用乙酸乙酯萃取至有机层为无色,合并有机层,用饱和食盐水洗涤3次,无水Na₂SO₄干燥后过滤,在低真空条件下旋干溶剂。最后使用硅胶柱层析法纯化得到目标产物,淋洗剂为乙酸乙酯/石油醚(体积比为1:20)。

2 结果

2.1 反应条件优化

使用以上实验方法,用化合物2-溴-1-氟-4-硝基苯(化合物1)作为实验模型进行最优反应条件摸

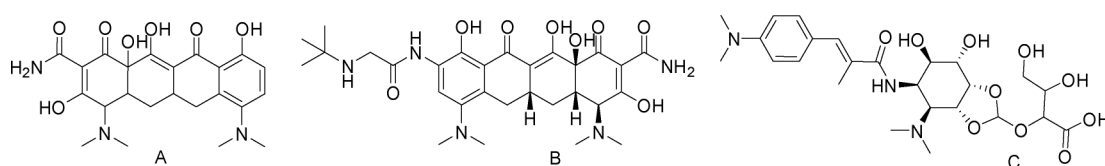


图1 常见的*N,N*-二甲基芳胺类化合物

Fig.1 Common *N,N*-dimethylaromatic amine compounds

注:A.米诺环素;B.替加环素;C.原甲霉素。

索,反应方式详见图2。通过探索不同实验条件,找出最优实验条件,详见表1。

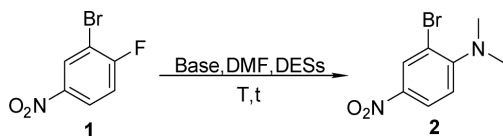


图2 探索条件的反应方程式

Fig.2 Explore the reaction equations for conditions

以 ChCl/urea 组成的 DESs 为溶剂,DMF 为胺化剂,KOH 提供碱性环境,在 80 °C 下反应 12 h 后,能以 51% 的产率得到图 2 反应方程式中的化合物 2 (表 1,编号 1)。采用常用的三种低共熔溶剂:ChCl/gly、TBAC/gly、ChCl/urea,通过改变 HBA、HBD 及其比例,筛选出最优溶剂,最终发现用 ChCl/gly (1:2) 为溶剂能以 67% 的产率得到目标产物(表 1,编号 1~4)。随后对溶剂的用量进行考察,实验表明在 ChCl/gly (1:2) 的用量达到 5.00 mL 后,溶剂用量的增加并不能使目标产物的产率增加(表 1,编号 4~6),所以 ChCl/gly (1:2) 的最佳用量为 5.00 mL。接着,对碱进行筛选。根据已知资料,在氢氧化物辅助 DMF 的热分解

中,KOH 对于反应产率具有提高作用,并且在实验中没有发现羟基取代的副产物^[6]。因此,本实验采用了常见的氢氧化物进行探究实验(表 1,编号 7~8)。实验结果表明,反应最佳的碱仍为 KOH(表 1,编号 6)。随后,考察其用量对反应的影响(表 1,编号 9~11),发现 1.5 倍当量的 KOH 能使目标产物的产率达到 75%(表 1,编号 10),增加碱的用量到 2 倍时,产率略有降低(表 1,编号 11)。

在硝基卤代芳烃与 DMF 反应中,DMF 既是反应物也是反应溶剂^[20],但本实验进行了创新,用 DESs 作为反应溶剂,进而探究 DMF 作为反应物的适宜用量(表 1,编号 12~13)。实验结果发现,减少 DMF 的用量至 0.50 mL,目标产物的产率反而下降(表 1,编号 12)。然而,增加 DMF 的用量至 3.00 mL,产率没有明显提高(表 1,编号 13)。因此,DMF 的最佳用量为 1.00 mL(表 1,编号 12~13)。最后,分别对温度和反应时间进行考察。将该反应分别放置于 50 °C 和 100 °C 条件下进行,目标产物的产率均有所下降(表 1,编号 14~15)。进一步延长反应时间(表 1,编号 16~17),实验发现当反应时间为 24 h,目标产物的

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of reaction conditions

编号	DESs(比例)	DESs/mL	DMF/mL	碱性环境	温度/°C	时间/h	产率/%
1	ChCl/urea (1:2)	5.00	1.00	KOH (1.0 eq.)	80	12	51
2	TBAC/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (1.0 eq.)	80	12	49
3	ChCl/gly (1:1)	5.00	1.00	KOH (1.0 eq.)	80	12	57
4	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (1.0 eq.)	80	12	67
5	ChCl/gly (1:2)	4.00	1.00	KOH (1.0 eq.)	80	12	60
6	ChCl/gly (1:2)	6.00	1.00	KOH (1.0 eq.)	80	12	67
7	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	Ca(OH) ₂ (1.0 eq.)	80	12	66
8	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	NaOH (1.0 eq.)	80	12	65
9	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (0.5 eq.)	80	12	64
10	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (1.5 eq.)	80	12	75
11	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (2.0 eq.)	80	12	72
12	ChCl/gly (1:2)	5.00	0.50	KOH (1.5 eq.)	80	12	73
13	ChCl/gly (1:2)	5.00	3.00	KOH (1.5 eq.)	80	12	75
14	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (1.5 eq.)	50	12	68
15	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (1.5 eq.)	100	12	66
16	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (1.5 eq.)	80	24	80
17	ChCl/gly (1:2)	5.00	1.00	KOH (1.5 eq.)	80	36	71

产率达到 80%(表 1, 编号 16)。综上所述, 反应的最佳条件为使用 5.00 mL $\text{CHCl}_3/\text{gly}(1:2)$ 为反应溶剂, 1.00 mL DMF 为胺化剂, 1.5 倍当量 KOH 提供碱性环境, 在 80 °C 下反应 24 h, 可以得到最理想的反应效果。

2.2 反应底物拓展

2.2.1 底物范围扩展 在上述最优反应条件下, 采用不同卤原子取代的硝基苯对反应底物的适用范围进行考察, 反应方程式详见图 3, 实验结果详见图 4。实验表明: 当硝基的对位上有卤原子取代时, 具体结构见原料 **1a-1d**, 可以得到产率较高的目标产物 **2a-2d**, 并且二甲氨基只取代了硝基对位上的卤原子。当硝基对位上没有卤原子取代时(**1e-1h**), 没有检测到胺化产物, 可能是产率过低以致于无法分离获得。硝基的邻位上是氟原子这种电负性较大的取代基, 反应产物的产率依旧很低甚至没有产物, 在硝基邻对位均存在卤原子时, DMF 优先选择取代对位上的卤原子, 生成对二甲氨基硝基苯产物。这是 DESs 溶剂的特殊选择性的体现, 而在 DMF 溶剂中, 硝基可以活化邻对位的卤原子, 从而使得邻对位均可发生氨基化反应^[20-21]。

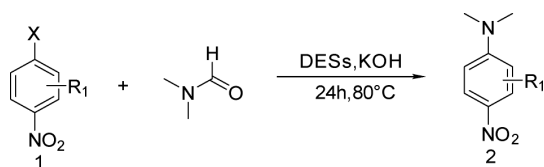


图 3 探索反应底物的反应方程式

Fig.3 Explore the reaction equation for the reaction substrate

2.2.2 目标产物的核磁数据 2-氟-*N,N*-二甲基-4-硝基苯胺(**2a,2b**): $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 14.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 151.86, 150.22, 145.55, 145.50, 121.48, 121.46, 114.86, 114.83, 113.07, 112.89, 42.35, 42.30。

3-溴-*N,N*-二甲基-4-硝基苯胺(**2c**): $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H),

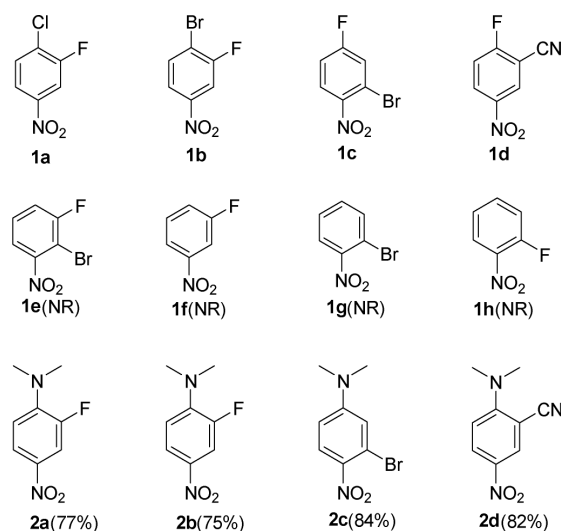


图 4 反应底物拓展

Fig.4 Substrate Expansion

3.08 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 136.90, 128.81, 118.17, 109.74, 40.33。

2-二甲氨基-5-硝基苯胺(**2d**): $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.33 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 156.37, 137.58, 133.02, 128.75, 118.54, 114.91, 95.90, 42.89, 29.85。

3 反应机制讨论

根据文献报道以及卤代硝基苯的取代反应的研究, 卤原子取代的硝基苯与 DMF 进行双分子亲核取代反应的机制详见图 5, 一种是芳香族亲核取代反应(nucleophilic aromatic substitution reaction, $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$), 另一种是替代亲核取代(vicarious nucleophilic substitution, VNS)反应。 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 机制是指卤代硝基苯和亲核试剂的反应分两步, 首先生成 σ -络合物, 然后离去基团带电子离去, 形成取代产物^[22-23]。该反应速度取决于亲核试剂的亲核性, 也取决于芳香化合物的亲电性。若硝基的邻位或对位上有吸电子基, 则可通过硝基-C 效应使络合物的负电荷分散而稳定, 从而使亲核取代反应容易进行。并且, 卤原子电负性越大, 碳卤键的极性越大, 越容易受到亲核试剂的进攻, 同时也越能形成稳定的络合物, 所以氟化物的反应速度比其他卤化物快^[24-26]。VNS 反应是指反应先进行 1,4-加成或 1,6-加成, 再脱去一分子水, 最后

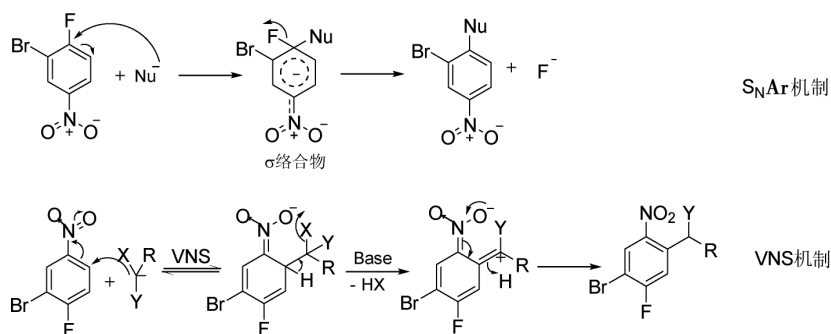


图5 卤代硝基苯取代反应机制

Fig.5 Mechanism of halogenated nitrobenzene substitution reaction

在碱的作用下发生分子内亲核取代反应^[24-27]。综上所述可知,卤代硝基苯进行亲核取代反应时,生成邻位或对位取代产物。

根据本文的实验结果,在 DESs 溶剂中,产物均以对位取代反应为主,由此可推测出 DESs 可以提高该反应对位取代的选择性。DES 对硝基对位卤原子的选择性取代机制目前没有明确的解释,还需要进一步实验探索。

4 结语

利用 DESs 作为反应溶剂制备了芳香型对二甲氨基硝基苯胺及其衍生物,结果表明,使用 5.00 mL 的 ChCl/gly(1:2)为反应溶剂,1.00 mL 的 DMF 为胺化剂,1.5 倍当量的 KOH 提供碱性环境,在 80 °C 下反应 24 h,主产物分离产率达到 80%。在最优条件下研究了不同卤原子取代的硝基苯原料与 DMF 的反应,发现产物均以 *N,N*-二甲基-4-硝基苯胺为主。该方法能选择性提高对位卤原子取代的效率,具有绿色环保、操作简便、产率中等的优点,为后续在制备二甲氨基类药物提供一种新方法。

参考文献

[1] ÁLVAREZ-MARTÍNEZ F J, BARRAJÓN-CATALÁN E, MICOL V. Tackling antibiotic resistance with compounds of natural origin: A comprehensive review[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(10): 405.

[2] MACHIREDDY B, SULLIVAN H J, WU C. Binding of BRA-CO19 to a telomeric G-quadruplex DNA probed by all-atom molecular dynamics simulations with explicit solvent[J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1010.

[3] NADAI M, DORIA F, FRASSON I, et al. Naphthalene diimide-

tetraazacycloalkane conjugates are G-quadruplex-based HIV-1 inhibitors with a dual mode of action[J]. *ACS Infectious Diseases*, 2024, 10(2): 489-499.

- [4] STRICKLAND B A, BAKHSHESHIAN J, EMMANUEL B, et al. Neuroprotective effect of minocycline against acute brain injury in clinical practice: A systematic review[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2021, 86: 50-57.
- [5] YAGHOUBI S, ZEKIY A O, KRUTOVA M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: Narrative review[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2022, 41 (7): 1003-1022.
- [6] GARCIA J, SORRENTINO J, DILLER E J, et al. A General Method for Nucleophilic Aromatic Substitution of Aryl Fluorides and Chlorides with Dimethylamine using Hydroxide-Assisted Decomposition of *N,N*-Dimethylformamide[J]. *Synthetic Communications*, 2016, 46(5): 475-481.
- [7] REN S H, MU T C, WU W Z. Advances in deep eutectic solvents: New green solvents[J]. *Processes*, 2023, 11(7): 1920.
- [8] 刘艳霞, 胡建华, 李永丽, 等. 低共熔溶剂的研究进展[J]. *现代化工*, 2022, 42(10): 51-55.
- [9] 丁阳, 刘梦格, 卜健行, 等. 低共熔溶剂催化有机合成反应的研究进展[J]. *化学通报*, 2022, 85(9): 1070-1076, 1061.
- [10] HOOSHMAND S E, AFSHARI R, RAMÓN D J, et al. Deep eutectic solvents: Cutting-edge applications in cross-coupling reactions[J]. *Green Chemistry*, 2020, 22(12): 3668-3692.
- [11] SMITH E L, ABBOTT A P, RYDER K S. Deep eutectic solvents (DESs) and their applications[J]. *Chemical Reviews*, 2014, 114(21): 11060-11082.
- [12] PERNA F M, VITALE P, CAPRIATI V. Deep eutectic solvents and their applications as green solvents[J]. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 2020, 21: 27-33.
- [13] JIANG Q, WU C, ZHONG H, et al. Application of deep eutectic

- solvents in formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bond by cross-coupling reactions[J]. *Chemistry Select*, 2023, 8(47): e202303728.
- [14] HANSEN B B, SPITTLE S, CHEN B, et al. Deep eutectic solvents: A review of fundamentals and applications[J]. *Chemical Reviews*, 2021, 121(3): 1232-1285.
- [15] MISHRA D K, PUGAZHENTHI G, BANERJEE T. Ionic liquid-based deep eutectic solvent as reaction media for the thermal dehydrogenation of ethylene diamine-bis-borane[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2020, 8(12): 4910-4919.
- [16] TAM M K C, MEIER M A R, ZHANG L N, et al. Expectations for papers on sustainable materials in ACS sustainable chemistry & engineering[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2020, 8(4): 1703-1704.
- [17] SINGH B, LOBO H, SHANKARLING G. Selective N-alkylation of aromatic primary amines catalyzed by bio-catalyst or deep eutectic solvent[J]. *Catalysis Letters*, 2011, 141(1): 178-182.
- [18] SONAWANE Y A, PHADTARE S B, BORSE B N, et al. Synthesis of diphenylamine-based novel fluorescent styryl colorants by Knoevenagel condensation using a conventional method, biocatalyst, and deep eutectic solvent[J]. *Organic Letters*, 2010, 12(7): 1456-1459.
- [19] VALVI A, TIWARI S. Solvent-controlled regioselectivity in nucleophilic substitution reactions of 1-X-2, 4-difluorobenzenes with morpholine using deep eutectic solvents[J]. *Chemistry Select*, 2021, 6(2): 249-254.
- [20] YANG C, ZHANG F, DENG G J, et al. Amination of aromatic halides and exploration of the reactivity sequence of aromatic halides[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2019, 84(1): 181-190.
- [21] LI J P, HUANG C Y, WEN D H, et al. Nickel-catalyzed amination of aryl chlorides with amides[J]. *Organic Letters*, 2021, 23(3): 687-691.
- [22] BŁAZIAK K, DANIKIEWICZ W, MAKOSZA M. How do aromatic nitro compounds react with nucleophiles? Theoretical description using aromaticity, nucleophilicity and electrophilicity indices[J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4819.
- [23] KWAN E E, ZENG Y W, BESSER H A, et al. Concerted nucleophilic aromatic substitutions[J]. *Nature Chemistry*, 2018, 10(9): 917-923.
- [24] LOSKA R, MAKOSZA M. Introduction of carbon substituents into nitroarenes via nucleophilic substitution of hydrogen: New developments[J]. *Synthesis*, 2020, 52(21): 3095-3110.
- [25] 李娜. 缺电子苯环的亲核加成与亲核取代反应[D]. 延吉: 延边大学, 2004.
- [26] STENLID J H, BRINCK T. Nucleophilic aromatic substitution reactions described by the local electron attachment energy[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82(6): 3072-3083.
- [27] ZOU D, HAN G. The coupling of carbon and nitrogen substituents with nitroarenes: Vicarious Nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes[J]. *Current Organic Chemistry*, 2022, 26(9): 822-833.

(本文编辑 田梦妍)