

# 响应面法优化 3-溴丁基-5,5-二甲基海因的制备工艺

郭睿, 李云鹏\*, 宋博, 马兰, 土瑞香, 王映月, 郭煜

(陕西科技大学教育部轻工助剂化学与技术重点实验室, 陕西 西安 710021)

**摘要:**以 5,5-二甲基海因(DMH)、1,4-二溴丁烷为原料,合成了 3-溴丁基-5,5-二甲基海因(BBDMH),并以柱色谱法分离提纯,薄层色谱法跟踪产物。利用傅里叶红外光谱(FTIR)、核磁共振氢谱(<sup>1</sup>HNMR)、核磁共振碳谱(<sup>13</sup>CNMR)、X-射线衍射(XRD)、元素分析对产物进行了表征。研究了缚酸剂的种类、反应时间、物料摩尔比、反应温度对 BBDMH 产率的影响。并在单因素实验的基础上利用响应面分析法中的 Box-Behnke 实验设计对合成工艺进行优化。制备 3-溴丁基-5,5-二甲基海因的最佳工艺条件:缚酸剂为无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 且与 DMH 的质量比为 4:1,反应温度为 50℃,n(1,4-二溴丁烷)/n(DMH)=2.67,反应时间为 4.40 h。在此条件下,产率为 92.89%,与回归模型的预测值很接近,相对误差仅为 0.25%。

**关键词:**3-溴丁基-5,5-二甲基海因;柱色谱分离;工艺优化;响应面法;回归模型

中图分类号:O622.6

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2017)10-0105-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2017.10.025

## Using response surface methodology to optimize preparation of 3-bromobutyl-5,5-dimethylhydantoin

GUO Rui, LI Yun-peng\*, SONG Bo, MA Lan, TU Rui-xiang, WANG Ying-yue, GUO Yu

(MOE Key Laboratory of the Chemistry and Technology of Light Auxiliary Chemicals, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

**Abstract:** 3-bromobutyl-5,5-dimethyl-hydantoin (BBDMH) is prepared using 5,5-dimethyl-hydantoin (DMH) and 1,4-dibromobutane as raw materials. The product is separated and purified by column chromatography method and is tracked by thin layer chromatography method. The gained BBDMH are characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), H-nuclear magnetic resonance spectrum (<sup>1</sup>HNMR), C-nuclear magnetic resonances spectrum (<sup>13</sup>CNMR), X-ray diffraction (XRD) and elemental analysis. In addition, the effects of kinds of acid binding agent, reaction temperature, the molar ratio of 1,4-dibromobutane to DMH, and reaction time on the yield of BBDMH are investigated. Furthermore, on the basis of single factor experiment, the synthetic process is optimized by using the Box-Behnken experiment design principle in the response surface methodology. The optimal conditions for the preparation of BBDMH are as follows: anhydrous potassium carbonate is used as the acid binding agent and its mass ratio to DMH is 4:1, the reaction temperature is at 50℃, the molar ratio of 1,4-dibromobutane to DMH is 2.67:1, and the reaction time is 4 h. Under these optimal conditions, the yield rate of BBDMH reaches 92.89%, which is very close to the predictive result of the regression model with the relative error value of 0.25%.

**Key words:** 3-bromobutyl-5,5-dimethyl-hydantoin; column chromatography separation; process optimization; response surface methodology; regression model

5,5-二甲基海因(5,5-dimethyl hydantoin, 简称 DMH)是一种杂环化合物<sup>[1]</sup>。海因环中酰亚胺( $\begin{matrix} \text{O} & & \text{O} \\ \parallel & & \parallel \\ \text{---C---N---C---} \end{matrix}$ )与二酮( $\begin{matrix} \text{O} & & \text{O} \\ \parallel & & \parallel \\ \text{---C---C---C---} \end{matrix}$ )结构类似, N 上的 H 易发生取代<sup>[2]</sup>。DMH 卤化制得的 N-卤胺,通过释放卤正离子来杀死细菌,很难使细菌产生耐药性<sup>[3]</sup>;因此 DMH 常用来制备抗菌消毒剂及抗菌材料<sup>[4-8]</sup>。但海因卤化后制得的卤胺水溶性很低,使其应用受到限制。溴烷基海因是 DMH 发生 N-烷基化后重要的海因衍生物之一,溴烷基的引入,使其可在烷基溴端接入亲水基团或生成离子结构,从而提高海因的水溶性<sup>[9]</sup>。

目前,国内外对海因的研究非常广泛。Worley 等<sup>[10]</sup>以环氧氯丙烷与 DMH 发生烷基化反应制得丙基海因; Idris Cerkez 等<sup>[11]</sup>将 DMH 接枝到纤维素中; Kuitian Tan 等<sup>[12]</sup>以 DMH 和溴代十二烷为原料,制得十二烷基海因;以上研究多采用两步法合成烷基海因,步骤较多且需更换溶剂。杨荣杰等<sup>[13]</sup>将制得的烯丙基海因应用在复合固体推进剂中;李令东等<sup>[9]</sup>以 1,3-二溴丙烷改性 DMH,但反应需回流过夜,耗时长;因此尽管对海因改性的研究报道很多,但多以 1-溴烷烃改性,用 2-溴烷烃改性海因的较少,且鲜有关于利用 RSM 分析优化溴烷基海因制备工艺的方法报道。

收稿日期:2017-04-10

基金项目:陕西省教育厅服务地方专项计划项目(15JF011);陕西省工业科技攻关项目(2016GY-146)

作者简介:郭睿(1959-),男,硕士,教授,研究方向为精细化学品、轻工助剂、能源化学品、材料保护及缓蚀化学品的合成与开发,guor@sust.edu.cn;李云鹏(1991-),男,硕士研究生,研究方向为缓蚀及杀菌的研究,通讯联系人,1450384398@qq.com。

针对以上不足,笔者以 1,4-二溴丁烷、5,5-二甲基海因为原料,采用“一锅法”制得 3-溴丁基-5,5-二甲基海因(3-brombutyl-5,5-dimethyhydantoin, 简称 BDDMH);产物结构经 FTIR、<sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR 等进行表征。并在单因素实验基础上,采用响应面法优化 BDDMH 的制备条件,确定较优的工艺参数。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

5,5-二甲基海因(质量分数≥98%)、1,4-二溴丁烷(质量分数 98%),阿拉丁试剂生产;无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、无水碳酸钠,AR,天津市登丰化学有限公司生产;氢氧化钠、氢氧化钾,AR,天津基准化学试剂有限公司生产;三乙胺,AR,天津市红岩试剂厂生产;石油醚,乙酸乙酯,AR,天津市富宇精细化工有限公司生产;硅胶,200 目,青岛海洋化工有限公司生产;丙酮,市售。

VECTOR-80 型傅里叶红外光谱仪;Advance III 400 MHz 型核磁共振仪(CDCl<sub>3</sub> 为溶剂,TMS 为内标),德国 Bruker 公司生产;Ultima IV 型 X-射线衍射仪,上海仁特检测仪器有限公司生产;有机元素分析器,德国 Elemeraor 公司生产。

### 1.2 3-溴丁基-5,5-二甲基海因的制备

将 1 g(7.78 mol) DMH 置于 70 mL 丙酮中,溶解后加入 4 g 无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,加热回流 60 min 后,滴加 3.37 g(15.61 mmol)1,4-二溴丁烷;继续回流 4 h,抽滤除无机盐,蒸发除去丙酮,即得粗产物;再以柱色谱分离,薄层色谱跟踪产物(碘熏法显色)<sup>[14]</sup>,收集 V(石油醚):V(乙酸乙酯)=7:3~13:7 下液体,在真空条件下除去溶剂,得到 BDDMH。其反应机理如图 1 所示。

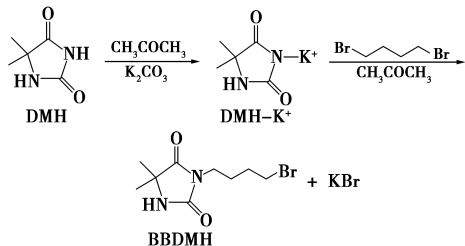
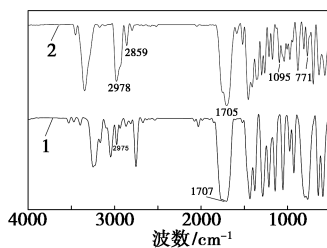


图 1 BDDMH 的反应原理

## 2 结果与讨论

### 2.1 BDDMH 的 FTIR 分析

以最优条件下所得 BDDMH 样品(Y=92.89%)进行 FTIR 谱图分析,其结果如图 2 所示。



1—DMH;2—BDDMH

图 2 DMH 与 BDDMH 的红外谱图

由图 2 可以看出,对比图 2 中谱图 1,谱图 2 中,2 978 cm<sup>-1</sup> 为甲基峰,1 705 cm<sup>-1</sup> 为羰基峰;2 859 cm<sup>-1</sup> 为亚甲基峰;1 095 cm<sup>-1</sup> 为 C—N 的伸缩振动峰,771 cm<sup>-1</sup> 附近出现了一(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>—吸收峰;通过 DMH 与 BDDMH 红外谱图分析,可初步验证化合物结构。

### 2.2 DMH 与 BDDMH 的核磁共振谱图分析

以 TMS 为内标,CDCl<sub>3</sub> 为溶剂,对 DMH 以及最优条件下所得 BDDMH (Y=92.89%) 进行<sup>1</sup>HNMR 及<sup>13</sup>CNMR 分析,结果如图 3~图 5 所示。

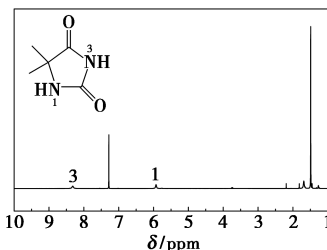


图 3 DMH 的核磁共振氢谱图

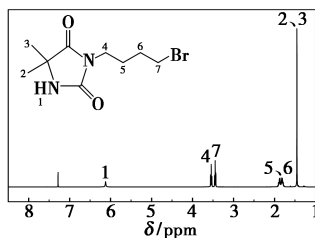


图 4 BDDMH 的核磁共振氢谱图

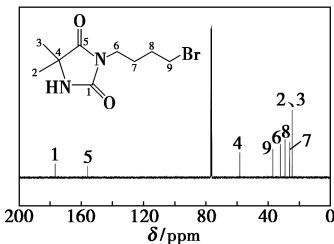


图 5 BDDMH 的核磁共振碳谱图

由图 3 可以看出。δ 8.32、5.99 ppm 为 DMH 的

中3号位上N氢;由图4可以看出, $\delta$  1.45 ppm 归属于2,3号C上H, $\delta$  3.54 ppm 归属于4号C上H, $\delta$  3.45 ppm 归属于7号C上H, $\delta$  6.12 ppm 归属于1号N上H。

由图5可以看出, $\delta$  24.6 ppm 为2,3号位甲基峰; $\delta$  26.20~58.20 ppm 为亚甲基峰; $\delta$  155.86 ppm 为1号羰基峰, $\delta$  176.80 ppm 为5号羰基峰,通过磁共振谱图分析,验证了BDDMH的结构。

### 2.3 BDDMH的X射线衍射图谱分析

BDDMH的XRD图谱如图6所示。

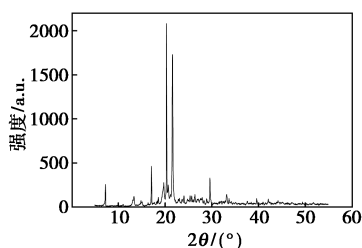


图6 BDDMH的X射线衍射图

由图6可以看出,BDDMH是晶体形态物质。

### 2.4 BDDMH的有机元素分析

BDDMH元素测量值为C 41.41, H 4.92, N 10.36,理论计算值为C 41.37, H 4.98, N 10.73,测量值与理论值基本一致,进一步确定所合成的物质为目标产物。

### 2.5 各反应因素对BDDMH产率的影响

通过文献分析和前期实验<sup>[9-11]</sup>,确定DMH与缚酸剂的反应时间为60 min,缚酸剂与DMH的质量比为4:1,丙酮体积为70 mL。在此条件下考察当原料DMH的质量为1 g时,缚酸剂种类、反应温度、物料摩尔比、反应时间对BDDMH产率的影响。

#### 2.5.1 缚酸剂的种类对产率的影响

在反应温度为50℃, $n(\text{DMH}):n(1,4\text{-二溴丁烷})=1:2$ ,反应时间为5 h时,缚酸剂种类对产率的影响如表1所示。

表1 缚酸剂对产率的影响

缚酸剂	KOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> N	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
收率/%	45.86	70.63	—	79.03

由表1可以看出,以无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>为缚酸剂时,产率较高,而以KOH及(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N为缚酸剂时,产率较低;这是因为三乙胺的碱性较弱,无法与DMH成盐;而KOH会与丙酮反应,均使产率降低。

#### 2.5.2 反应温度对产率的影响

在 $n(\text{DMH}):n(1,4\text{-二溴丁烷})=1:2$ ,反应时

间为5 h,无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>为缚酸剂时,考察反应温度对BDDMH产率的影响,结果如图7所示。

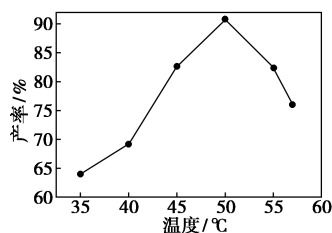


图7 反应温度对产率的影响

由图7可以看出,温度为50℃时,BDDMH的产率最高。这是因为分子的运动速度与温度正相关,所以温度升高,反应速率增加。相比于1,4-二溴丁烷,BDDMH的空间位阻较大,与DMH-K<sup>+</sup>反应较难;但随着温度的升高,达到其反应的活化能,发生了副反应,使产率下降。因此,适宜温度为50℃左右。

#### 2.5.3 物料摩尔比对产率的影响

在反应温度为50℃,反应时间为5 h,无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>为缚酸剂时,物料摩尔比对BDDMH产率的影响如图8所示。

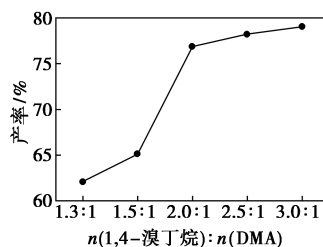


图8 物料摩尔比对产率的影响

由图8可以看出,产率随着 $n(1,4\text{-二溴丁烷}):n(\text{DMH})$ 的增加先增加后趋于平稳。这是因为 $n(1,4\text{-二溴丁烷})$ 越大,与DMH-K<sup>+</sup>反应概率越大,反应速率随之增加<sup>[15]</sup>;但物料摩尔比超过2:1后,增大物料摩尔比,产率提升有限,且会加大分离难度;因此物料摩尔比控制在2:1~2.5:1为宜。

#### 2.5.4 反应时间对产率的影响

在反应温度为50℃,无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>为缚酸剂, $n(1,4\text{-二溴丁烷}):n(\text{DMH})=2.5:1$ 条件下,考察反应时间对产率的影响,结果如图9所示。

由图9可以看出,在2~4 h时,产率随时间增加而增加,4 h后,随着反应时间延长,产率逐步下降。这是因为时间较短时,反应速率较大,延长时间,产率增加;随着时间的延长,DMH转化率不断升高,正反应速率将随之降低<sup>[15]</sup>;因此,反应时间控制在4 h

左右为宜。

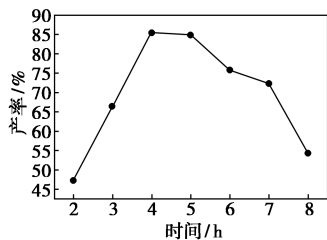


图 9 反应时间对产率的影响

## 2.6 响应面优化实验设计

在单因素实验基础上,采用响应面分析法中的 Box-Behnken Design (BBD) 建立数学模型,选取反应温度(A)、物料摩尔比(C)、反应时间(B)为自变量,以-1、0、1 分别代表自变量的低、中、高水平,以 BBDMH 产率为考察指标进行中心组合实验设计,从而进一步优化实验的工艺参数<sup>[16]</sup>;设计结果如表 2 所示。

表 2 BOX-Behnken 试验因素、水平及编码

因素	编码	水平		
		-1	0	1
T/°C	A	45	51	57
t/h	B	3	4	5
n(1,4-二溴丁烷)/n(DMH)	C	1.5	2.25	3

## 2.7 响应面优化实验设计及结果

### 2.7.1 实验模型的建立及数据分析

依据 Design Expert 软件,采用 BBD 数学模型进行实验设计,结果如表 3 所示。实验共 17 组,其中 12 个为析因实验,5 个为中心实验,以供误差分析<sup>[17]</sup>。对表 3 的实验结果,用 Design expert 软件进行回归分析,建立 BBDMH 产率的二次回归方程: $Y = 89.97 - 2.95A + 4.59B + 7.31C + 0.30AB + 0.33AC + 0.040BC - 10.74A^2 - 5.47B^2 - 6.58C^2$ 。经二次回归拟合后,得到回归方程的分析如表 4 所示。由表 4 可以看出模型各个变量之间的拟合程度。

表 3 Box-Behnken 实验设计及结果

试验号	因素			Y/%
	A	B	C	
1	0	1	1	89.76
2	1	-1	0	65.80
3	0	0	0	90.36
4	-1	0	1	68.52
5	0	0	0	90.48
6	1	0	1	77.44

7	0	0	0	90.04
8	1	0	-1	62.08
9	-1	-1	0	72.42
10	-1	1	0	81.12
11	1	1	0	75.70
12	0	-1	-1	66.15
13	0	1	-1	75.14
14	0	-1	1	80.61
15	0	0	0	89.75
16	0	0	0	89.50
17	-1	0	1	82.57

表 4 Y 回归方程方差分析表

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
Model	1549.24	9	172.14	1631.87	<0.0001	***
A	69.68	1	69.68	660.56	<0.0001	***
B	168.73	1	168.73	1599.55	<0.0001	***
C	427.64	1	427.64	4053.99	<0.0001	***
AB	0.36	1	0.36	3.41	0.1072	
AC	0.43	1	0.43	4.07	0.0835	
BC	$6.4 \times 10^{-3}$	1	$6.4 \times 10^{-3}$	0.061	0.8125	
A <sup>2</sup>	487.87	1	487.87	4625.02	<0.0001	***
B <sup>2</sup>	127.45	1	127.45	1208.22	<0.0001	***
C <sup>2</sup>	183.92	1	183.92	1743.61	<0.0001	***
残差	0.74	7	0.11			
失拟项	0.068	3	0.023	0.13	0.9414	Not significant
纯误差	0.67	4	0.17			
总变异	1549.98	16				
复相关系数/%					0.9995	
校正复相关系数/%					0.9989	
变异系数/%					0.43	

注:\*\*\* < 0.001,极显著; \*\* < 0.01,高度显著; \* < 0.05 显著。

由表 4 中的 F 值可知,各因素对产率的影响顺序均为 C>A>B。模型的 F = 1 549.24, P < 0.000 1,说明该模型极其显著,而失拟项的 F = 0.13, P = 0.941 4 > 0.05,表明失拟不显著。结果证明均无失拟因素存在,表明回归模型与实测值能较好地拟合。

复相关系数为 0.998 9,校正后为 0.999 5。变异系数较低为 0.43,进一步说明该回归方程拟合较好,给 BBDMH 的产率提供了非常合适的模型。

### 2.7.2 交互影响显著性分析

令 1 个因素固定在中心值不变,考察其他 2 个

因素对产率的影响,得到因素交互作用的三维立体响应曲面,结果如图10~图12所示。

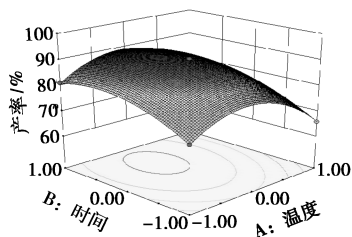


图10 反应时间和温度对产率的影响

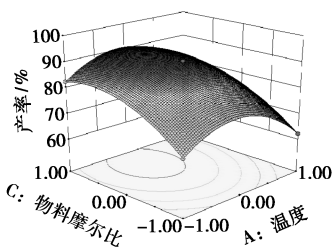


图11 物料摩尔比与温度对产率的影响

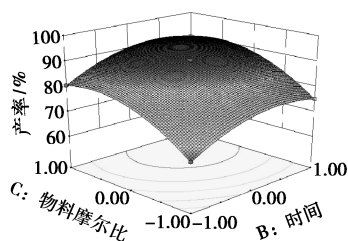


图12 物料摩尔比和时间对产率的影响

图10~图12反映了各因素对产率的交互影响。从响应面的三维图形可以看出,响应面开口朝下,响应值随各因素值先增大后减小。

### 2.7.3 回归模型的实验验证

在最优实验条件反应温度为  $50.26^{\circ}\text{C}$ ,  $n(1,4\text{-二溴丁烷})/n(\text{DMH}) = 2.67$ , 反应时间为  $4.42\text{ h}$  的条件下,产率为  $93.12\%$ 。考虑实际操作,取反应温度为  $50^{\circ}\text{C}$ ,  $n(1,4\text{-二溴丁烷})/n(\text{DMH})$  为  $2.67$ , 反应时间为  $4.40\text{ h}$ , 进行重复性试验3次,测得BDDMH产率的平均值为  $92.89\%$ , 相对误差仅为  $0.25\%$ 。说明该方程拟合度较好,能有效地预测实际结果。

## 3 结论

以5,5-二甲基海因和1,4-二溴丁烷为原料,成功合成了BDDMH;在单因素实验基础上,采用响应面分析法获得了BDDMH制备的最佳工艺条件为:缚酸剂为无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 反应温度为  $50^{\circ}\text{C}$ ,  $n(1,4\text{-}$

二溴丁烷)/ $n(\text{DMH}) = 2.67$ , 反应时间为  $4.40\text{ h}$ , 在此条件下BDDMH产率为  $92.89\%$ 。建立的二次多项数学模型效果显著,实验结果与预测值吻合度高,相对误差值仅为  $0.25\%$ 。目标产物的成功合成为继续改性DMH做了准备;有望在N-卤胺抗菌剂制备中得到较好的应用。

## 参考文献

- [1] Park S H, Bose A K. Synthesis and conformational studies on 3-O-tolylhydantoin by NMR and molecular modeling: Dipole- $\pi$  attractions in peptides and proteins [J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2001, 74(10): 1917-1925.
- [2] 蔡华强, 舒远杰, 黄辉, 等. 2-取代-5,5-二硝基嘧啶-4,6-二酮的合成和反应 [J]. 有机化学, 2005, (6): 705-711, 611.
- [3] 亢真真, 焦玉超, 梁杰, 等. 卤胺抗菌材料的研究和应用 [J]. 上海师范大学学报(自然科学版), 2012, (5): 540-550.
- [4] 赵玉丽, 李杏放. 饮用水消毒副产物: 化学特征与毒性 [J]. 环境化学, 2011, (1): 20-33.
- [5] Hui F, Chouvy C D. Antimicrobial N-halamine polymers and coatings: A review of their synthesis, characterization, and applications [J]. Biomacromolecules, 2013, 14: 585-601.
- [6] Kenawy E R, Worley S D, Broughton R. The chemistry and applications of antimicrobial polymers: A state-of-the-art review [J]. Biomacromolecules, 2007, 8(5): 1359-1384.
- [7] 李琳, 任学宏. 水溶性卤胺抗菌剂的合成及抗菌棉织物的制备 [J]. 化工新型材料, 2016, (2): 76-78, 82.
- [8] 陈燕燕, 李明春, 辛梅华, 等. 海因改性N-季铵化壳聚糖衍生物的合成及其抗菌性能 [J]. 化工进展, 2015, (1): 188-192, 233.
- [9] Li L D, Zhao N, Liu S. Versatile surface biofunctionalization of poly(ethylene terephthalate) by interpenetrating polymerization of a butynyl monomer followed by "Click Chemistry" [J]. Polymer, 2012, 53(1): 67-78.
- [10] Li R, Pei H, Ren X H, et al. Antimicrobial N-halamine modified chitosan films [J]. Carbohydrate Polymers, 2013, 92(1): 534-539.
- [11] Cerkez I, Kocer H B, Worley S D, et al. Epoxide tethering of polymeric N-halamine moieties [J]. Cellulose, 2012, 19: 959-966.
- [12] Tan K, Obendorf S K. Fabrication and evaluation of electrospun nanofibrous antimicrobial nylon 6 membranes [J]. Journal of Membrane Science, 2007, 305: 287-298.
- [13] 张丽娜, 杨荣杰. 烯丙基二甲基海因的合成及表征 [J]. 含能材料, 2009, (1): 19-22.
- [14] 黄军, 熊华, 熊小青, 等. 利用薄层色谱及柱色谱法对滴水油极性组分的研究 [J]. 食品科学, 2008, (12): 568-571.
- [15] 李绍芬. 反应工程 [M]. 2版. 北京: 化学工业出版社, 1999: 15-24.
- [16] Kim G D, Jung T C, Jung E Y. Optimization of processing conditions for meat paper from beef semimembranosus muscle using response surface methodology [J]. LWT-Food Science and Technology, 2013, 50(1): 326-330.
- [17] 郭睿, 刘爱玉, 郭煜, 等. 响应面法优化羧甲基壳聚糖的制备工艺 [J]. 精细化工, 2016, (8): 872-879. ■