

1,3-二溴-5,5-二甲基海因的合成及其作为溴化试剂应用的综合化学实验

李肖阳, 黄骁炜, 张艺萌, 刘欢, 金劭, 庄俊鹏*

北京化工大学化学学院, 北京 100029

摘要: 采用微通道法, 在聚四氟乙烯软管中利用HBr和NaBrO₃在水溶液中的逆歧化反应原位生成液溴, 直接滴加到反应体系中与5,5-二甲基海因反应, 并通过滴加NaOH溶液控制体系的pH值, 制备了1,3-二溴-5,5-二甲基海因(简称二溴海因)。该反应后处理简单, 通过抽滤和水洗获得目标化合物。然后, 用所合成的二溴海因作为溴化试剂, 在化合物(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮的5-位引入溴原子, 得到制备S-萘普生的关键中间体。溴代反应30分钟完成, 简洁高效, 选择性好, 收率高。该实验所采用连续流原位生成单质溴的方法为本科大学化学实验中液溴参与的水相体系实验提供了新途径。随后的溴化反应展现了二溴海因作为一种溴化试剂相比于NBS和液溴具有明显的优势。该实验综合了有机化学和无机化学实验的原理与操作, 在理论上加强了有机酸碱的概念, 在操作上强化了有机合成基本技能的训练, 是一项适合本科高年级学生开展的综合化学实验。

关键词: 海因类消毒剂; 逆歧化反应; 微通道反应器; 溴化反应

中图分类号: G64; O6

Comprehensive Chemical Experiments on the Synthesis of 1,3-Dibromo-5,5-Dimethylhydantoin and Its Application as a Brominating Reagent

Xiaoyang Li, Xiaowei Huang, Yimeng Zhang, Huan Liu, Shao Jin, Junpeng Zhuang *

College of Chemistry, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China.

Abstract: In this paper, a microchannel method was used to generate liquid bromine *in situ* in a polytetrafluoroethylene hose by the reverse disproportionation reaction of HBr and NaBrO₃ in aqueous solution, which was directly added to the reaction system to react with 5,5-dimethylhydantoin, and the pH value of the system was controlled by adding NaOH solution to prepare 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH). The post-treatment of the reaction is simple, and the target compound is obtained by filtration and water washing. Then, the synthesized dibromohydantoin is used as a bromination reagent to introduce a bromine atom at the 5-position of the compound (6-methoxynaphthalen-2-yl) propan-1-one to obtain a key intermediate for the preparation of S-naproxen. The bromination reaction is completed in 30 minutes, which is simple and efficient, with good selectivity and high yield. The method of continuous flow *in-situ* generation of bromine used in this experiment provides a new approach for aqueous phase system experiments involving liquid bromine in undergraduate university chemistry experiments. The subsequent bromination reaction shows that dibromohydantoin has obvious advantages as a bromination reagent compared to NBS and liquid bromine. This experiment combines the principles and operations of organic chemistry and inorganic chemistry experiments, strengthens the concept of organic acids and bases in theory, and strengthens the training of basic skills in organic synthesis in operation. It is a comprehensive chemistry experiment suitable for senior undergraduate students.

收稿: 2024-08-10; 录用: 2024-11-27; 网络发表: 2024-02-13

*通讯作者, Email: zhuangjp@mail.buct.edu.cn

基金资助: 北京化工大学新工科新文科实验教学教学改革项目

Key Words: Hydantoin-based disinfectants; Reverse disproportionation reaction; Microchannel reactor; Bromination reaction

消毒剂是一类常见的化工产品，最常见的无机消毒剂是次氯酸盐，如84消毒液是碱性的次氯酸钠水溶液，而漂白粉的主要成份是次氯酸钙。 ClO^-/Cl^- 电对在碱性水溶液中的标准电极电势为0.84 V，而 HClO/Cl^- 电对在酸性水溶液中的标准电极电势达到1.48 V，这种强氧化性使得次卤酸盐类消毒剂成为最有效和最广泛的消毒剂，在饮用水、家居生活、环境保护、水产养殖等领域具有重要的应用^[1]。

次氯酸盐也有一定的缺点，其保质期短，水溶性太好，投料量大时，会造成水体活性氯含量过高，不易控制，而少量多次投料会非常繁琐。以卤代海因作为代表的有机含卤消毒剂在20世纪80年代异军突起，应用越来越广泛。以5,5-二甲基海因为原料，边滴加NaOH溶液控制体系的pH值，边向体系中通入氯气，得到1,3-二氯-5,5-二甲基海因(简称二氯海因)。除了使用液氯，在卤代海因消毒剂的生产中常引入液溴，生产溴氯海因，可以提供更好的消毒效果^[2,3]。但在工业上液溴的价格远高于液氯，所以通常需要通过控制引入溴的量来平衡消毒剂的活性和产品的成本，合成中也尽量增加溴的利用率。如果使用纯液溴来制备1,3-二溴-5,5-二甲基海因(简称二溴海因)，那么将有一半的溴无法利用，会以 Br^- 的形式留在母液中，所以在工业上通过先加入溴，再通入氯气氧化 Br^- 为液溴的办法，使液溴的利用率接近100%。二氯海因、溴氯海因和二溴海因的合成路线如图1所示^[4-6]。

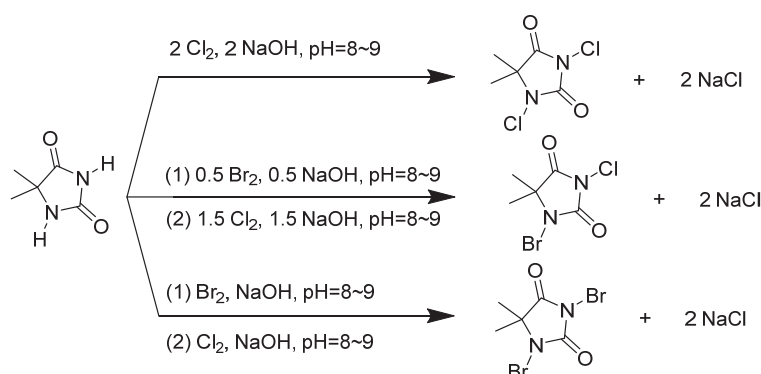


图1 二氯海因、溴氯海因和二溴海因的工业合成

该类化合物相比于次氯酸盐具有明显的优点，其稳定性非常好，可以长期保存。其水溶性较差，在水体中具有长期缓释的特点，与水体缓慢反应生成次卤酸而长期有效，在水产养殖行业具有重要的应用，可以维持水体处于比较恒定的、低浓度的有效氯范围，既可以杀死水体中和鱼身体表面的病菌，又不影响鱼的正常生长。卤代海因在水中缓慢释放出次卤酸后，生成原料5,5-二甲基海因，可以在自然界中被细菌完全代谢为氨基酸衍生物，该类消毒剂对环境友好。

该类反应原料易得，反应条件简单，是一个水相的反应，收率高，可以结合氧化还原滴定法测定有效卤的含量，非常适合作为本科基础化学实验。但其中最大的问题是液氯和液溴是危害性极大的实验试剂，液氯必须使用钢瓶存储，而液溴的存储需要水封，不能在本科实验中直接使用这两种危险的试剂。

近年来微通道反应技术飞速发展，使得传统的放热量大、危险性高的反应可以平稳开展，在科学研究和工业生产中都取得了丰硕的成果，大大提高了反应的效率和安全性^[7,8]。本实验借鉴了微通道实验的原理，在聚四氟乙烯软管中，利用HBr溶液和 NaBrO_3 溶液发生逆歧化反应，原位生成液溴，直接滴加进入体系，完成反应，避免直接使用危险的液溴试剂。

本科的合成实验中，当产品制备完成后，实验就结束了，对于产品的进一步的应用涉及较少，很多学生在实验结束后总是意犹未尽，希望实验能更进一步。本实验所合成的二溴海因除了作为消毒剂以外，其结构与*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)类似，可以作为一种溴化试剂。由于二溴海因的含溴量高，热稳定性好，可以代替液溴和NBS开展溴化反应。本实验设计探索了将合成的二溴海因作为溴化试剂，进一步拓展其应用。我们查阅了大量文献，选择了(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮为原料，用二溴海因溴化，在二氯甲烷中，可以高选择性地在萘环的5-位引入一个溴原子。这一步反应是合成*S*-萘普生的一条合成路线中关键的一步，反应速度快，产率高，后处理容易，适合在本科大学化学实验中开展^[9-12]。整体实验过程如图2所示。

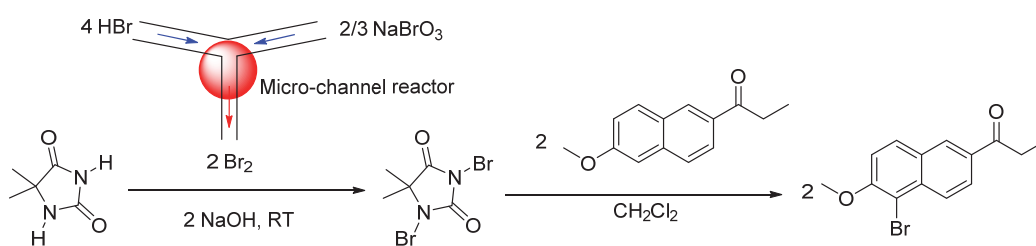
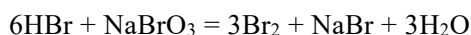


图2 微通道法原位生成溴制备二溴海因，再作为溴化试剂

1 实验部分

1.1 实验原理

液溴的使用非常危险，而液氯装在钢瓶中，使用更危险，因此在大学化学实验中很少看到液溴或氯气参与的实例。虽然可以买到液溴试剂，但液溴的沸点只有58.78 °C，取用时会产生大量溴蒸气，同时，液溴的密度高达3.1 g·mL⁻¹，不管使用吸管还是移液管取用都容易遗撒，造成实验事故。本文设计了在管道中HBr水溶液与NaBrO₃水溶液反应直接生成液溴，再滴加进入体系，使实验的危害性减到了最低。逆歧化反应的方程式如下所示：



5,5-二甲基海因中3-位酰亚胺N原子上的氢和1-位酰胺N原子上的氢都表现出一定的酸性，其p*K*_a分别为9和14，3-位N原子上的氢的酸性要更强一些，在溶液中与NaOH反应，形成负离子，3-位的酰胺负离子与BrOH作用得到*N*-溴代的产物，再进一步溴化得到二溴海因。反应机理如图3所示^[13]。

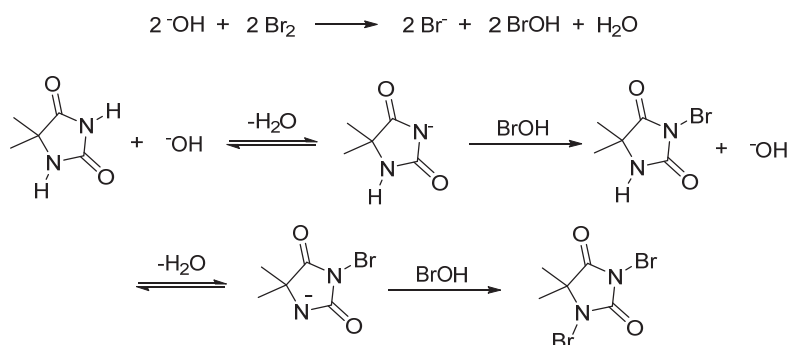


图3 二溴海因生成的可能机理

(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮分子中的甲氧基是活化芳环的取代基，而丙酰基是钝化芳环的取代基，因此溴化反应发生在甲氧基取代的一侧，并且甲氧基是强致活基团，定位效应使得萘环上5-位发生溴化反应的活性最高，文献中报道使用二溴海因作为溴化试剂，可以高选择性地在萘环上的5位发生

溴化反应，没有酰基 α -位取代产物的生成^[9]。在查阅到的二溴海因作为芳环溴化试剂的文献中并没有给出具体的反应机理。本文推测除了类似于NBS的先生成 Br_2 、 Br_2 再发生溴化反应的机理外，二溴海因中的 $\text{N}-\text{Br}$ 键极性较强，受到活泼萘环 π 键的进攻，可以发生异裂，产生的 Br^+ 离子与萘环结合生成中间体，而生成的海因负离子夺取中间体的氢离子，完成溴化反应，可能的机理如图4所示。第一步溴代后生成的单溴代海因可以再发生一次溴代反应，最终生成二甲基海因。

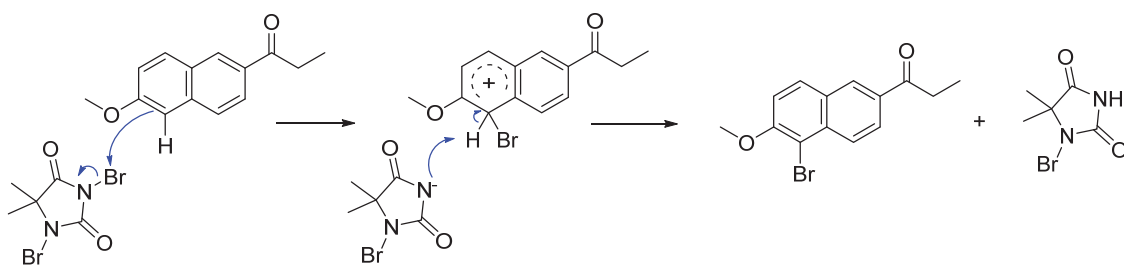


图4 二溴海因作为溴化试剂高效溴化(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮可能的反应机理

1.2 试剂和材料

5,5-二甲基海因(Ar, 安耐吉)、48%氢溴酸水溶液(Ar, 天津福辰)、 NaBrO_3 (Ar, 安耐吉)、氢氧化钠、(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮(Ar, 上海毕得)、二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚、去离子水。

1.3 仪器和表征方法

500 mL玻璃三颈瓶、100 mL玻璃恒压滴液漏斗、展开缸、硅胶加热带、蠕动泵、聚四氟乙烯软管(外径4 mm)、旋转蒸发仪(RV8, 德国IKA)、核磁共振波谱仪(400 MHz, 德国Bruker)。

1.4 实验步骤/方法

1.4.1 微通道法原位制备溴再合成1,3-二溴-5,5-二甲基海因

二溴海因的合成路线和反应装置分别如图5和图6所示。向2个蠕动泵中装入硅胶管，通过一个三通相互连接。另取一根1米长的外径4 mm、内径2.5 mm的聚四氟乙烯软管，绕成螺旋状，约7圈。一头固定于三通的出口，另一头伸入500 mL三口烧瓶中。三口烧瓶右侧连接恒压滴液漏斗。三口烧瓶

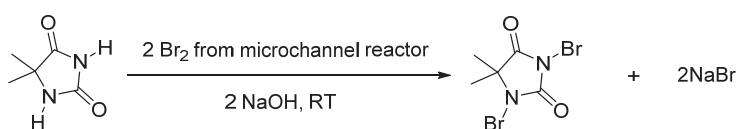


图5 二溴海因的合成



图6 二溴海因制备的装置图

中加入8.00 g (62.4 mmol)二甲基海因, 用40 mL去离子水溶解, 恒压滴液漏斗中加入溶有7.62 g氢氧化钠的100 mL溶液, 磁力搅拌。两个蠕动泵的入口分别放入盛有150 mL溶液的两个烧杯, 分别含有6.16 g溴酸钠和40.87 g质量百分比浓度48%的氢溴酸。其中, 投入反应的各种物质的摩尔比为二甲基海因: 氢氧化钠: 溴酸钠: 氢溴酸 = 3: 9: 2: 12。同时开启2个蠕动泵与磁力搅拌器, 使溴酸钠与氢溴酸在聚四氟乙烯管中混合原位生成溴, 滴入三口烧瓶中, 滴加速度由两台蠕动泵控制, 同时开始滴加氢氧化钠溶液, 控制pH在5-7之间。当体系呈淡黄色并且伴有大量的白色沉淀生成时, 停止滴加氢氧化钠。再充分反应15 min后, 抽滤, 晾干, 称重得到12.45 g二溴海因产品, 产率70%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.09, 151.37, 68.78, 23.78。

1.4.2 (6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮的溴化反应

(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮与二溴海因的反应式如图7所示。取0.86 g (4.0 mmol)的(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮, 加入到带有磁子的25 mL的圆底瓶中, 加入10 mL二氯甲烷, 再加入0.68 g (0.24 mmol)合成的二溴海因, 油浴45 °C磁力搅拌, 二氯甲烷回流。反应体系有轻微混浊, 每隔10 min点板监测, 30 min后, 反应完成。旋干溶剂二氯甲烷, 加入25 mL甲醇溶解分散, 超声处理, 析出白色沉淀, 抽滤, 压紧滤饼, 再用少量甲醇洗涤沉淀, 样品50 °C烘干, 得到0.88 g目标化合物, 产率75%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 200.20, 155.62, 135.31, 132.68, 130.75, 129.66, 128.67, 126.58, 125.77, 113.94, 108.45, 56.94, 31.86, 8.37。

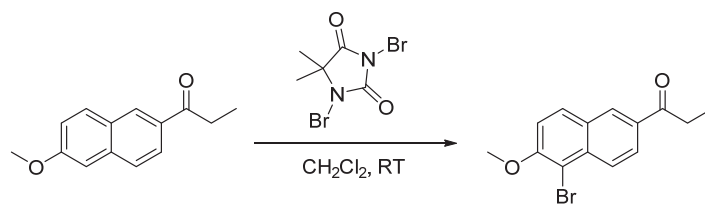


图7 二溴海因作为溴化试剂的应用

2 结果与讨论

2.1 二溴海因合成的讨论

在工业上使用液溴进行二溴海因的制备是最方便的, 但在学生实验中要考虑到实验的安全性, 所以采用了原位生成溴的反应。文献中报道使用硫酸、溴化钠和溴酸钠来制备液溴, 但硫酸也是一种购买受限的试剂, 所以本文直接采用氢溴酸的水溶液来反应, 只需要使用氢溴酸和溴酸钠两种试剂就可以实现逆歧化反应, 得到溴单质。反应经过计算氢溴酸和溴酸钠的摩尔比为6: 1, 利用两台蠕动泵同时工作, 单位时间内分别将等体积的液体混合。也可以采用同一台蠕动泵和两个泵头, 用相同的硅胶管输送溶液。在实验探索的时候, 采用较短的聚四氟乙烯软管原位反应生成溴, 但反应收率和产品纯度都不好。后来, 本实验延长了聚四氟乙烯软管的长度达到了1米, 并缠绕多圈, 减慢了滴加的速度, 延长了反应生成溴的时间, 制备二溴海因的效果非常好。

由于产品二溴海因在水中的溶解度较小, 20 °C时为2.2 g·L⁻¹, 所以反应结束后, 产品直接析出, 形成沉淀。而反应原料和其他的无机试剂均溶于水, 所以通过简单的抽滤就可以得到二溴海因。由于二溴海因具有良好的稳定性, 直接晾干或用硅橡胶加热带烘干即可。二溴海因可以通过碘量法测定纯度, 将精确称量的0.15 g的二溴海因与过量的酸性碘化钠溶液反应, 再用0.1 mol·L⁻¹的硫代硫酸钠标准溶液滴定, 采用淀粉溶液作为指示剂, 样品的纯度达到97%-98%。由于氧化还原滴定属于低年级本科生大学化学实验的基本操作, 所以本文并没有列出详细的实验步骤。在实验教学过程中, 可以增加滴定的环节, 锻炼学生的实验基本功。

学生实验完成后，多余的样品可由指导教师统一回收保存，配制成为消毒液，用于实验室、公共环境以及卫生间的消毒、杀菌和除臭工作，不仅减少了废弃物的排放，而且实现了对化学品的充分循环利用，具有明显的经济环保价值。

2.2 二溴海因作为液溴替代品开展溴化反应的应用

溴是一种常用的试剂，比如溴水通入乙烯气体后褪色，与苯酚定量反应生成三溴苯酚等，这些实验经常出现在教科书中，但由于溴的危险性，实际上实验室很少会让本科生直接取用溴来开展实验。NBS是一种常用的替代液溴的溴化试剂，可以很容易购买。而二溴海因一个分子中含有两个溴原子，溴的含量达到55.86%，比NBS的44.89%含溴量还高，更适合作为溴化试剂。

在底物的选择上我们查阅了大量的文献，很多采用NBS的溴化反应时间都很长，有的需要24小时，不适合作为本科生的教学实验。最终本实验选择(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮作为底物，它是合成*S*-萘普生路线之一的起始原料，在5-位引入溴作为诱导基团，可以提高后续缩酮和重排反应的选择性，最后将5-位上的溴原子氢解脱除，合成目标化合物*S*-萘普生^[9]。这一步溴化反应不仅收率高和速度快，而且合成的目标化合物是有用的医药中间体，可以进一步激发学生学习有机化学和有机化学实验的兴趣，理论联系实际。

该反应以二氯甲烷为溶剂，将底物和0.5倍物质量的二溴海因加入体系中，磁力搅拌，油浴加热回流。考虑到本实验合成的二溴海因可能纯度较低，可以增加10%二溴海因的投料量。使用薄层色谱监测反应的进行，石油醚：乙酸乙酯($V:V=4:1$)的混合溶剂作为展开剂，反应前、10、20和30 min反应的情况如图8所示。可以发现溴化后产物极性增加，样品点爬升的高度变低， R_f 值降低，并且反应速度非常快，选择性很好，副产物少，反应10 min左右大部分原料已经转化为产品，30 min左右反应基本完成。虽然此时TLC板显示原料仍然有少量剩余，但由于原料浓度降低，溴化反应的速度已经变慢，为了避免副产物的增加，可以中止反应。

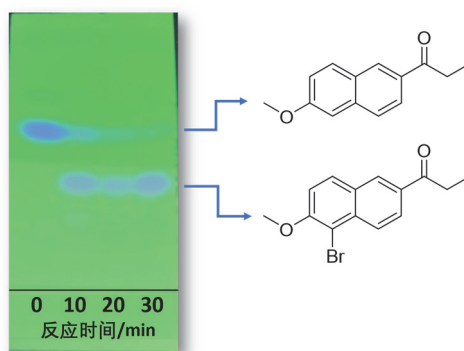


图8 (6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮的溴化反应跟踪

溴化反应结束后，直接用旋转蒸发仪蒸除溶剂二氯甲烷，然后加入30 mL甲醇，超声处理，析出大量白色沉淀。不管是原料二溴海因还是生成的产物二甲基海因在室温都易溶于甲醇，但溴化产物在室温时，在甲醇中溶解度很小。直接抽滤再用甲醇洗涤可以得到纯度很高的产品，收率75%。以氘代氯仿为溶剂，测定了溴化产物的核磁共振氢谱和碳谱，分别见图9和图10所示。氢谱明显可见萘环上只有五个氢的信号，表明有一个氢被取代，每组峰的裂分与5-位上氢被取代的结构一致。氢谱和碳谱的数据和文献值一致^[9]。

3 结语

本文采用微通道法在水相体系原位生成溴单质，与5,5-二甲基海因反应生成1,3-二溴-5,5-二甲基

海因。反应平稳、安全，避免了液溴的危害。然后把合成的二溴海因作为溴化试剂，在二氯甲烷中与(6-甲氧基萘-2-基)丙-1-酮发生溴化反应，在萘环的5-位上引入一个溴原子，制备得到合成S-萘普生的重要中间体，反应收率高，选择性好，后处理简单。实验中多余的二溴海因可以统一回收，作为环保消毒剂使用。本实验涵盖了无机和有机化学的重要教学内容，强化了学生薄层色谱、有机反应机理、有机合成操作等知识点，适合在本科三年级学生的专业综合实验中开展。

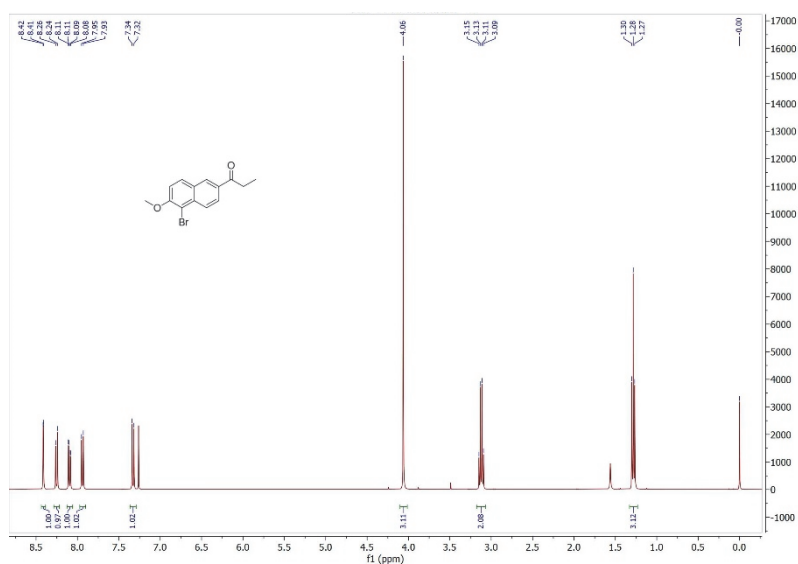


图9 溴化产物的核磁共振氢谱

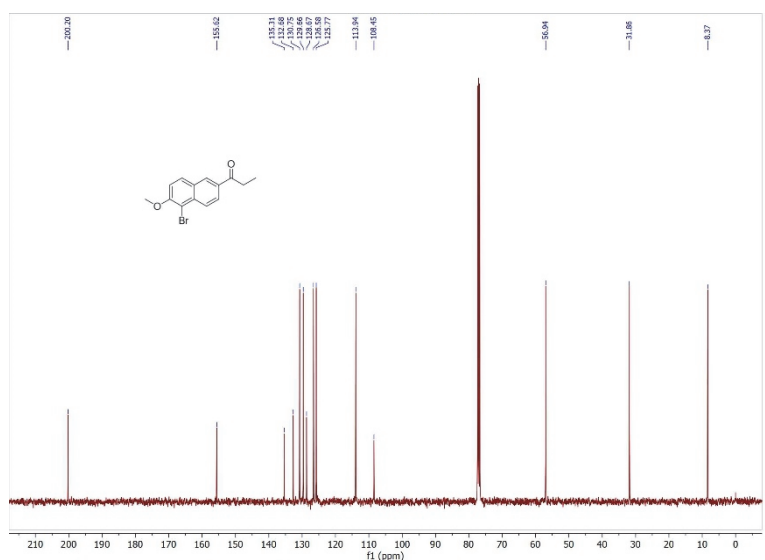


图10 溴化产物的核磁共振碳谱

4 创新点

- (1) 微通道法原位逆歧化生成溴单质，避免了直接取用溴的危害。
- (2) 制备的二溴海因是环保消毒剂，其水溶液可直接用于环境消毒。
- (3) 利用二溴海因代替液溴进行萘衍生物的溴化，反应简洁高效。

参 考 文 献

- [1] 林源野, 彭伟, 刘耀群, 袁馨. 中国消毒学杂志, **2023**, No. 4, 299.
- [2] Armon, R.; Arbel, T.; Green, M. *Water Sci. Technol.* **1998**, *38* (12), 175.
- [3] 朱大欣, 马小燕, 段玉奇, 时梦瑶, 倪孟侨, 李哲, 王奎涛. 应用化工, **2021**, *50* (4), 1073.
- [4] 刘传仁, 王慧, 王宁宁, 崔美红, 李红新, 鲍猛. 山东化工, **2011**, *40* (11), 24.
- [5] 周龙梅, 张亮亮, 王金燕. 日用化学工业, **2019**, *49* (1), 40.
- [6] 李伟光, 李伟宪, 李丽敏, 李爱军, 陈波, 高燕云, 赵晓鹏, 党邵杰, 田良杰, 董利波. 山东化工, **2023**, *52* (18), 16.
- [7] 张家康, 张月成, 赵继全. 精细化工, **2023**, *40* (4), 728.
- [8] 马艾琳, 谌礼婷, 柳虎军, 陆黎, 侯章群, 廖洪利. 化学与生物工程, **2022**, *39* (10), 6.
- [9] 胡艾希, 董先明, 曹声春, 范国枝, 李文生. 中国药物化学杂志, **2001**, No. 2, 42.
- [10] 王宁宁, 鲍猛, 牟宗刚, 王慧, 刘传仁. 山东化工, **2011**, *40* (12), 28.
- [11] Chassaing, C.; Haudrechy, A.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (25), 4415.
- [12] Wu, G.; Guo, H. F.; Gao, K.; Liu, Y. N.; Bastow, K. F.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H.; Xie, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (19), 5272.
- [13] Ware, E. *Chem. Rev.* **1950**, *46* (3), 403.