

对称性硫脲的绿色合成工艺

李合平^{1,2}, 常帅军², 宋士杰¹, 刘俊勇², 苏琼²

(1. 河南省非轮胎类橡胶助剂工程技术研究中心, 河南 鹤壁 458030; 2. 河南易交联新材料研究院有限公司, 河南 鹤壁 458030)

摘要: 以乙二胺、CS₂为原料、水为溶剂, 一锅合成了亚乙基硫脲(ETU), 收率和HPLC纯度均达到99%以上。利用NMR、FTIR对产物结构进行了确证。考察了CS₂滴加温度、乙二胺与CS₂物质的量比、回流反应温度、回流反应升温速率及NaOH反应段NaOH用量对ETU收率、HPLC纯度的影响。结果表明, ETU的最佳合成工艺条件为CS₂滴加温度25~30℃、 $n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$ 、回流反应温度65~70℃、回流反应升温速率0.17℃/min、NaOH反应段NaOH用量为乙二胺质量的3.0%。以此工艺为模板, 合成了1,3-二乙基硫脲(DETU)和四氢-2(1H)-嘧啶硫酮(PUR)。中试实验表明, 该工艺稳定可靠, 产品收率、HPLC纯度均达到99%以上, 母液可循环套用。

关键词: 对称性硫脲; 亚乙基硫脲; 1,3-二乙基硫脲; 四氢-2(1H)-嘧啶硫酮; 异硫氰酸酯; 精细化工中间体
中图分类号: TQ218 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2023)06-1386-07

Green synthesis of symmetric thiourea compounds

LI Heping^{1,2}, CHANG Shuaijun², SONG Shijie¹, LIU Junyong², SU Qiong²

(1. Henan Engineering and Technology Research Center of Non-tire Rubber Auxiliaries, Hebi 458030, Henan, China; 2. Henan Yijiaolian New Material Research Institute Co., Ltd., Hebi 458030, Henan, China)

Abstract: Ethylene thiourea (ETU), with both yield and HPLC purity over 99%, was synthesized with ethylenediamine and CS₂ as raw materials and water as solvent in one pot, and characterized by NMR and FTIR. The effects of CS₂ dropping temperature, molar ratio of ethylenediamine to CS₂, reflux reaction temperature, reflux heating rate, and NaOH dosage in NaOH reaction section on the yield and purity of ETU were then investigated. The results showed that the optimum synthesis conditions were as follows: CS₂ dropping temperature of 25~30℃, $n(\text{ethylenediamine}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$, reflux reaction temperature of 65~70℃, reflux heating rate of 0.17℃/min, and NaOH dosage in NaOH reaction section being 3.0% of the mass of ethylenediamine. 1,3-diethylthiourea (DETU) and tetrahydro-2(1H)-pyrimidine thioketone (PUR) were then synthesized under the optimized process conditions, and the pilot test indicated that the process was stable and reliable with the yield and HPLC purity of products obtained >99%, and the mother liquor could be recycled.

Key words: symmetric thiourea; ethylene thiourea; 1,3-diethyl thiourea; tetrahydro-2(1H)-pyrimidine thioketone; isothiocyanates; fine chemical intermediates

硫脲类化合物具有广泛的生物活性, 由于其使用过程中具有低残留、低毒性、对环境相容性好等优点, 被广泛用在抑病毒^[1-2]、抑菌^[3-5]、抑肿瘤^[6]、抑癌^[7]、抑疟疾^[8]、杀虫^[9]、除草^[10]、调节植物生长^[11]、贵金属分析及冶金^[12-13]等领域; 又因其具有无毒、无味、低着色性, 且迁移性小等产品特性,

而被用作橡胶硫化促进剂^[14]及橡胶硫化防老剂^[15]。目前, 美国、德国等国家已允许其用于制作食品包装材料。然而, 目前硫脲类化合物的合成工艺普遍存在原材料转化率低、产物收率低等问题, 导致很难直接得到低原材料残留的产品。因此, 开发高转化率、高收率绿色的硫脲类化合物合成工艺意义重大。

目前, 硫脲类化合物的合成方法中最为经济且环保的合成路线包括异硫氰酸酯与伯胺或仲胺合成法和 CS_2 与伯胺合成法。2017 年, VIANA 等^[16]在二氯甲烷和叔丁醇溶液中, 以一甲胺、二乙胺、苯胺等与苯基异硫氰酸酯、苄基异硫氰酸酯等进行反应, 以较好的收率合成了一系列 N,N' -二取代硫脲类化合物。2020 年, 陈玲^[17]以异硫氰酸苯酯为底物, 以水为溶剂, 加入三乙胺、碳酸钾、二叔丁基过氧化氢 (DTBP), $110\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 5 h 后, 得到收率为 93% 的 N,N' -二苄基硫脲。异硫氰酸酯与伯胺或仲胺合成法虽然可合成各种对称或不对称硫脲类化合物, 但是异硫氰酸酯价格较高, 合成成本较高, 且转化不完全的异硫氰酸酯需进一步精制去除, 操作繁琐, 不适合大批量生产。2018 年, TAVAKOL 等^[18]通过苯胺、对羟基苯胺等伯胺与 CS_2 反应, 开发了一种新颖、方便、环保的合成硫脲类化合物的新方法。研究表明, 水和催化剂氯化胆碱-脲共熔溶液 (DES) 均对产物收率和反应速率有重要影响, 是完成反应所必需的试剂。异硫氰酸酯是反应的重要中间体, 胺的亲核性增加, 反应速率提高, 产物的收率更高。2019 年, 宋增强等^[19]以二甲基亚砜 (DMSO) 或 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) 为溶剂, 以芳香族伯胺、仲胺与 CS_2 为原料, 不需任何添加剂合成得到较高收率的用于抗炎药的芳香族不对称硫脲类化合物。2021 年, 张慧芳^[20]以 2,6-二异丙基苯胺与 CS_2 为原料, 三乙胺催化下在水中反应, 合成 N,N' -二(2,6-二异丙基苯基)硫脲, 收率 99.1%, HPLC 纯度 98.93%。 CS_2 与伯胺合成法避免了异硫氰酸酯的使用, 克服了异硫氰酸酯与伯胺或仲胺合成法原料成本高的问题。但该路线需要使用有机溶剂或大量催化剂, 仍有待进一步探索。

现有 ETU、DETU、PUR 的生产是以乙二胺、一乙胺、丙二胺、 CS_2 、氢氧化钠为原料, 在水中反应合成得到 ETU、DETU、PUR (本公司目前所用生产路线)。虽然该方法产品收率较高, 但由于反应生成大量硫化氢, 在产品结晶过程中晶体中包夹硫化氢, 产品 HPLC 纯度仅 97% 左右, 后续仍需进一步重结晶精制。

基于此, 本文对制备 N,N' -二取代硫脲类化合物的 CS_2 与伯胺的合成工艺路线进行了改进, 以高温脱除硫化氢代替原有工艺中氢氧化钠脱除硫化氢, 仅在反应尾段使用少量氢氧化钠即可使反应进行彻底, 避免了反应体系中大量硫化氢的生成, 从而解决了产物在结晶过程中晶体中包夹较多硫化氢的问题。以 ETU 的合成为例, 通过研究 CS_2 滴加温度、乙二胺与 CS_2 物质的量比、回流反应温度、回流反应升温速率、尾段消除反应氢氧化钠用量对

ETU 收率及纯度的影响, 建立了对称硫脲合成路线的模板。按照改进后的工艺路线对多种对称硫脲进行了合成研究, 然后对改进后的工艺进行了中试验证。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙二胺, 质量分数 99%, 黄山市巴斯慧化工助剂有限公司; 一乙胺, 质量分数 70%, 山东辛格化工有限公司; 丙二胺, 质量分数 99%, 河北陌槿生物科技有限公司; CS_2 , 质量分数 97.5%, 宁波沃裕科技有限公司; 氢氧化钠水溶液, 质量分数 32%, 济南百大化工有限公司; 检测用水为自制二次蒸馏水; 实验用水为工业软水。

Agilent 1220 型高效液相色谱仪 [配有四元泵、自动进样器、紫外检测器 (VWD)], 美国安捷伦科技有限公司; T6 新世纪紫外-可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司; SYU-7-200 型超声波清洗机, 郑州生元仪器有限公司; JJ-1 型定时电动搅拌器, 江苏正基仪器有限公司; DF-101T 型集热式恒温加热磁力搅拌器, 巩义市予华仪器有限责任公司; SHZ-D 循环水式多用真空泵, 郑州予达仪器科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 ETU 的合成

无氢氧化钠反应段: 将 54 g (0.89 mol) 乙二胺、200 mL 水加入到 500 mL 烧瓶中, 搅拌; 油浴控制体系温度为 $25\sim 30\text{ }^\circ\text{C}$, 滴加 CS_2 83.41 g (1.07 mol), 约 4 h 加完, $25\sim 30\text{ }^\circ\text{C}$ 保温反应 2 h; 然后以 $0.17\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速率升温至 $65\sim 70\text{ }^\circ\text{C}$, 回流反应至醋酸铅试纸检测不再有硫化氢气体排出; 接着升温至 $100\text{ }^\circ\text{C}$, 继续回流反应至不再有硫化氢排出。氢氧化钠反应段: 加入 5.06 g (0.0405 mol) 氢氧化钠水溶液 (质量分数 32%) 继续反应 1 h, 降温至 $20\text{ }^\circ\text{C}$, 过滤, 水洗, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 烘 2 h 得白色 ETU 晶体, 收率为 99.97%, HPLC 纯度为 99.95%。¹HNMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.00 (s, 2H), 3.49(d, $J=60\text{ Hz}$, 4H)。¹³CNMR(100.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 183.4, 44.1, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 39.1, 38.9。FTIR (ν/cm^{-1}): 1550~1450 处为 N—C—S 的伸缩振动吸收峰; 1375~1300 处为 N—C—S 的面内变形振动吸收峰; 1075~1025 处为 N—C—S 的面外变形振动吸收峰。

色谱条件: 色谱柱 C18 (Inertsil ODS-3) 4.60 mm \times 250 mm \times 5 μm ; 柱温 $50\text{ }^\circ\text{C}$; 流动相 $V(\text{甲醇}): V(\text{水})=1.5: 98.5$; 流速 2 mL/min; 进样量 10 μL ; 检测波

长 233 nm。

1.2.2 DETU

无氢氧化钠反应段：将 57.35 g (0.89 mol) 一乙胺、200 mL 水加入到 500 mL 烧瓶中，搅拌；油浴控制体系温度为 25~30 °C，滴加 CS₂ 52.32 g (0.67 mol)，约 4 h 加完，25~30 °C 保温反应 2 h；然后以 0.11 °C/min 的升温速率升温至 65~70 °C，回流反应至醋酸铅试纸检测不再有硫化氢气体排出；接着升温至 100 °C，继续回流反应至不再有硫化氢排出。氢氧化钠反应段：加入 4.48 g (0.03584 mol) 氢氧化钠水溶液（质量分数 32%）继续反应 1 h，降温至 20 °C，过滤，水洗，60 °C 烘 5 h 得白色 DETU 晶体，收率 99.92%，HPLC 纯度 99.51%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)， δ : 7.305(s,2H), 3.341(s,4H), 1.05(t, *J*=5.6 Hz, 6H)。¹³CNMR (100.5 MHz, DMSO-*d*₆)， δ : 181.3, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 39.1, 38.9, 38.1, 14.5。FTIR (ν/cm^{-1}): 1600~1520 处为 N—C—S 的伸缩振动吸收峰；1475~1425 处为 N—C—S 的面内变形振动吸收峰；1150~1125 处为 N—C—S 的面外变形振动吸收峰。

色谱条件：色谱柱 C18 (Inertsil ODS-3) 4.60 mm×250 mm×5 μm ；柱温 30 °C；流动相 *V*(甲醇)：*V*(水)=75：25；流速 1 mL/min；进样量 10 μL ；检测波长 241 nm。

1.2.3 PUR

无氢氧化钠反应段：将 66.64 g (0.89 mol) 丙二胺、200 mL 水加入到 500 mL 烧瓶中，搅拌；油浴控制体系温度为 25~30 °C，滴加 CS₂ 90.35 g (1.157 mol)，约 4 h 加完，25~30 °C 保温反应 2 h；然后以 0.13 °C/min 的升温速率升温至 80~85 °C，回流反应至醋酸铅试纸检测不再有硫化氢气体排出；接着升温至 100 °C，继续回流反应至不再有硫化氢排出。氢氧化钠反应段：加入 7.29 g (0.05832 mol) 氢氧化钠水溶液（质量分数 32%）继续反应 1 h，降温至 20 °C，过滤，水洗，100 °C 烘 2 h 得白色 PUR 晶体，收率 99.98%，HPLC 纯度 99.06%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)， δ : 7.845(s,4H), 3.106~3.071 (m, *J*=14 Hz, 4H), 1.740~1.682 (m, *J*= 23.2 Hz, 2H)。¹³CNMR (100.5 MHz, DMSO-*d*₆)， δ : 175.5, 39.9, 39.8, 39.7, 39.5, 39.3, 39.1, 19.2。FTIR (ν/cm^{-1}): 1600~1550 处为 N—C—S 的伸缩振动吸收峰；1450~1400 处为 N—C—S 的面内变形振动吸收峰；1250~1150 处为 N—C—S 的面外变形振动吸收峰。

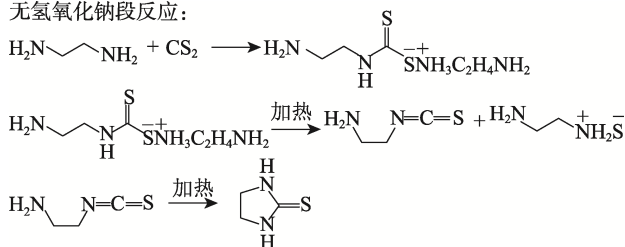
色谱条件：色谱柱 C18 (Inertsil ODS-3) 4.60 mm×250 mm×5 μm ；柱温 30 °C；流动相 *V*(乙腈)：*V*(水)=20：80；流速 1 mL/min；进样量 10 μL ；

检测波长 254 nm。

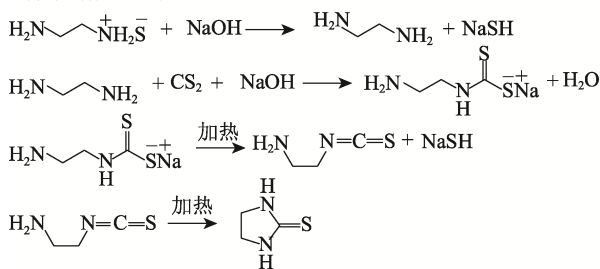
2 结果与讨论

改进后的 CS₂ 与伯胺合成法，反应分为无氢氧化钠催化反应过程及氢氧化钠催化反应过程。绝大部分的胺通过无氢氧化钠催化与 CS₂ 反应得到 *N,N'*-二取代硫脲类化合物，剩余少量未反应的胺通过氢氧化钠催化与 CS₂ 反应得到 *N,N'*-二取代硫脲类化合物。以 ETU 合成为例，其反应过程为^[18,21]：(1) CS₂ 与乙二胺进行亲核加成反应，生成 2-氨基乙基二硫代氨基甲酸，2-氨基乙基二硫代氨基甲酸与乙二胺进一步反应生成 2-氨基乙基二硫代氨基甲酸乙二胺盐；(2) 2-氨基乙基二硫代氨基甲酸乙二胺盐发生消除反应得到 2-氨基乙基异硫氰酸酯和乙二胺硫化氢盐；(3) 2-氨基乙基异硫氰酸酯发生分子内成环反应得到 ETU；(4) 剩余少量乙二胺、CS₂ 与氢氧化钠反应生成 2-氨基乙基二硫代氨基甲酸钠，2-氨基乙基二硫代氨基甲酸钠再脱去硫化氢生成 ETU。反应式如下：

无氢氧化钠段反应：



氢氧化钠反应段反应：



以 ETU 的合成为例，对以上反应过程进行了研究，按照改进后的工艺路线对 DETU 及 PUR 进行了合成研究，然后对改进后的工艺进行了中试验证。

2.1 CS₂ 滴加温度对 ETU 纯度、收率的影响

色谱条件：色谱柱 C18 (Inertsil ODS-3) 4.60 mm×250 mm×5 μm ；柱温 50 °C；流动相 *V*(甲醇)：*V*(水)=1.5：98.5；流速 2 mL/min；进样量 10 μL ；检测波长 233 nm。

根据亲核加成反应机理，由于胺具有较强的碱性，因此其作为亲核进攻试剂的同时又是反应的催化剂，因此将胺与水首先加入体系，滴加 CS₂ 进行反应，更有利于反应的进行。由于 CS₂ 的沸点约为

46.5 °C, 因此对不同 CS₂ 滴加温度进行了研究, 结果如表 1 所示, 实验方法同 1.2.1 节。

表 1 CS₂ 滴加温度对 ETU 收率、纯度的影响

Table 1 Effect of drop temperature of carbon disulfide on yield and purity of ETU

序号	CS ₂ 滴加温度/°C	HPLC 纯度/%	收率/%
1	45	85.16	94.32
2	35	94.18	100.35
3	25	94.22	100.33
4	15	94.21	100.32
5	5	94.23	100.34

由表 1 可知, CS₂ 滴加温度为 45 °C 时, ETU 纯度、收率最低。这可能是由于滴加温度接近 CS₂ 沸点, 使体系略有正压, 少量 CS₂ 从烧瓶各接口处逸散出, 导致 CS₂ 实际参与反应量不足。当滴加温度降至 35 °C 及以下后, ETU 收率及纯度维持基本不变, 甚至收率超过理论收率。这是由于硫化氢与部分胺形成的铵盐残留在产品中所致。

由于反应为放热反应, 考虑到能耗问题, 为节约冷凝水及保证生产操作的安全, 将 CS₂ 滴加温度定为 25~30 °C。

2.2 乙二胺与 CS₂ 物质的量比对 ETU 纯度、收率的影响

固定 CS₂ 滴加温度为 25~30 °C、回流反应温度为 60 °C、回流反应升温时间 2 h, 考察了乙二胺与 CS₂ 物质的量比对 ETU 收率和纯度的影响, 结果如表 2 所示, 其他实验方法同 1.2.1 节。

表 2 乙二胺和 CS₂ 物质的量比对 ETU 收率、纯度的影响
Table 2 Effect of molar ratio of ethylenediamine to CS₂ on yield and purity of ETU

序号	$n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2)$	HPLC 纯度/%	收率/%
1	1 : 1.00	94.18	100.35
2	1 : 1.05	94.56	99.45
3	1 : 1.10	95.34	98.92
4	1 : 1.15	96.46	98.04
5	1 : 1.20	96.89	97.58
6	1 : 1.30	96.90	97.58

由表 2 可知, 增加 CS₂ 用量, ETU 纯度逐渐提高。当 $n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$ 时, ETU 纯度几乎达到最高。继续增加 CS₂ 用量, 产物纯度和收率基本不再变化。由表 2 还可以看到, 随着 CS₂ 用量的增加, 产物收率逐渐降低。这是由于当 CS₂ 用量较少时, 由于乙二胺的转化率较低, 乙二胺与硫化氢生成的盐较多, 导致产品中残留的硫化氢铵盐较多, 因此造成产品收率偏高、纯度降低; 而当 CS₂

用量增加时, 乙二胺的转化率较高, 生成的中间体 2-氨基乙基异硫氰酸酯也较多, 产品中残留的乙二胺硫化氢盐减少, 所以产品纯度提高, 收率反而下降。

当 $n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$ 时, 纯度与收率最为接近, 这表明此时原料转化率较高, 且硫化氢铵盐残留量降低。因此, 选择较优的 $n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$ 。

2.3 回流反应温度对 ETU 纯度、收率的影响

回流阶段主要发生消除反应, 同时随着乙二胺硫化氢盐的分解, 硫化氢从体系排出, 乙二胺硫化氢盐中的乙二胺重新释放到体系中继续与 CS₂ 发生亲核反应。因此, 回流段 CS₂ 与乙二胺的亲核加成反应及 2-氨基乙基二硫代氨基甲酸乙二胺盐的消除反应同时进行。固定 CS₂ 滴加温度为 25~30 °C、 $n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$, 考察了回流反应温度对 ETU 纯度、收率的影响, 结果如表 3 所示, 其他实验方法同 1.2.1 节。

表 3 回流反应温度对 ETU 收率、纯度的影响

Table 3 Effect of reflux reaction temperature on yield and purity of ETU

序号	回流反应温度/°C	HPLC 纯度/%	收率/%
1	55	96.89	97.58
2	60	96.94	97.66
3	65	97.12	97.72
4	70	97.46	97.75
5	75	97.45	97.73
6	80	96.84	97.46

由表 3 可知, 升高回流反应温度, ETU 纯度虽然大体上有一定的提高, 但并不是特别明显。当回流温度超过 70 °C 后反而开始下降, 因此最佳回流温度为 65~70 °C; ETU 收率的变化基本与其纯度的变化类似。这是由于在 25~30 °C 保温反应结束后, 仍有相当大一部分 CS₂ 未与乙二胺反应, 需要在回流反应阶段继续与乙二胺反应生成 2-氨基乙基二硫代氨基甲酸乙二胺盐, 而由于 CS₂ 沸点较低很难完全回流入反应体系, 尤其是在回流反应时有大量硫化氢气体生成, 排出体系的硫化氢会将大量 CS₂ 带出体系。因此, 有必要对回流段反应的升温速率进行控制, 以控制生成硫化氢的速度, 从而减少 CS₂ 的损失, 提高 ETU 的纯度及收率。

2.4 升温速率对 ETU 纯度、收率的影响

固定 CS₂ 滴加温度为 25~30 °C、 $n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$ 、回流反应温度为 65~70 °C, 考察了回流反应的升温速率对 ETU 纯度、收率的影响, 结果如表 4 所示, 其他实验方法同 1.2.1 节。

表 4 升温速率对 ETU 收率、纯度的影响

序号	升温速率/(°C/min)	HPLC 纯度/%	收率/%
1	0.67	97.46	97.75
2	0.33	97.55	97.82
3	0.22	97.67	97.90
4	0.17	98.14	98.15
5	0.13	98.16	98.17

由表 4 可知,降低升温速率,ETU 纯度及收率有一定提高。当升温速率为 0.17 °C/min 时,ETU 收率及纯度基本达到最高,继续降低升温速率,ETU 收率及纯度提升不明显。考虑到生产效率,继续延长升温时间意义不大。因此,选择较优的升温速率为 0.17 °C/min。

2.5 氢氧化钠反应段氢氧化钠用量对 ETU 纯度、收率的影响

经过以上条件优化,产品品质及收率已很高,但产品品质及产品纯度仍有一定的提升空间。分析认为,乙二胺硫化氢盐浓度已经非常低,反应平衡已达到极限。这是由于硫化氢在水中有一定的溶解度,难以完全从体系中蒸馏排出,因此需要加入氢氧化钠与乙二胺硫化氢盐反应生成乙二胺与硫化氢钠;同时乙二胺与 CS₂ 在氢氧化钠的催化下继续反应得到 ETU 及少量硫化氢钠,从而提高 ETU 的收率及纯度。

固定 CS₂ 滴加温度为 25~30 °C、 $n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$ 、回流反应温度为 65~70 °C、回流反应的升温速率为 0.17 °C/min,在氢氧化钠反应段加入一定量的氢氧化钠后继续反应 1 h,考察了氢氧化钠加入量对 ETU 纯度、收率的影响,结果如表 5 所示,其他实验方法同 1.2.1 节。

表 5 氢氧化钠用量对 ETU 收率、纯度的影响

序号	氢氧化钠用量 (以乙二胺质量 为基准,下同) %	HPLC 纯度/%	收率/%
1	1.0	98.14	98.15
2	1.5	98.34	98.40
3	2.0	98.87	99.02
4	2.5	99.46	99.51
5	3.0	99.95	99.97

由表 5 可知,加入氢氧化钠可以促进反应继续进行,ETU 纯度及收率进一步提高。当氢氧化钠加入量达到乙二胺质量的 3.0% 时,ETU 收率及纯度达到最高,接近理论收率,且 HPLC 纯度达到 99.95%,

高于 HG/T 2324—2012 要求的 HPLC 纯度 (97.00%)。

2.6 其他硫脲的合成

以 ETU 工艺方法为模板,对 DETU、PUR 合成工艺中乙二胺与 CS₂ 物质的量比、CS₂ 滴加温度、回流反应的升温速率、回流反应温度、氢氧化钠反应段的氢氧化钠用量进行了考察,最终得出 DETU 最佳工艺条件为:CS₂ 滴加温度为 25~30 °C, $n(\text{一乙胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 0.75$,回流反应温度为 65~70 °C,回流反应的升温速率为 0.11 °C/min,氢氧化钠反应段的氢氧化钠用量为一乙胺质量的 2.5%。最优条件下 DETU 收率为 99.92%,HPLC 纯度为 99.51%。PUR 最佳工艺条件为:CS₂ 滴加温度为 25~30 °C, $n(\text{丙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.30$,回流反应温度为 80~85 °C,回流反应的升温速率为 0.13 °C/min,氢氧化钠反应段的氢氧化钠用量为丙二胺质量的 3.5%。最优条件下 PUR 收率为 99.98%,HPLC 纯度为 99.06%。ETU、DETU、PUR 收率、纯度及母液氨氮质量浓度、化学需氧量 (COD) 质量浓度结果如表 6 所示。

表 6 最佳条件下 ETU、DETU、PUR 收率、纯度及母液氨氮、COD

样品	HPLC 纯度/%	收率/%	ρ (母液 氨氮) / (mg/L)	ρ (母液 COD) / (mg/L)
ETU	99.93	99.94	3	16
DETU	99.51	99.92	7	32
PUR	99.06	99.98	10	22

由表 6 可知,以 ETU 合成为基础建立的对称硫脲合成方法模板合成 DETU、PUR 时仍然适用,这表明该方法具有一定的通用性。

2.7 中试实验

根据以上研究结果,对 ETU、DETU、PUR 3 种对称硫脲在 3 m³ 反应釜中进行了中试放大实验,具体中试操作如下。

ETU 合成方法:将乙二胺 360.00 kg、水 (或母液) 1500 L 打入反应釜中,开启搅拌,转速 90 r/min,开启冷凝器及盐水阀门;开启碱吸收阀门,加 CS₂ 555.72 kg,控制反应温度 25~35 °C,约 4 h 加完,继续 25~35 °C 保温反应 2 h;边回流边以 0.17 °C/min 缓慢匀速升温至 70 °C,并保温回流反应 6 h;继续升温至 100 °C 反应 2 h;加入质量分数为 32% 的氢氧化钠水溶液 10.80 kg;降温至 20 °C,压滤并收集母液 (滤液) 作为下次反应溶剂,滤饼用 200 L 水洗 2 次,100 °C 烘 5 h,粉碎得 ETU 成品。

DETU 及 PUR 合成方法同上,DETU 的合成只

需要将乙二胺变为一乙胺, 用量为 400.00 kg, 水(或母液)用量变为 1000 L, CS₂用量变为 363.56 kg, 回流反应的升温速率变为 0.11 °C/min, 氢氧化钠水溶液用量变为 10.00 kg, 烘干温度变为 60 °C 即可。PUR 的合成只需要将乙二胺变为丙二胺, 用量为 360.00 kg, 水(或母液)用量变为 1600 L, CS₂用量变为 475.30 kg, 升温回流反应段变为以 0.13 °C/min 的升温速率升温至 80 °C, 氢氧化钠水溶液用量变为 12.60 kg 即可。

ETU 现有生产工艺具体操作如下: 将乙二胺 360.00 kg、质量分数 32% 氢氧化钠水溶液 749.00 kg、水 1000 L 加入 3 m³ 反应釜中, 开启搅拌, 转速 90 r/min, 开启冷凝器及盐水阀门; 20~25 °C 滴加 CS₂ 486.25 kg, 约 6 h 加完, 20~25 °C 继续保温 2 h, 升温至 70~80 °C 并保温反应 2 h, 降温至 20 °C, 压滤, 滤饼用 200 L 水洗 2 次, 100 °C 烘干、粉碎得 ETU 成品。

DETU 及 PUR 现有生产工艺同上, DETU 的合成只需要将乙二胺变为一乙胺, 用量为 400.00 kg, 质量分数 32% 氢氧化钠水溶液用量变为 396.00 kg, 水用量变为 730 L, CS₂ 用量变为 363.56 kg, 烘干温度变为 60 °C 即可。PUR 的合成只需要将乙二胺变为丙二胺, 用量为 360.00 kg, 质量分数 32% 氢氧化钠水溶液用量变为 607.00 kg, 水用量变为 1200 L, CS₂ 用量变为 475.30 kg 即可。

具体中试产品收率、纯度及废水结果及其与现有生产工艺对比如表 7 所示。

表 7 ETU、DETU、PUR 中试实验结果及与现有生产工艺比较

Table 7 Pilot test results of ETU, DETU, PUR and comparison with present processes

样品	HPLC 纯度/%	收率/%	ρ (母液氨氮) / (mg/L)	ρ (母液 COD) / (mg/L)
ETU 首批	99.89	99.90	3	16
ETU 母液套用	99.83	99.92	7	45
ETU 现有工艺	97.78	100.21	4	55305
DETU 首批	99.49	99.95	5	11
DETU 母液套用	99.50	99.94	12	34
DETU 现有工艺	97.99	100.15	2	43056
PUR 首批	99.04	99.97	11	23
PUR 母液套用	99.05	99.95	20	64
PUR 现有工艺	98.02	100.09	10	51216

注: 首批是使用新水作为溶剂, 母液套用是使用收集首批的母液作为溶剂进行反应。

由表 7 可知, ETU、DETU、PUR 的新工艺中试产品收率、HPLC 纯度均达到 99% 以上, 母液套用产品指标保持稳定, 母液氨氮质量浓度 ≤

20 mg/L、COD 质量浓度 ≤ 64 mg/L。现有工艺的母液中氨氮浓度较低, 但 COD 浓度非常高, 这是因为母液中无机盐含量较高。

按照新工艺母液套用一次计算, ETU、DETU、PUR 新工艺分别可减少用水 500、460、800 L, 每批可以分别得到 ETU 605 kg、DETU 410 kg、PUR 558 kg, 因此 ETU 新工艺可以至少减少约 0.61 t 废水/t 产品, DETU 新工艺可以至少减少约 0.38 t 废水/t 产品, PUR 新工艺可以至少减少约 0.89 t 废水/t 产品, 大大降低了废水处理成本, 且产品质量稳定, 是可持续生产的绿色环保工艺。

3 结论

(1) ETU 最佳合成工艺条件为: CS₂ 滴加温度为 25~30 °C, $n(\text{乙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.20$, 回流反应温度为 65~70 °C, 回流反应的升温速率为 0.17 °C/min, 氢氧化钠反应段的氢氧化钠用量为乙二胺质量的 3.0%。在此条件下, 产物 ETU 的收率达到 99.97%, HPLC 纯度达到 99.95%, 高于 HG/T 2324—2012 要求。

(2) DETU 最佳工艺条件为: CS₂ 滴加温度为 25~30 °C, $n(\text{一乙胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 0.75$, 回流反应温度为 65~70 °C, 回流反应的升温速率为 0.11 °C/min, 氢氧化钠反应段的氢氧化钠用量为一乙胺质量的 2.5%。最优条件下 DETU 收率为 99.92%, HPLC 纯度为 99.51%。

(3) PUR 最佳工艺条件为: CS₂ 滴加温度为 25~30 °C, $n(\text{丙二胺}) : n(\text{CS}_2) = 1 : 1.30$, 回流反应温度为 80~85 °C, 回流反应的升温速率为 0.13 °C/min, 氢氧化钠反应段的氢氧化钠用量为丙二胺质量的 3.5%。最优条件下 PUR 收率为 99.98%, HPLC 纯度为 99.06%。

(4) 以 ETU 的合成例建立了对称性硫脲合成路线的模板, 并依照改进后的工艺对 DETU 及 PUR 进行了合成, 收率及 HPLC 纯度均达到 99% 以上, 母液氨氮质量浓度 ≤ 20 mg/L、COD 质量浓度 ≤ 64 mg/L, 达到国家排放标准, 为绿色环保工艺。

本合成技术如在硫脲类橡胶助剂合成领域进一步推广, 将推动橡胶助剂生产行业绿色化进程, 有助于从源头上解决橡胶助剂生产中“三废”难以处理的问题, 有助于实现国家“十四五”绿色发展与环保政策的氨氮、COD 减排目标。

参考文献:

- [1] KANG I J, WANG L W, LEE C C, *et al.* Design, synthesis and anti-HCV activity of thiourea compounds[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19: 1950-1955.
- [2] YANG X, SONG B A, JIN L H, *et al.* Synthesis and antiviral bioactivities of novel chiral bithiourea-type derivatives containing

- α -aminophosphonate moiety[J]. Science China Chemistry, 2011, 54: 103-109.
- [3] BIELENICA A, STEFANSKA J, STEPIEN K, *et al.* Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporating 3-(trifluoromethyl) phenyl moiety[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 101: 111-125.
- [4] SAEED S, RASHID N, JONES P G, *et al.* Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and antifungal activity of thiourea derivatives containing a thiazole moiety[J]. Central European Journal of Chemistry, 2010, 8: 550-558.
- [5] ABBAS S Y, EL-SHARIEF M A M S, BASYOUNI W M, *et al.* Thiourea derivatives incorporating a hippuric acid moiety: Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 64: 111-120.
- [6] YAO J W, CHEN J, HE Z P, *et al.* Design, synthesis and biological activities of thiourea containing sorafenibanalogues as antitumor agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, 20: 2923-2929.
- [7] LIU S Q, LOUIE M C, RAJAGOPALAN V, *et al.* Synthesis and evaluation of the diarylthiourea analogs as novel anticancer agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25: 1301-1305.
- [8] MAHAJAN A, YEH S, NELL M. Synthesis of new 7-chloroquinolinyl thioureas and their biological investigation as potential antimalarial and anticancer agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17: 5683-5685.
- [9] WANG B, MA Y, XIONG L, *et al.* Synthesis and insecticidal activity of novel *N*-pyridyl pyrazole carbonylthioureas[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2012, 30: 815-821.
- [10] XUE S J, ZOU J S, YANG H J. Synthesis and herbicidal activities of *N'*-(substituted pyrimidin-2-yl)-*N*-substituted phenoxyacetyl thiourea derivatives[J]. Chinese Chemical Letters, 2000, 11: 19-25.
- [11] YONOVA P A, STOLKOVA G M J. Synthesis and biological activity of urea and thiourea derivatives from 2-amino heterocyclic compounds[J]. Plant Growth Regulation, 2005, 23: 280-291.
- [12] SINGH S, MATHUR S P, THAKUR R S, *et al.* Thiourea as analytical reagents for the determination of platinum metals (a review)[J]. Oriental Journal of Chemistry, 1987, 3(2): 203-206.
- [13] ZUO T M (左天明), WANG C X (王彩霞), MA D L (马东兰). Application of thiourea reagents in inorganic analysis[J]. Journal of Henan Normal University (Natural Science) (河南师范大学学报: 自然科学版), 1991, 25 (1): 45-51.
- [14] MAO X M (毛向敏), SONG R Y (宋瑞英). Mechanism of cross-linking neoprene rubber with ethylthiourea and zinc oxide (I)[J]. World Rubber Industry (世界橡胶工业), 2015, 42(7): 10-14.
- [15] SUN B T (孙宾涛). The study on synthesis and application of new thiourea antioxidant[D]. Xi'an: Shaanxi University of Science & Technology (陕西科技大学), 2013.
- [16] VIANA G M, SOARES D C, SANTANA M V, *et al.* Antileishmanial thioureas: Synthesis, biological activity and in silico evaluations of new promising derivatives[J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2017, 65: 911-919.
- [17] CHEN L (陈玲). Studies on the synthesis of thiourea/urea and benzoazole compounds by isothiocyanate in water[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University (郑州大学), 2020.
- [18] TAVAKOL H, MAHMOUDI A, RANJBARI M A. Synthesis of di- and tri-substituted thiourea derivatives in water using choline chloride-urea catalyst[J]. Journal of Sulfur Chemistry, 2018, 40: 113-123.
- [19] SONG Z Q (宋增强), ZHAN L L (詹玲玲), DING C C (丁超超), *et al.* The invention relates to a preparation method of asymmetric thiourea compounds: CN110330450A[P]. 2019-10-15.
- [20] ZHANG H F (张慧芳). Improvement of synthesis process of *N*, *N'*-bis(2, 6-diisopropyl phenyl) thiourea[J]. Plastics Additive (塑料助剂), 2021, (5): 11-13.
- [21] SHAHABI D, TAVAKOL H. Synthesis of 14*H*-dibenzo xanthene derivatives using choline chloride/tin(II) chloride deep eutectic solvent and Fe₂O₃/λ-carrageenan/Zn(II)[J]. Journal of the Iranian Chemical Society, 2016, 14(1): 1-8.

(上接第 1324 页)

- [2] KAMOUN P, BELARDINELLI M C, CHABLI A, *et al.* Endogenous hydrogen sulfide overproduction in Down syndrome[J]. American Journal of Medical Genetics, 2003, 116(3): 310-311.
- [3] ETO K, ASADA T, ARIMA K, *et al.* Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2002, 293: 1485-1488.
- [4] JIANG H L, WU H C, LI Z L, *et al.* Changes of the new gaseous transmitter H₂S in patients with coronary heart disease[J]. Journal of First Military Medical University, 2005, 25(8):951-954.
- [5] KONOVALOV S K, ROMANOV A S. Spectrophotometric and iodometric methods for the detection of hydrogen sulfide in the Black Sea: Comparison of the results of analysis[J]. Physical Oceanography, 2000, 10(4): 365-377.
- [6] TANG D, SANTOSCHI P H. Sensitive determination of dissolved sulfide in estuarine water by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography of methylene blue[J]. Journal of Chromatography A, 2000, 883(1/2): 305-309.
- [7] KOIKE S, KAWAMYRA K, KIMURA Y, *et al.* Analysis of endogenous H₂S and H₂S_n in mouse brain by high-performance liquid chromatography with fluorescence and tandem mass spectrometric detection[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2017, 113:355-362.
- [8] SHAH S S, AZIZ M A, OYAMAM, *et al.* Controlled-potential-based electrochemical sulfide sensors: A review[J]. The Chemical Record, 2021, 21(1): 204-238.
- [9] HALL J R, SCHOENFISCH M H. Direct electrochemical sensing of hydrogen sulfide without sulfur poisoning[J]. Analytical Chemistry, 2018, 90(8): 5194-5200.
- [10] YE C, XU F, WU Z, *et al.* Ultrasensitive photoelectrochemical platform with micro-emulsion-based *p*-type hollow silver iodide enabled by low solubility product (K_{sp}) for H₂S sensing[J]. Nanotechnology, 2021, 32(41): 415501.
- [11] WANG S J, LIU X M, ZHANG M N. Reduction of ammoneruthenium(III) by sulfide enables *in vivo* electrochemical monitoring of free endogenous hydrogen sulfide[J]. Analytical Chemistry, 2017, 89: 5382-5388.
- [12] YANG Z G (杨志广), ZHANG L Y (张璐瑶), CHEN Y H (陈亚红), *et al.* Research progress of organic fluorescent small molecule probes for reactive sulfur species in mitochondria[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2018, 35(6): 901-909.
- [13] JOSE D A, SAKLA R, SHARMA N, *et al.* Sensing and bioimaging of the gaseous signaling molecule hydrogen sulfide by near-infrared fluorescent probes[J]. ACS Sensors, 2020, 5(11): 3365-3391.
- [14] HE Y, CAI Y, HUANG W. Manganese dioxide nanosheets-induced oxidation of dopamine for colorimetric sensing of hydrogen sulfide[J]. ChemistrySelect, 2017, 2(27): 8478-8482.
- [15] CHA J H, KIM D H, CHOI S J, *et al.* Sub-parts-per-million hydrogen sulfide colorimetric sensor: Lead acetate anchored nanofibers toward halitosis diagnosis[J]. Analytical Chemistry, 2018, 90(15): 8769-8775.
- [16] LEE J, LEE Y J, AHN Y J, *et al.* A simple and facile paper-based colorimetric assay for detection of free hydrogen sulfide in prostate cancer cells[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2018, 256: 828-834.
- [17] ZHAO L Z. Paper-based analytical device for rapid naked-eye detection of sulfide in water samples[J]. Chemical Society of Pakistan, 2020, 42(5): 696-703.
- [18] CHEN Z, CHEN C, HUANG H, *et al.* Target-induced horseradish peroxidase deactivation for multicolor colorimetric assay of hydrogen sulfide in rat brain microdialysis[J]. Analytical Chemistry, 2018, 90(10): 6222-6228.
- [19] HOSOKI R, MATSUKI N, KIMURA H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 237(3): 527-531.
- [20] BERNINI F, CASTELLINI E, MALFERRARI D, *et al.* Effective and selective trapping of volatile organic sulfur derivatives by montmorillonite intercalated with a μ -oxo Fe(III)-phenanthroline complex[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(1): 1045-1056.