

doi:10.19677/j.issn.1004-7964.2020.04.008

常压法合成乙内酰脲的研究

袁秋华¹, 张伟¹, 龚文照¹, 于荣华^{2*}

(1. 阳泉煤业(集团)有限责任公司化工研究院, 山西太原 030021; 2. 南京工业大学, 江苏南京 211800)

摘要:研究了常压环境下 Bucherer-Berg's 法合成乙内酰脲。通过调整原料配比、反应温度、反应时间等技术参数,得到的最佳反应条件为: $m(\text{羟基乙腈}) : m(\text{水}) = 8 : 100$, $n(\text{羟基乙腈}) : n(\text{碳酸氢铵}) = 1 : 4$;合成过程中二氧化碳的通入流量在投料阶段为 0.7 L/min、保温阶段为 1.2 L/min;酸化过程中 $n(\text{硫酸}) : n(\text{羟基乙腈}) = 1 : 2$;投料阶段的投料温度为 80 °C、时间为 2 h;反应阶段的反应温度和时间依次为 85 °C 下保温反应 2 h, 90 °C 下保温反应 2 h。乙内酰脲的最终产率可达 93.52%, 纯度为 98.5%。实现了乙内酰脲的高产率和高纯度的制备,为下一步工业化放大奠定了基础。

关键词:乙内酰脲;合成;Bucherer-Berg's 法;常压

中图分类号:TS 529 文献标志码:A

Synthesis of Hydantoin Under Atmospheric Pressure

YUAN Qiuhua¹, ZHANG Wei¹, GONG Wenzhao¹, YU Ronghua^{2*}

(1. Chemical Research Institute, Yangquan Coal Industry (Group) Co., Taiyuan 030021, China;

2. Nanjing Techuniversity, Nanjing 211800, China)

Abstract: Hydantoin was synthesized by Bucherer-Berg's method under atmospheric pressure. By adjusting various technical parameters such as the ratio of raw materials, reaction temperature and time, the optimum reaction conditions were obtained as follows: the mass ratio of hydroxyacetonitrile to water was 8 : 100, and the molar ratio of hydroxyacetonitrile to ammonium bicarbonate was 1 : 4; in the synthesis process, the inflow rate of carbon dioxide was 0.7 L/min at the feeding stage and 1.2 L/min at the reaction stage, respectively; the mass ratio of sulfuric acid to hydroxyacetonitrile was 1 : 2 in the acidification stage; the temperature and time were 80 °C and 2 h in the feeding stage, 85 °C and 2 h in the first reaction stage, and 90 °C and 2 h in the second reaction stage. The final yield of hydantoin was 93.52% and its purity was 98.5%. The high yield and purity of ethanolid were achieved in this work, which paves the way for the next stage of industrial amplification.

Key words: hydantoin; synthesis; Bucherer-Berg's method; atmospheric pressure

乙内酰脲又名海因, 化学名 2,4-咪唑二酮, 是一种重要的化学中间体, 其衍生物广泛应用于医药、农药等领域^[1-2]。近年来, 乙内酰脲衍生物在改性树脂方面的应用引起了皮革行业的重点关注。唐功文等报道了一系列含有乙内酰脲杂环的新型特种

环氧树脂, 由于乙内酰脲环上含有多个活性位点, 适合对环氧树脂进行绝缘、耐磨损、耐高温、耐腐蚀、抗菌、防污改性, 可合成多种类型的特种树脂, 应用于皮革或人造革涂层^[3]。詹红彬等报道了一种侧链引入 5,5-二甲基乙内酰脲的聚氨酯材料, 可有效杀死革兰氏菌, 大大提高材料的抗菌性能^[4]。此外, 乙内酰脲含有酰胺基团, 可直接或间接参与酰胺聚合生成聚酰胺产品, 李慧等报道了一种 3-羟甲基-5,5-二甲基乙内酰脲接枝到 PA66 纤维形成的改性纤维, 具有显著的抗菌性能, 且抗菌性随光照强度增大而提高^[5]。

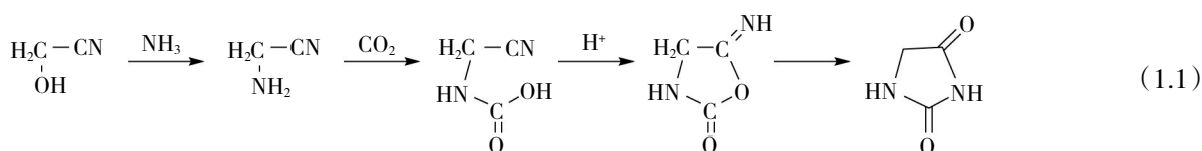
目前, 乙内酰脲已报道有多种合成路线, 主要

收稿日期: 2020-02-25

基金项目: 山西省煤基重点科技攻关项目(项目编号: MH2014-09)

第一作者简介: 袁秋华(1975-), 男, 湖南岳阳人, 高工, 硕士, 主要从事煤化工与精细化工研究。

* 通信联系人: 于荣华(1961-), 男, 江苏南京人, 研究员级高工, 主要从事海因类化合物及 D/L 型氨基酸开发与产业化研究, E-mail: njtcsh@163.com。



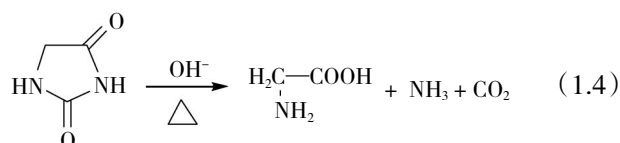
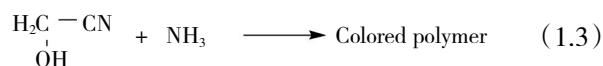
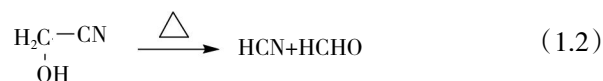
可分为乙二醛尿素路线、甘氨酸关环路线和 Bucherer-Berg's 路线,其中 Bucherer-Berg's 合成路线不仅原料易得且经济性好是理想的乙内酰脲制备方法^[6-8]。从上世纪 80 年代开始,国外研究团队对经典的 Bucherer-Berg's 法合成乙内酰脲进行了改进,用羟基乙腈代替氰基化合物和氰化物,采用釜式高压法合成乙内酰脲,如日本的池田秀业等采用高压法制备乙内酰脲产率达 75.3%,竹内黄一等采用高压法将乙内酰脲产率提高至了 83%。到上世纪 90 年代,我国南京工业大学欧阳平凯团队开始研究 Bucherer-Berg's 法合成乙内酰脲及其衍生物技术,先后报道了釜式高压法合成乙内酰脲、常压法合成乙内酰脲,并取得了较大进展,乙内酰脲最高产率达 86.2%,超过了同期国外文献报道水平^[7-10]。阳煤集团化工研究院袁秋华、龚文照团队和重庆紫光化工公司吴传隆团队基于直接海因法生产甘氨酸联产乙内酰脲技术思路,亦报道了羟基乙腈、氨源、碳源经 Bucherer-Berg's 合成路线制备乙内酰脲及其衍生物,后加酸关环制乙内酰脲或水解制甘氨酸的技术路线^[11-16]。由于高压法合成乙内酰脲对设备与操作要求较高,且高压环境下氨与二氧化碳会对设备造成腐蚀,导致乙内酰脲产品色泽偏黄、产品纯度较低,因此为克服上述弊端,本研究采用常压法合成乙内酰脲,着重对物料配比、反应温度、反应时间等技术参数进行探讨,旨在为乙内酰脲产品大规模工业化生产提供实用数据。

1 实验部分

1.1 实验原理

Bucherer-Berg's 法合成乙内酰脲的反应路线是:羟基乙腈与氨反应生成氨基乙腈,之后与二氧化碳反应得 N-甲基氨基乙腈,N-甲基氨基乙腈在酸性条件下发生分子内环化生成 5-亚氨基噁唑烷-2-酮,而后分子内重排得乙内酰脲,如反应式 1.1 所示^[7-10]。

反应中可能发生的副反应有:羟基乙腈遇热分解生成氰化氢和甲醛,如式 1.2 所示;羟基乙腈遇氨发生聚合反应生成有色聚合物,俗称红料,如式 1.3



所示;乙内酰脲在加热碱性条件下水解生成甘氨酸、氨和二氧化碳,如式 1.4 所示。

1.2 试剂与仪器

试剂:羟基乙腈(水剂,重庆紫光化工股份有限公司)、碳酸氢铵(分析纯,天津市北联精细化学品有限公司)、二氧化碳(高纯,太原市泰能气体有限公司)、纯水。

仪器:1L 五口烧瓶、机械搅拌、旋转蒸发器(上海亚荣 RE-52A)、恒流泵(Sanota MP-0510)、气体流量计、鼓泡器、Dionex P680 型高效液相色谱仪、Bruker Avance III 型核磁共振仪。

1.3 实验方法

在烧瓶中依次加入一定量的水和反应助剂,升温至一定温度后,分批次加入一定量的碳酸氢铵,同时用泵滴加羟基乙腈并用鼓泡器持续通入二氧化碳,待 2 h 内加料完毕后继续梯度升温并保温反应,保温反应一段时间后向反应液中滴加一定量含量 98% 的浓硫酸,酸化反应 1 h,之后浓缩结晶得乙内酰脲产品。

1.4 分析方法

乙内酰脲反应液组分含量由 HPLC 测定,测试条件:色谱柱 Thermo Hypersil ODS C18 色谱柱,流动相: $m(\text{乙腈}):m(\text{水})=10:90$ 、磷酸调节 pH 值至 2.0,检测波长 200 nm、柱温室温、进样量 20 μL 、保留时间 13.5 min。乙内酰脲产品定性由 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 测定,乙内酰脲产品定量由非水滴定法测定。

2 结果与讨论

2.1 反应机理研究

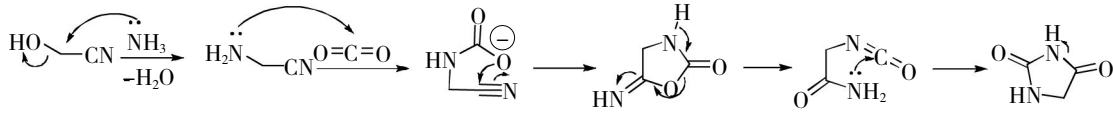


图1 Bucherer-Berg's 法合成乙内酰脲反应机理

Fig. 1 Synthetic reaction mechanism of hydantoin by Bucherer Berg's method

表1 乙内酰脲合成反应实验数据

Tab. 1 Experimental data for the synthesis of hydantoin

序号	加料温度/℃	m (羟基乙腈) : m (水)	CO ₂ 速率 / (L/min)	n (羟基乙腈) : n (碳酸氢铵)	保温阶段温度与时间	n (硫酸) : n (羟基乙腈)	产率/%
1	75	5 : 100	0.5~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	65.73
2	80	5 : 100	0.5~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	71.50
3	85	5 : 100	0.5~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	63.21
4	80	3 : 100	0.5~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	64.29
5	80	5 : 100	0.5~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	68.12
6	80	8 : 100	0.5~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	71.50
7	80	10 : 100	0.5~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	65.54
8	80	8 : 100	0.3~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	66.26
9	80	8 : 100	0.5~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	71.50
10	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	72.82
11	80	8 : 100	1.0~1.2	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	68.12
12	80	8 : 100	0.7~0.7	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	68.91
13	80	8 : 100	0.7~1.0	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	70.25
14	80	8 : 100	0.7~1.4	1 : 2.5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	70.15
15	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 2	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	63.15
16	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 3	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	74.56
17	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	83.82
18	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 5	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	80.17
19	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 6	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	77.13
20	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	83.82
21	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	85 °C 2h+90 °C 3h	1 : 3	80.24
22	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	85 °C 6h	1 : 3	78.85
23	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	90 °C 4h	1 : 3	74.28
24	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	95 °C 4h	1 : 3	71.25
25	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 3	83.82
26	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 2.5	90.23
27	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 2	93.52
28	80	8 : 100	0.7~1.2	1 : 4	85 °C 2h+90 °C 2h	1 : 1.5	90.25

依据实验结果与文献报道^[17-20],对 Bucherer-Berg's 法合成乙内酰脲的反应机理进行了推理,结果如下:碳酸氢铵分解出的氨对羟基乙腈发生 S_N2 反应生成氨基乙腈,氨基乙腈对二氧化碳发生亲核加成生成 N-甲羧基氨基乙腈,N-甲羧基氨基乙腈不稳定,发生分子内环化生成 5-亚氨基噁唑烷-2-酮,5-亚氨基噁唑烷-2-酮发生分子内重排经 3-甲酰基甲基异氰酸酯得乙内酰脲,如图 1 所示。

2.2 实验条件优化

实验考察了反应温度、反应时间、原料配比等技术参数对乙内酰脲产率的影响,实验结果见表 1。

实验依次对加料温度、羟基乙腈与水质量比、二氧化碳通入流量、羟基乙腈与碳酸氢铵物质的量比、保温反应温度与时间、羟基乙腈与硫酸物质的量比等技术参数进行了研究。表 1 序号 1~3 数据表明加料温度对乙内酰脲产率有明显影响,温度较高碳酸氢铵分解速率过快,原料损失大,温度较低反应物活性低,原料转化率下降,均会导致乙内酰脲产率下降;表 1 序号 4~7、15~19、25~28 数据表明羟基乙腈与水、碳酸氢铵、硫酸的投料比例对乙内酰脲产率有直接影响,最佳投料比 m (羟基乙腈) : m (水) = 8 : 100, n (羟基乙腈) : n (碳酸氢铵) = 1 : 4, n (硫酸) : n (羟基乙腈) = 1 : 2,另外碳酸氢铵和羟基乙腈

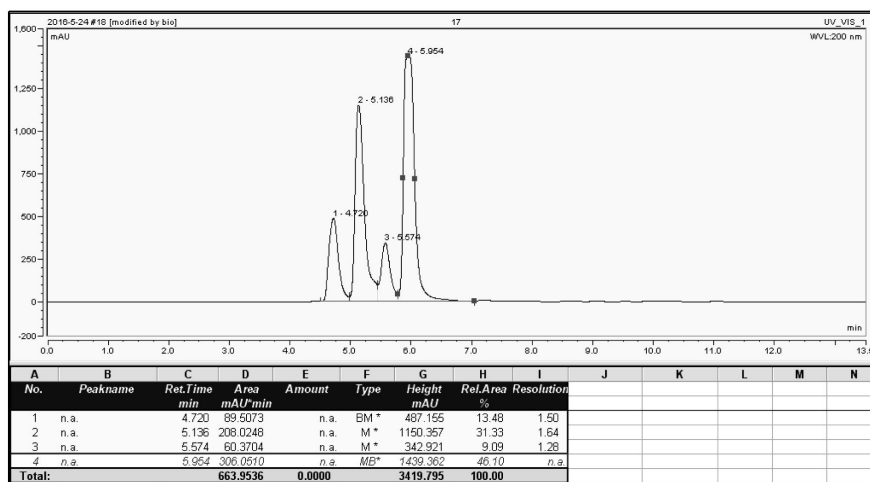


图 2 合成反应液 HPLC 图谱
Fig. 2 HPLC spectrum of synthetic reaction solution

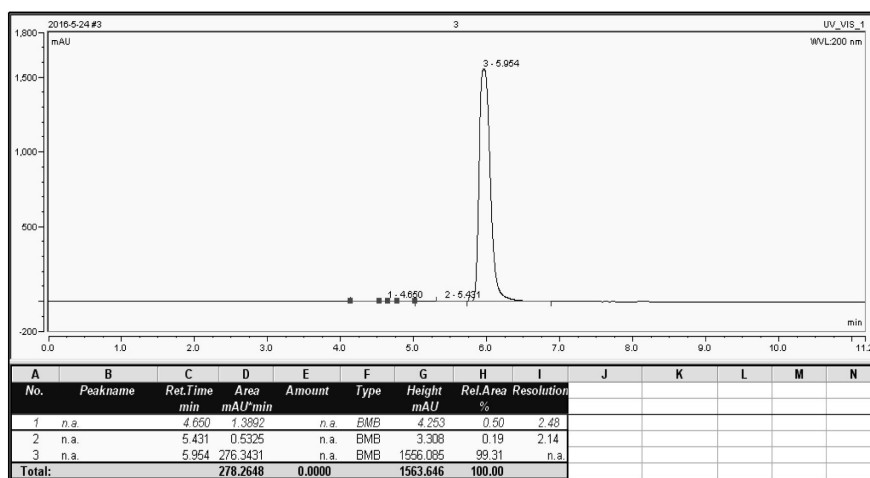


图 3 浓缩结晶固体 HPLC 图谱
Fig. 3 HPLC spectrum of concentrated crystalline solid

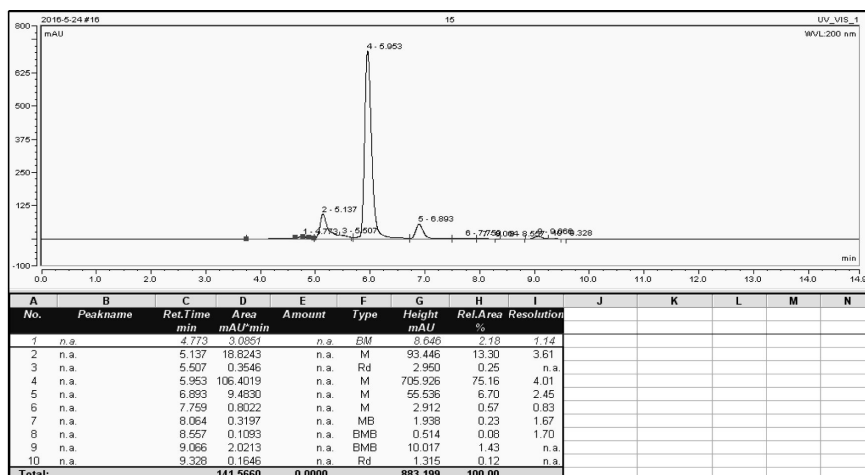


图 4 浓缩结晶母液 HPLC 图谱
Fig. 4 HPLC spectrum for the mother solution of concentrated crystalline

的投料速率也对乙内酰脲合成产率有较大影响^[8-9],最佳投料速率碳酸氢铵 3.0 g/次(1次/2 min),羟基乙腈 1.0 mL/min;表 1 序号 8~14 数据表明二氧化碳的补充速率对乙内酰脲产率有一定影响,为促进羟基乙腈与氨反应所得氨基乙腈在反应体系中快速转化为 N-甲基氨基乙腈,避免氨基乙腈与羟基乙腈进一步反应生产亚氨基二乙腈、氮川三乙腈等副产物或羟基乙腈受热分解生成氢氰酸和甲醛,需及时补充过量二氧化碳,二氧化碳在加料阶段(羟基乙腈与碳酸氢铵加料阶段)的最佳鼓泡速率是 0.7 L/min,在保温反应阶段需适当提高至 1.2 L/min,以保证碳酸氢铵加料完毕后反应体系中二氧化碳溶解量;表 1 序号 20~24 数据表明梯度温度保温反应乙内酰脲产率较单一温度保温反应产率高,且高温保温反应时间不宜过长,否则会造成乙内酰脲及其中间衍生物高温分解,降低乙内酰脲最终产率。

实验表明,在常压、搅拌、加热回流情况下,合成乙内酰脲的最佳反应条件是羟基乙腈滴加温度 80 °C, m (羟基乙腈): m (水)=8:100,二氧化碳通入流量加料阶段 0.7 L/min、保温阶段 1.2 L/min,羟基乙腈:碳酸氢铵物质的量比 1:4,保温反应阶段保温温度和反应时间依次是 85 °C 保温反应 2 h、90 °C 保温反应 2 h,酸化过程中所用硫酸与羟基乙腈的物质的量比 1:2,最佳条件下乙内酰脲产率(以羟基乙

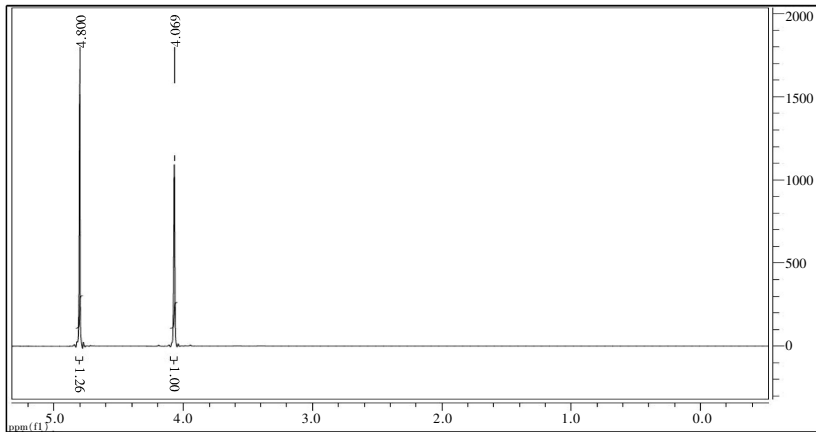


图5 乙内酰脲 ^1H NMR 图谱
Fig. 5 ^1H NMR spectrum of hydantoin

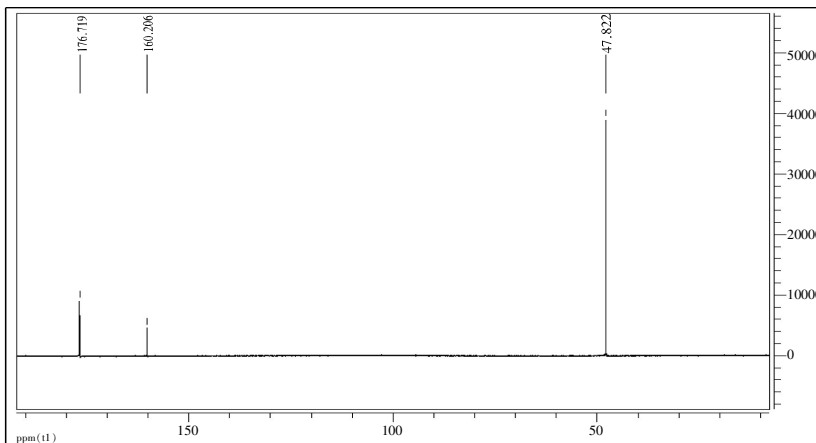


图6 乙内酰脲 ^{13}C NMR 图谱
Fig. 6 ^{13}C NMR spectrum of hydantoin

胍计)达 93.52%,纯度达 98.5%。

2.3 高效液相色谱分析

运用 Dionex P680 型高效液相色谱仪对常压法合成乙内酰脲各阶段反应产物进行分析,结果表明:保温反应后、酸化反应前,合成反应液 HPLC 图谱显示有 4 个特征峰,出峰时间依次为 4.720、5.136、5.574 和 5.954 min,如图 2 所示。酸化反应后,浓缩结晶固体 HPLC 图谱显示仅有 1 个特征峰,出峰时间 5.954 min,如图 3 所示;浓缩结晶母液 HPLC 图谱显示有 3 个主要特征峰和许多杂峰,主要特征峰出峰时间依次为 5.137、5.953 和 6.893 min,如图 4 所示。通过对比标准物与产物特征峰面积与峰高,计算反应各阶段乙内酰脲及其衍生物产率(衍生物包括海因酸、海因酸酰胺等),以羟基乙胍计,酸化反应前乙内酰脲及其衍生物产率达 71%~99%,酸化反应后乙内酰脲产率达 66%~95%(浓缩结晶固体与母液中乙内酰脲收率合计)。

2.4 核磁共振分析

运用 Bruker Avance III 型核磁共振仪对浓缩结晶固体进行表征,结果表明自制乙内酰脲产品核磁数据与文献报道值一致,其 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据如下: ^1H NMR(D_2O): δ 4.069 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR(D_2O): δ 47.822 (CH_2), 160.206 (HNCO), 176.719 (HNCONH); 如图 5 和图 6 所示。

2.5 后续改进方向

原料混合方式、反应助剂选型和浓缩液脱色模式对乙内酰脲最终产率有一定影响。羟基乙胍遇氨易聚合,在加入反应体系后需快速混合反应,以避免料液聚集后发生聚合反应产生红料,实验室阶段可通过延伸羟基乙胍出料口至搅拌桨下缘和提高出料速度初步解决,工业化放大或需考虑采用静态混合器或床层填料等复杂混合方式。乙内酰脲在高温碱性条件下会有部分分解为甘氨酸、二氧化碳和氨,碳酸氢铵受热易分解产生氨气和二氧化碳且氨

与水结合能力远强于二氧化碳,因此在碳酸氢铵投料过程中会有大量二氧化碳逸散,为减少二氧化碳逸散量和降低乙内酰脲分解率,反应助剂需兼有抑制二氧化碳逸散和海因分解的作用,目前选用的甘氨酸类表面活性剂虽起到了一定抑制作用但距离理想结果还有一定差距,后续研究需继续从甘氨酸类表面活性剂或混合助剂中筛选反应助剂。乙内酰脲合成反应浓缩液脱色所用活性炭会在吸附色素成分的同时吸附部分乙内酰脲产品,造成乙内酰脲产率下降,若色素成分主要是氰根高聚物^[10],则可考虑采用膜分离脱色,若色素成分主要是有色乙内酰脲衍生物(如海因酸酰胺)^[18-19],则只好沿用活性炭脱色,即需要分析色素成分确定经济合理的脱色模式。

3 结论

研究了常压法合成乙内酰脲,考察了原料配比、反应温度、反应时间等技术参数 (下转第 66 页)