

◆ 创制与开发 ◆

乙蒜素合成新工艺研究

徐方舟¹, 陈顺红¹, 薛照先², 王顺清³, 吴 剑^{1*}

(1. 贵州大学绿色农药与农业生物工程教育部重点实验室 / 国家重点实验室培育基地, 贵阳 550025 2. 海南正业中农高科有限公司, 海口 570206 3. 广西田园生化股份有限公司, 南宁 530007)

摘要:以乙硫醇为原料, KI为催化剂, 对乙蒜素合成工艺进行了研究, 尤其是对关键中间体二乙基二硫醚的合成关键因素优化和探讨。结果表明, 投料比为 $M_{\text{乙硫醇}} : M_{\text{KI}} : M_{30\% \text{双氧水}} = 1 : 0.02 : 0.6$, 滴加双氧水时间为3 h, 滴加完毕后继续反应20 min, 其收率可达85%以上, 纯度大于99%; 而投料比 $M_{\text{二乙基二硫醚}} : M_{41\% \text{稀硝酸}} : M_{\text{冰醋酸}} = 1 : 1.45 : 0.12$, 制备乙蒜素, 收率大于85%, 纯度为98%, 产生的二氧化氮(NO_2)可利用硝酸生产工艺, 将其制备为稀硝酸重复利用。该工艺避免了大量含盐废水和废气的排放。

关键词:乙蒜素; 催化剂; 氧化剂; 合成工艺

中图分类号: TQ 455 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2021.02.005

Study on the New Synthetic Process for Ethylcin

XU Fangzhou¹, CHEN Shunhong¹, XUE Zhaoxian², WANG Shunqing³, WU Jian^{1*}

(1. State Key Laboratory Breeding Base of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Key Laboratory of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Ministry of Education, Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2. Hainan Zhengye Zhongnong Hi-Tech Co., Ltd., Haikou 570206, China; 3. Guangxi Tianyuan Biochemical Co., Ltd., Nanning 530007, China)

Abstract: A new process for the synthesis of ethylcin was studied with ethylmercaptan as the material and KI as catalyst. Particularly, the key factors affecting the synthesis of key intermediate diethyl disulfide were optimized and discussed. The results showed that the yield was over 85% and the purity was over 99% when the molar ratio ($M_{\text{ethyl mercaptan}} : M_{\text{KI}} : M_{30\% \text{hydrogen peroxide}}$) was 1 : 0.02 : 0.6, the dropping time of hydrogen peroxide was 3 h, and the reaction continued for 20 min after dropping. While the molar ratio of ($M_{\text{diethyl disulfide}} : M_{41\% \text{HNO}_3} : M_{\text{glacial acetic acid}}$) was 1 : 1.45 : 0.6. The yield of allicin was more than 85% and the purity was 98%. Produced NO_2 could be reused as dilute nitric acid. This process avoids the discharge of a large amount of salty waste water and waste gas.

Key words: ethylcin; catalyst; oxidant; synthesis technology

硫代磺酰酯衍生物具有优异的杀菌活性, 乙蒜素是这类优异杀菌活性的化合物之一。其是一种植物仿生农药, 具有优异杀菌活性的内吸性杀菌剂^[1-2]。在防治病害时, 由于其活性稳定, 与植物亲和力强, 容易被作物吸收, 且易降解, 不易产生抗性而被广泛应用^[3]。合成乙蒜素的传统工艺是以廉价的硫化钠和硫粉为原料, 制备得到二硫化二钠后与氯乙烷反

应, 生成关键中间体二乙基二硫醚, 随后在硝酸的氧化下制备得到乙蒜素^[4]。该方法是目前国内企业合成乙蒜素主要采用的方法, 虽然廉价, 目标物的收率也较高, 但存在工艺操作繁琐复杂、三废排放量大、环境污染严重等弊端, 特别是二乙基二硫醚的制备阶段, 往往会排出大量难处理的含盐废水, 这是当前制约了二乙基二硫醚产能的扩大重要因

收稿日期: 2021-03-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(21762012, 21562012), 高效低风险农药学科创新引智基地(111 引智基地 D20023), 贵州省自然科学基金(黔科合基础[2017]1402)

作者简介: 徐方舟(1989—), 山东枣庄人, 硕士研究生, 研究方向为新农药创制。E-mail: xufangzhou521@163.com

(通信作者: 吴剑(1981—), 贵州毕节人, 博士, 教授, 主要从事新农药创制研究。E-mail: wujian66@gzu.edu.cn. http://www.cnki.net)

素。该反应过程中还会生成二乙基醚、二乙基三硫醚等副产物,严重影响二乙基二硫醚的纯度,同时也制约了下游产品乙蒜素等产品的生产。此外,制备乙蒜素过程中,如果处理不当,会排放大量的二氧化氮气体,也是乙蒜素生产过程中的潜在污染源。因此,如何直接合成高纯度的二乙基二硫醚及减少乙蒜素制备过程中的废气排放是工业上亟需解决的难题。

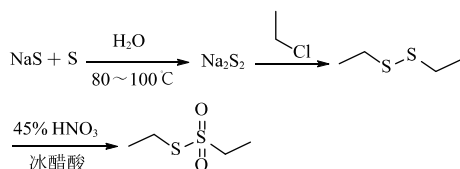


图1 传统乙蒜素合成方法

目前采用乙硫醇作为起始原料,在适当的催化作用下进行氧化是制备高纯度的二乙基二硫醚的常见方法。据报道,除了化学计量的氧化剂(如高锰酸盐^[5-6]、双氧水^[7]、金属氧化物^[8]外,还有许多催化剂(如 VOCl_3 ^[9]、卤素^[10-14]、 $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ ^[15]、 $\text{Ni}_2\text{FeO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ ^[16]和活性炭/空气^[17])等可用于硫醇的氧化。此外,有研究者报道使用曙红^[18]、 Bi_2WO_6 ^[19]、固定在氧化石墨烯上的酞菁铁(II)^[20]、酞菁钴^[21-23]等为催化剂,氧化硫醇的方法来制备二乙基二硫醚。然而,这些方法往往需要昂贵的试剂、操作步骤繁琐、催化剂合成难度较大。

为了克服以上缺点,笔者探讨了以乙硫醇为原料,以碘化钾(KI)为催化剂,双氧水为氧化剂,高效制备二乙基二硫醚的方法,并在此基础上制备了高纯度的乙蒜素,为乙蒜素的清洁合成提供一条新思路。合成路线图见图2。

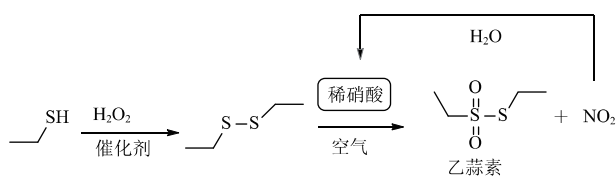


图2 乙蒜素合成路线图

1 实验部分

1.1 实验仪器

JOEL 500 MHz型核磁共振仪,日本电子株式会社;Agilent 1260气相色谱仪,美国安捷伦科技有限公司;N-1100旋转蒸发仪,东京理化器械株式会社;WFH-203B型三用紫外分析仪,上海精科实业有限公司。

1.2 实验试剂

主要试剂:乙硫醇、双氧水、碘化钾、硝酸、醋酸。本实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯。

1.3 实验操作

1.3.1 二乙基二硫醚的合成

将200.0 g(3.22 mol)乙硫醇和10.7 g(64.38 mmol)KI加入到500 mL的三口烧瓶中,室温搅拌,然后滴加30%的双氧水219 g(1.93 mol),滴加时间为3 h,滴加完毕后继续反应20 min,停止反应。加入硫代硫酸钠还原产生的碘单质(I_2),即脱色,静置,二乙基二硫醚在反应混合液上方,可分液得到二乙基二硫醚产品,待用。收率可达85%以上,纯度大于99%。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.68(q, $J=7.5$ Hz, 4H)、1.30(t, $J=7.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 33.0、14.6。

1.3.2 乙蒜素的合成

将上述制备的二乙基二硫醚300.0 g(2.45 mol)和冰醋酸17.7 g(294.5 mmol)加入到500 mL三口烧瓶中,加热搅拌,温度控制在50~60℃,之后滴加41%稀硝酸546.9 g(3.6 mol),滴加时间为8~9 h,滴加完硝酸继续反应时间为2 h,静止分层,收率大于82%。用外标法定量法测得乙蒜素产品纯度为98%。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 3.31(q, $J=7.4$ Hz, 2H)、3.13(q, $J=7.5$ Hz, 2H)、1.45(t, $J=7.4$ Hz, 3H)、1.41(t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 57.2、30.8、15.3、8.5。

2 结果与讨论

2.1 二乙基二硫醚合成的优化

2.1.1 催化剂及双氧水用量

以10%的双氧水为氧化剂,对催化剂及双氧水的用量进行了考察,结果见表1。

由表1可见,对于该反应, KI的用量在1%~20%都可以顺利进行,但当KI的用量过大,反应体系颜色会变深;而当降低KI用量,同时降低双氧水的用量,对二乙基二硫醚产品的纯度影响不大;当KI用量降低到1.5%时,在相同双氧水用量下(编号5~9),产品的纯度及收率降低较快。反应过程中发现,双氧水滴加时间是影响收率和纯度的重要因素。该反应是比较剧烈的放热反应,乙硫醇和二乙基二硫醚的沸点都较低,缓慢滴加氧化剂有助于收率的提升,随着双氧水滴加时间的延长(滴加完后反应20 min),二乙基二硫醚产品的收率是显著提升的,但当缩短滴加时间,尽管大幅度延长反应时间(编号

10~11)和增加KI的用量(编号11),得到的结果并不理想。通过气相色谱跟踪,还有大量乙硫醇没有反应完全,产品二乙基二硫醚的纯度也较低。综合

考虑,在10%的双氧水浓度下,KI用量为2% mol,双氧水为0.6倍当量时,通过滴加3 h后反应20 min,二乙基二乙醚的收率和纯度均较高。

表1 催化剂及双氧水用量筛选

编号	KI/(%)	双氧水用量/(g/mol)	收率/%	纯度/%	试验操作
1	20	32.9(1.2 mol)	88	97.0	滴加1 h后反应20 min
2	20	23.0(0.8 mol)	87	97.0	滴加1 h后反应20 min
3	10	23.0(0.8 mol)	88	97.0	滴加1 h后反应20 min
4	5	23.0(0.8 mol)	85	97.0	滴加2 h后反应20 min
5	4	16.4(0.6 mol)	85	98.9	滴加3 h后反应20 min
6	3	16.4(0.6 mol)	85	>99.0	滴加3 h后反应20 min
7	2.5	16.4(0.6 mol)	88	>99.0	滴加3 h后反应20 min
8	2	16.4(0.6 mol)	88	>99.0	滴加3 h后反应20 min
9	1.5	16.4(0.6 mol)	65~75*	89.0~91.0	滴加3 h后反应20 min
10	1	16.4(0.6 mol)	60~70*	90.0~93.4	滴加15 min后反应6 h
11	5	13.7(0.5 mol)	40	45.5	快速滴加完后反应6 h

注:表中乙硫醇的投料量均为5 g,双氧水的浓度均为10%,纯度为面积归一法的结果,*表示重复3次。

2.1.2 双氧水浓度的影响

在上述条件下,双氧水的浓度涉及到反应后期废水量的多少,如果采用30%的双氧水为氧化剂,要比采用10%的双氧水减少废水排放一半以上。因此,笔者对双氧水的浓度进行了考察(表2)。

表2 双氧水浓度的影响

编号	KI/(%)	双氧水浓度及用量/(%)	收率/%	纯度/%
1	2	10%(16.4 g)	85	97.0
2	2	20%(8.21 g)	85	99.0
3	2	30%(5.5 g)	85	99.3
4	1.5	30%(5.5 g)	80	97.6
5	1	30%(5.5 g)	60*	98.0

注:表中乙硫醇的投料量均为5 g,纯度为面积归一法的结果;*表示反应1 h。

由表2可见,在10%~30%双氧水的用量下,当催化剂用量为2%时,均可以得到较好的反应结果。当提高双氧水的浓度时,双氧水的浓度对于产品的收率影响不大,产品的收率和纯度均较高,而在30%的双氧水用量下,相应降低KI的用量,收率和纯度均有一定的影响(编号4~5),特别是将碘化钾的用量变为1% mol时,反应时间延长了,同时收率也降低较多。因此,综合考虑相关因素,在30%的双氧水浓度下,KI用量为2% mol、双氧水为0.6倍当量时,通过滴加3 h后反应20 min,二乙基二乙醚的收率和纯度均较高。

2.1.3 反应的放大

基于上述结果,笔者考察了小试反应放大的情况(表3),将反应分别放大10倍(编号1~3)、20倍

(编号4)和40倍(编号5~6)。结果见表3。

由表3可见,小试优化的条件稳定,二乙基二硫醚的收率均在85%以上,纯度均在99%以上。

表3 反应的放大实验结果

编号	乙硫醇/g	KI/g	双氧水/(%)	产率/%	纯度/%
1	50	2.67	30%(54 g)	90	>99.6
2	50	2.67	30%(54 g)	>85	99.1
3	50	2.67	30%(54 g)	>85	99.9
4	100	5.34	30%(108 g)	>85	99.2~99.7*
5	200	10.6	30%(200 g)	>85	99.8
6	200	10.6	30%(200 g)	>85	99.4

注:表中纯度为面积归一法的结果;*表示重复3次。

2.1.4 反应的后处理

对于该反应,反应过程中会出现大量的 I_2 ,反应结束时, I_2 会被萃取到二乙基二硫醚层中,使得体系呈现褐色。为了降低 I_2 的生成量,一方面降低KI用量,另一方面可以加入硫代硫酸钠,将 I_2 还原为 I^- ,从而除去其中的 I_2 ,除色的效果如图3所示。经测试,在200 g级别的反应中,当反应结束时,需要加入3 g硫代硫酸钠,即可将其中颜色去除。

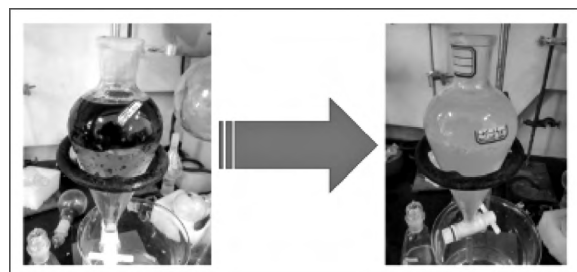


图3 二乙基二硫醚除去杂质效果图

2.2 乙蒜素的制备

在上述制备二乙基二硫醚的基础上,采用41%的硝酸为氧化剂,冰醋酸为催化剂(投料比为 $M_{\text{二乙基二硫醚}}:M_{\text{硝酸}}:M_{\text{冰醋酸}}=1:1.45:0.12$),可制备得到的乙蒜素,其收率为85%,纯度大于98%(200 g级别)。在该过程中,会产生大量的红棕色的二氧化氮,可将其用水吸收制备成稀硝酸。进一步回收使用,可减少废气的排放。

3 结论

笔者采用乙酸醇为原料,采用双氧水/碘化钾体系,催化氧化得到高收率的二乙基二硫醚,并在此基础上采用硝酸/醋酸体系合成乙蒜素。本工艺具有操作简单、试剂便宜、反应时间短、催化剂使用少、后处理简单、废弃物少等优点,可实现大规模的应用,为乙蒜素的清洁合成提供一条新途径。

参考文献

- [1] 王贤春. 多用途农药乙蒜素焦油复合乳油: CN, 1709063[P]. 2005-12-01.
- [2] 曹涤环. 广谱高效杀菌剂: 乙蒜素[J]. 农村百事通, 2014, 1: 47-48.
- [3] 刘杰. 浅谈80%乙蒜素应用技术[J]. 农药市场信息, 2009, 12: 40.
- [4] 吴莉, 张世琰. 韭叶中农药活性成分类似物的合成[J]. 武汉化工学院学报, 2003, 25(3): 5-8.
- [5] NOURELDIN N A, CALDWELL M, HENDRY J, et al. Heterogeneous permanganate oxidation of thiols[J]. Synthesis, 1998, 11(11): 1587-1589.
- [6] FIROUZABADI H, NADERI M, SARDARIAN A, et al. The facile oxidation of thiols to disulfides with Bis(2,2'-Bipyridyl) Copper(II) permanganate[J]. Synthetic Communications, 1983, 13(7): 611-615.
- [7] KRIVOBORODOV E G, ZANIN A A, NOVIKOVA E P, et al. Oxidation of diethyl disulfide with atmospheric oxygen in the presence of 1,3-dimethylimidazolium dimethyl phosphate[J]. Russian Chemical Bulletin, 2020, 69(5): 986-989.
- [8] WALLACE T J. Reactions of thiols with metals. i. low-temperature oxidation by metal oxides[J]. Journal of Organic Chemistry, 1966, 31(4): 1217-1221.
- [9] KIRIHARA M, OKUBO K, UCHIYAMA T, et al. Aerobic oxidation of thiols to disulfides catalyzed by trichlorooxyvanadium[J]. Chemical Pharmaceutical Bulletin, 2004, 52(5): 625-627.
- [10] ALI M H, MCDERMOTT M. Oxidation of thiols to disulfides with molecular bromine on hydrated silica gel support[J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43(35): 6271-6273.
- [11] WU X, RIEKE R D, ZHU L. Preparation of disulfides by the oxidation of thiols using bromine[J]. Cheminform, 1996, 26(1): 191-196.
- [12] DRABOWICZ J, MIKOLAJCZYK M. A Simple procedure for the oxidation of thiols to disulfides by means of bromine/aqueous potassium hydrogen carbonate in a two-phase system[J]. Chemischer Informationsdienst, 1980, 11(16): 32-34.
- [13] DE LEEUW D L, MUSKER W K, DOI J T. Kinetics and mechanism of the oxidation of n-dodecanethiol and pyridine-substituted ethanethiols by iodine molecule in acetonitrile[J]. Journal of Organic Chemistry, 1982, 47(25): 4860-4864.
- [14] CHRISTENSEN L W, HEACOCK D J. A new reagent for the conversion of thiols to disulfides[J]. Chemischer Informationsdienst, 1978, 9(18): 50-51.
- [15] LENARDO E J, LARA R G, SILVA M, et al. Clean and fast oxidative transformation of thiols to disulfides under solvent-free conditions[J]. Tetrahedron Letters, 2007, 48(43): 7668-7670.
- [16] KULKARNI A M, DESAI U V, PANDIT K S, et al. Nickel ferrite nanoparticles-hydrogen peroxide: a green catalyst-oxidant combination in chemoselective oxidation of thiols to disulfides and sulfides to sulfoxides[J]. RSC Advances, 2014, 4(69): 36702-36707.
- [17] HAYASHI M, OKUNAGA K I, NISHIDA S, et al. Oxidative transformation of thiols to disulfides promoted by activated carbon-air system[J]. Tetrahedron Letters, 2010, 51(51): 6734-6736.
- [18] TALLA A, DRIESSEN B, STRAATHOF N J W, et al. Metal-free photocatalytic aerobic oxidation of thiols to disulfides in batch and continuous-flow[J]. Advanced Synthesis and Catalysis, 2015, 357(10): 2180-2186.
- [19] BHOI Y P, ROUT D P, MISHRA B G. Photocatalytic chemoselective aerobic oxidation of thiols to disulfides catalyzed by combustion synthesized bismuth tungstate nanoparticles in aqueous media[J]. Journal of Cluster Science, 2016, 27(1): 267-284.
- [20] KUMAR P, SINGH G, TRIPATHI D, et al. Visible light driven photocatalytic oxidation of thiols to disulfides using iron phthalocyanine immobilized on graphene oxide as a catalyst under alkali free conditions[J]. RSC Advances, 2014, 4(92): 50331-50337.
- [21] MENINI L, MARCIO C P, ANDRE C F, et al. Cobalt-iron magnetic composites as heterogeneous catalysts for the aerobic oxidation of thiols under alkali free conditions[J]. Applied Catalysis A General, 2011, 392(1-2): 151-157.
- [22] CHAUHAN S M S, KUMAR A, SRINIVAS K A. Oxidation of thiols with molecular oxygen catalyzed by cobalt(II) phthalocyanines in ionic liquid[J]. Chemical Communications, 2004, 35(3): 2348-2349.
- [23] CHAUHAN D K, PATNAM P L, GANGULY S K, et al. A two in one approach: renewable support and enhanced catalysis for sweetening using chicken feather bound cobalt (II) phthalocyanine under alkali free environment[J]. Rsc Advances, 2016, 6(57): 51983-51988.

(责任编辑:高蕾)