



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109053586 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201811058689.8

(22)申请日 2018.09.11

(71)申请人 安徽东至广信农化有限公司

地址 247200 安徽省池州市东至经济开发
区

(72)发明人 陈永贵 黄中桂 蔡小林 袁晓林
杨镭 王先武 罗立忠 袁树林
章子虎 张俊 丁锐

(74)专利代理机构 合肥鼎途知识产权代理事务
所(普通合伙) 34122

代理人 叶丹

(51)Int.Cl.

C07D 235/32(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种多菌灵的生产方法

(57)摘要

本发明提出一种多菌灵的合成方法,通过从所合成原料的纯度入手,解决多菌灵产品中DAP、HAP的含量问题。具体采用Pd-Ni双金属负载的氧化石墨烯(简称Pd-Ni/GO)合成邻苯二胺,降低还原步骤产生的DAP或HAP的产生,提高了产品的纯度,具有广泛的工业应用前景。

1. 一种多菌灵的生产方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 邻硝基苯胺在催化剂、氢气下还原制备邻苯二胺;

在釜式反应器中加入溶剂甲醇与原料邻硝基苯胺,邻硝基苯胺(质量)与甲醇(体积)比为0.1-0.3kg/L,反应釜内壁具有聚四氟乙烯涂层,搅拌桨具有聚四氟乙烯涂层;

溶解后,加入催化剂;催化剂用量为邻硝基苯胺质量的0.05-2%;催化剂为Pd-Ni双金属负载的氧化石墨烯

氮气吹扫釜内空气;然后通入氢气,先吹扫氮气后密闭,氢气压力为0.5-3MPa,反应温度为60-120℃,反应时间为2-5h;反应完成后,过滤,回收催化剂;母液进行真空蒸馏出溶剂,然后蒸馏出邻苯二胺;

(2) 反应釜(同样具有聚四氟乙烯内衬和聚四氟乙烯涂层的搅拌桨)中加入氰氨基甲酸酯、邻苯二胺,摩尔比氰氨基甲酸酯:邻苯二胺=1-1.5:1;

室温下程序升温至50-60℃开始加浓盐酸(即36%盐酸,约12mol/L),直至反应升至90-110℃,停止升温,保温反应0.5-1h;

升温速率2℃/min;盐酸用量为摩尔比盐酸:邻苯二胺=2-3:1;

进行抽滤、热水洗涤、真空干燥后处理操作即可得到多菌灵。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:原料邻硝基苯胺的DAP+HAP含量 $\leq 0.5\text{mg/Kg}$,优选 $\leq 0.3\text{mg/Kg}$,更优选 $\leq 0.2\text{mg/Kg}$,更优选 $\leq 0.1\text{mg/Kg}$,最优选 0mg/Kg (无法检测到)。

3. 根据权利要求2所述的方法,当原料邻硝基苯胺的含有DAP+HAP时候,多菌灵后处理为抽滤、热水洗涤,然后加入5%甲醛溶液40℃搅拌20min打浆后抽滤并热水洗涤,重复操作三次后进行60℃真空干燥。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:典型催化剂制备方法为:50ml去离子水,0.5ml的0.02mol/L的PdCl₂,0.5ml的0.02mol/L的NiCl₂,0.8g氧化石墨烯,混合充分溶解后,室温160W超声30min后,滴加2ml水合肼,继续160W、60℃超声1h,离心,去离子水洗涤3次后,离心分离,真空干燥;调整各组分用量可得到需要量的催化剂。

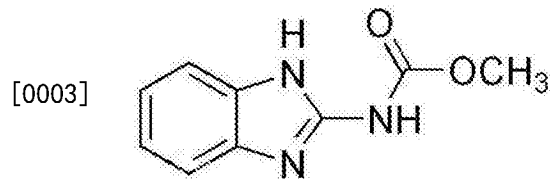
一种多菌灵的生产方法

技术领域

[0001] 本发明涉及多菌灵合成工艺领域,尤其涉及一种多菌灵的生产方法,属于有机合成领域。

背景技术

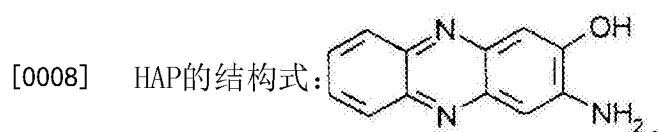
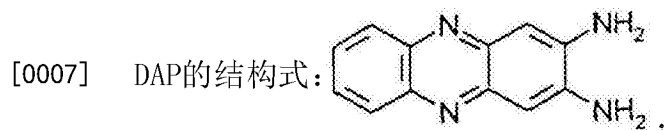
[0002] 多菌灵,又称棉萎灵、卡菌丹、霉斑敌、苯并咪唑44号,英文名称Carbendazim,化学名为N-(2-苯并咪唑基)-氨基甲酸甲酯,CAS号:10605-21-7。



[0004] 多菌灵原是1967年美国杜邦公司开发杀菌剂苯菌灵的中间体,1969年美国G.P. 克莱蒙斯、C.A. 彼德森和J.J. 西姆斯等分别报道了多菌灵的杀菌性质,1970年中国沈阳化工研究院张少铭等也独立发现了它的杀菌性质。80年代,多菌灵在中国已发展成产量最大的内吸杀菌剂品种。

[0005] 根据相关资料的总结,多菌灵是一种高效低毒内吸性广谱杀菌剂,属苯并咪唑类化合物,化学性质稳定,有内吸治疗和保护作用。对人畜低毒,大鼠口服急性LD₅₀>2000mg/kg,对鱼类毒性也较低。对子囊菌亚门、担子菌亚门和半知菌亚门的许多病害有防治作用。种子处理,叶面喷洒和土壤处理可防治水稻、棉花、蔬菜、果树和麦类的多种病害,如麦类黑穗病、赤霉病,苹果轮纹病、果树黑星病、山芋黑斑病、麦类黑穗病、炭疽病,葡萄褐斑病、炭疽病、灰霉病、油菜菌核病、棉花苗期病害、蔬菜灰霉病、蔬菜白粉病、疫病、菌核病、灰霉病等。防治麦类赤霉病、条锈病、白粉病时,可与粉锈宁混合使用,效果更好。但对真菌中的卵菌、子囊菌中的孔出孢子属和环痕孢子属如交链孢菌及植物病原细菌所致病害无效或只有微弱毒力。它对真菌孢子萌芽的抑制能力很小,主要是阻止菌丝的生长。对菌体细胞的作用类似秋水仙素,能与细胞核中微管蛋白的亚基结合成复合体,从而阻碍纺锤丝的正常形成,抑制细胞有丝分裂。可以看出,多菌灵成为从研发至今备受好评且应用极广正是因其广谱高效、低毒,基本上具备了完美农药的所有特征。

[0006] 多菌灵的生产,最重要的是产品质量,尤其是其中DAP(2,3-二氨基吩嗪)及HAP(3-氨基-2-羟基吩嗪)的含量。



[0009] 目前已经公开的方案聚焦于如何从低纯度多菌灵(DAP、HAP杂质含量高)的产品中

除去DAP、HAP,例如CN1202889公开在酸性介质中使用重氮化试剂处理不纯的多菌灵以达到提高纯度、色度等效果;其中重氮化试剂为亚硝酸盐及其水溶液或亚硝酸酐硫酸及其溶液,重氮化之后使用碱中和溶液pH至中性,抽滤产品,收率可以达到理论值的99.8%,纯度可以达到99.8%,DAP、HAP的杂质含量最低可以控制到1ppm。CN104961685在多菌灵合成的最后步骤完成后加入甲醛类物质(多聚甲醛)以除去产物体系中的杂质,通过DAP与添加剂进行络合并脱出,以降低DAP的含量至2ppm以下。CN107188854通过在邻苯二胺与氰胺基甲酸甲酯反应时候加入保护剂来解决杂质含量以及产品纯度的问题,其中保护剂为聚乙烯12.35%、山苍子油15.23%、黄柏提取液5.67%、氧化镍2.32%、消泡剂1.25%,所述消泡剂选自二甲基硅油、磷酸三丁酯、磷酸二辛酯、磷酸二异辛酯中的一种或几种;并称生产工艺中严格控制反应当中的温度和PH,同时加入有保护剂,使得该发明生产的多菌灵含量达到99%以上,其中DAP、HAP \leq 2.5ppm。

[0010] 上述现有技术中,针对产品中出现的DAP、HAP进行事后补救,虽然取得相应的结果,但是可以看到无论是重氮盐的使用还是络合剂、保护剂的使用,带来的问题上,重氮盐、络合剂、保护剂本身带来成本的提高,其次它们溶解在体系内给产品的分离带来了更高的难度,再其次,废液的处理更加麻烦,不仅提高了企业成本,给环境也造成进一步的压力。

[0011] 有文献【“减少农药多菌灵中酚嗪类杂质的技术研究”(徐新,现代农药,第2卷第4期,第8-9页)】报道,酚嗪类杂质2,3-二氨基酚嗪和2-氨基-3-羟基酚嗪(简称DAP和HAP),它们是强烈的致畸致癌物质,因此,国际上严格控制多菌灵中DAP+HAP \leq 3.5mg/kg。作者认为从多菌灵合成工艺可以看出,在生产合成时,是不可能发生副反应而产生DAP和HAP的,因此,排除合成反应中生成酚嗪类杂质的可能性(针对该观点,申请人执保留意见)。作者提出合成多菌灵的中间体有可能带入形成DAP和HAP杂质的前体主要是邻硝基氯化苯,为纯苯中带入形成DAP和HAP的前道化合物在高压高温的氨化、碱性化水解条件下生成DAP与HAP。因此应严格控制上述原料生产的邻苯二胺的DAP和HAP杂质,尽可能少的进入下一道工序。经严格认真检测,只测得邻苯二胺中含有DAP和HAP,其他中间体化合物均没检测到,因此可以认定,在生产邻苯二胺时纯苯中含有嗪环化合物,经氯化后变成氯嗪化合物,再经硝化、胺化水解、还原工艺,最终产生DAP和HAP有毒有害物质,其含量一般在1200~2500mg/kg)。作者提出三种途径提高产品质量:①使用石油苯后可使邻苯二胺中的DAP与HAP \leq 500mg/kg,②在邻苯二胺生产时,减少酚嗪的产生,提高氨的浓度,使邻硝基氯化苯氨解时有效克服酚类的形成,同时降低氨化反应温度,使水解成酚的可能性降低,③对邻苯二胺进行添加络合剂精馏(但是并没有公开络合剂具体为何物)。

[0012] 对上述文献,给出另一条解决DAP、HAP含量的思路,从源头解决DAP、HAP的含量,很显然作者并没有给出非常详细的解决方案,而且部分观点并未得到证实或者可视为一家之言,这类文献对于工业生产并没有什么借鉴意义。

发明内容

[0013] 为了解决多菌灵的生产 and 纯度问题,本发明提出一种多菌灵的合成方法,通过从所合成原料的纯度入手,解决多菌灵产品中DAP、HAP的含量问题。

[0014] 本发明所提供的方案包括如下步骤:

[0015] (1) 邻硝基苯胺在催化剂、氢气下还原制备邻苯二胺;

[0016] 在釜式反应器中加入溶剂甲醇与原料邻硝基苯胺,邻硝基苯胺(质量)与甲醇(体积)比为0.1-0.3kg/L,反应釜内壁具有聚四氟乙烯涂层,搅拌桨具有聚四氟乙烯涂层;反应釜容积可根据生产规模选择不同规格,如300L、500L、1000L等;

[0017] 所使用原料邻硝基苯胺的DAP+HAP含量 $\leq 0.5\text{mg/Kg}$,优选 $\leq 0.3\text{mg/Kg}$,更优选 $\leq 0.2\text{mg/Kg}$,更优选 $\leq 0.1\text{mg/Kg}$,最优选 0mg/Kg (无法检测到);所属特定纯度邻硝基苯胺可以通过商购,也可以通过加入多聚甲醛进行精馏提纯;

[0018] 由于邻苯二胺合成反应过程中,Fe是导致合成DAP、HAP副产物的关键因素,因此,将反应釜内壁、搅拌桨涂覆聚四氟乙烯涂层尤为重要;

[0019] 溶解后,加入催化剂;催化剂用量为邻硝基苯胺质量的0.05-2%;催化剂为Pd-Ni双金属负载的氧化石墨烯(简称Pd-Ni/GO);

[0020] 氮气吹扫釜内空气;然后通入氢气,先吹扫氮气后密闭,氢气压力为0.5-3MPa,反应温度为60-120 $^{\circ}\text{C}$,反应时间为直至氢气压力不明显减少,通常为2-5h即可实现该过程;

[0021] 氢气压力优选0.5-2MPa,0.5-1.5MPa,0.5-1MPa,0.6MPa,0.8MPa;

[0022] 反应温度优选60-120 $^{\circ}\text{C}$,80-120 $^{\circ}\text{C}$,80-100 $^{\circ}\text{C}$;

[0023] 反应时间优选2-4h,2-3h,2h;

[0024] 反应完成后,过滤,回收催化剂;

[0025] 母液进行真空蒸馏出溶剂,然后蒸馏出邻苯二胺;

[0026] 典型催化剂制备方法为:50ml去离子水,0.5ml的0.02mol/L的PdCl₂,0.5ml的0.02mol/L的NiCl₂,0.8g氧化石墨烯,混合充分溶解后,室温160W超声30min后,滴加2ml水合肼,继续160W、60 $^{\circ}\text{C}$ 超声1h,离心,去离子水洗涤3次后,离心分离,真空干燥;调整各组分用量可得到需要量的催化剂;本发明基于该最优催化剂合成方案,催化剂制备方法基本稳定,不进行条件或比例的变化,仅按照比例放大、缩小规模。

[0027] (2)反应釜(同样具有聚四氟乙烯内衬)中加入氰氨基甲酸酯、邻苯二胺,摩尔比氰氨基甲酸酯:邻苯二胺=1-1.5:1;

[0028] 室温下程序升温至50-60 $^{\circ}\text{C}$ 开始加浓盐酸(即36%盐酸,约12mol/L),直至反应升至90-110 $^{\circ}\text{C}$,停止升温,保温反应0.5-1h;

[0029] 升温速率2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$;盐酸用量为摩尔比盐酸:邻苯二胺=2-3:1;

[0030] 进行常规的过滤、洗涤、干燥等后处理操作即可得到多菌灵。

[0031] 本发明多菌灵HPLC纯度达到 $\geq 99.8\%$,DAP+HAP $\leq 1\text{mg/Kg}$,甚至达到不可检测。

[0032] 本发明能够达到的有益效果是:通过对于合成过程改进,有效控制产品中DAP、HAP的含量,从而避免对产品进行精馏或后期除杂的额外过程,在合成过程中采用的催化剂高效可循环,基本不产生DAP、HAP等杂质。

具体实施方式

[0033] 实施例1

[0034] 在具有聚四氟乙烯内衬的釜式反应器中加入300L甲醇,45kg邻硝基苯胺(其中DAP+HAP含量不可检测,即低于HPLC检测限,视为0);溶解后加入335g催化剂Pd-Ni/GO;

[0035] 氮气吹扫空气后,氢气吹扫氮气,密封反应釜,通入氢气使釜内压力为0.8MPa;升温110 $^{\circ}\text{C}$,反应3.5h,氢气压力无明显继续的变化,完成反应;

[0036] 抽滤,回收催化剂,母液进行真空蒸馏,低温段回收溶剂,高温段收集到34.6kg邻苯二胺,HPLC纯度99.90%;

[0037] 将上述所得邻苯二胺与38.5kg氰氨基甲酸酯加入具有聚四氟乙烯内衬的反应釜内,室温下程序升温至50℃开始加55L浓盐酸,升温速率2℃/min;温度升至110℃,保温反应1h,产生大量固体,反应完成;抽滤,热水洗涤滤饼,60℃真空干燥,得到多菌灵含量99.90%,收率96.8%以邻苯二胺计,产品中DAP+HAP \leq 0.86mg/Kg。

[0038] 实施例2

[0039] 低纯度邻硝基苯原料:

[0040] 在具有聚四氟乙烯内衬的釜式反应器中加入300L甲醇,45kg邻硝基苯胺(其中DAP+HAP含量3mg/kg);溶解后加入335g催化剂Pd-Ni/GO;

[0041] 氮气吹扫空气后,氢气吹扫氮气,密封反应釜,通入氢气使釜内压力为0.8MPa;升温110℃,反应3.5h,氢气压力无明显继续的变化,完成反应;

[0042] 抽滤,回收催化剂,母液进行真空蒸馏,低温段回收溶剂,高温段收集到35.2kg邻苯二胺,HPLC纯度99.6%;

[0043] 将上述所得邻苯二胺与40kg氰氨基甲酸酯加入具有聚四氟乙烯内衬的反应釜内,室温下程序升温至60℃开始加51L浓盐酸,升温速率2℃/min;温度升至100℃,保温反应1h,产生大量固体,反应完成;抽滤,热水洗涤滤饼;进一步用5%甲醛溶液40℃进行搅拌打浆,20min后抽滤,重复此操作三次,滤饼用热水洗涤,60℃真空干燥,得到多菌灵含量99.88%,收率95.3%以邻苯二胺计,产品中DAP+HAP \leq 0.7mg/Kg。

[0044] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,对于本领域的普通技术人员而言,可以理解在不脱离本发明的原理和精神的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由所附权利要求及其等同物限定。