

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 101539

Patent dodatkowy
do patentu _____

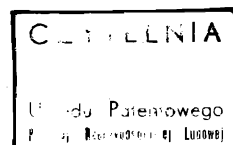
Zgłoszono: 25.07.75 (P. 194286)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.77

Opis patentowy opublikowano: 20.04.1979

Int. Cl.². C07C 103/30
//A01N 9/20



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company,
Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych w pierścieniu N-(2,2-dwufluoroalkanoilo)-o-fenilenodwuamin

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych w pierścieniu N-(2,2-dwufluoroalkanoilo)-o-fenilenodwuamin. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne jako środki chwastobójcze, owadobójcze oraz środki przeciw pajęczakom.

Zwalczanie pasożytów zwierząt jest jednym z nastarszych i najpoważniejszych problemów w przemysłowej hodowli zwierząt. Wiele gatunków pasożytów szkodzi wrzeczywistości wszystkim gatunkom zwierząt. Większości zwierząt szkodzą wolnofruwające pasożyty, takie jak muchy, pasożyty zewnętrzne takie jak wszy i roztocze, pasożyty drążące, takie jak larwy gzów i czerwie oraz mikroskopijne pasożyty wewnętrzne, takie jak ziarniaki, jak również większe endoparazyty, takie jak robaki. Zwalczanie pasożytów nawet w przypadku pojedynczych gatunków zwierząt jest więc złożonym i rozgałęzionym problemem.

Szczególnie szkodliwe są owady i roztocze pasożytnicze, które zżerają żywe tkanki zwierząt. Do tej grupy należą pasożyty wszystkich zwierząt hodowlanych, a w tym zwierząt przeżuwających i jednożłądkowych oraz drobiu, jak również takich zwierząt jak psy.

Próbowano wielu metod zwalczania takich pasożytów. Cochliomyia hominivora praktycznie usunięto na Florydzie przez wypuszczenie wielkiej liczby sterylnych samców much stajennych. Tę metodę można oczywiście stosować tylko na łatwo izolowanych obszarach. Wolno-fruwające owady zwalcza się zazwyczaj typowymi metodami, takimi jak użycie dyspergowanych w powietrzu i stykających się z owadami insektycydów oraz zastawianie pułapek na muchy. Pasożyty skóry, zwalcza się zazwyczaj przez zanurzanie, zamoczenie lub natryskiwanie zwierząt odpowiednim środkiem pasożyto-bójczym.

Pewien postęp osiągnięto w zakresie systemowego zwalczania niektórych pasożytów, a zwłaszcza tych, które wwiercają się lub przemieszczają się przez zwierzę. Systemowe zwalczanie pasożytów zwierzęcych osiąga się przez absorbowanie środka pasożyto-bójczego w strumieniu krwi lub innych tkankach zwierzęcia. Pasożyty, które jedzą lub stykają się z tkanką zawierającą środek pasożyto-bójczy giną z uwagi na spożycie lub zetknięcie się z tym środkiem. Odkryto niewiele insektycydów i środków roztobójczych typu fosforanowego, fosforamido-wego, fosforotionianowego, które są wystarczająco nietoksyczne do systemowego zastosowania u zwierząt.

Rumanowski w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych nr 3557211 opisał N,N-bis(acetylo)-o-fenylenuodwuaminy użyteczne do zwalczania roślin, owadów i grzybów.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków stanowiących skuteczne systemowe środki przeciw pasożytom.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe, w podstawionych w pierścieniu N-(2,2-dwufluoroalkanoilo)-o-fenylenuodwuaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R^o oznacza grupę 2,2-dwufluoroalkanoilową o wzorze $-C(=O)CF_2-Y$, w którym Y oznacza atom wodoru chloru, fluoru, grupę dwufluorometylową, nadfluoroalkilową o 1–6 atomach węgla lub grupę o wzorze 2, w którym każdy z symboli Z niezależnie oznacza atom wodoru lub chlorowca oraz n oznacza liczbę 0 lub 1, R^1 oznacza atom wodoru, grupę o ogólnym wzorze $-C(=O)O-Y^1$ w którym Y^1 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę fenyłową, grupę benzoilową, furoilową, naftoilową lub podstawioną grupę benzoilową o wzorze 3, w którym każdy z symboli Z' niezależnie oznacza atom chlorowca lub grupę nitrową, Z'' oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub alkoksylową o 1–4 atomach węgla, p, q oznacza liczbę 0, 1 lub 2, q oznacza liczbę 0 lub 1 oraz suma p i q wynosi 1–3, każdy z symboli R^3 niezależnie oznacza atom chlorowca, R^4 oznacza grupę nitrową, m oznacza liczbę 0–4, n oznacza liczbę 0 lub 1 a suma m i n jest liczbą całkowitą 1–4, przy czym w przypadku gdy R^1 oznacza atom wodoru, pozycja orto w pierścieniu w stosunku do grupy $-NH-R^1$ jest podstawiona jednym z podstawników R^3 lub R^4 .

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 4, w którym R^3 , R^4 , R^1 m i n mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze środkiem acylującym o wzorze $HOC(=O)CF_2-Y$, w którym Y ma wyżej podane znaczenie lub z jego aktywną pochodną.

Związki o wzorze 1, otrzymuje się przez wprowadzenie charakterystycznej grupy 2,2-dwufluoroalkanoilowej do odpowiadającej wyjściowej dwuaminy. Grupę tę można wprowadzić dowolną z wielu reakcji acylowania przy użyciu jednego z kilku typów środków acylujących o wzorze $HOC(=O)CF_2-Y$ w którym Y ma powyżej podane znaczenie, lub ich aktywnych pochodnych. Charakter środka acylującego nie ma istotnego znaczenia przy czym odpowiednimi środkami acylującymi są halogenki 2,2-dwufluoroalkanoliu o wzorze chlorowiec $-C(=O)CF_2-Y$ oraz bezwodniki kwasu 2,2-dwufluoroalkanokarboksylowego o wzorze $O-[C(=O)CF_2-Y]_2$, w których Y ma wyżej podane znaczenie. W reakcji acylowania stosuje się różne dwuaminy jako substancje wyjściowe.

W przypadku związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, jako wyjściową dwuaminę stosuje się związek o wzorze 5, i wprowadza się jedną grupę acylową (R^1 nadal oznacza atom wodoru) lub dwie identyczne grupy acylowe (R^o oznacza grupę o wzorze $-C(=O)CF_2-Y$).

Jeśli jednak R^1 oznacza inną grupę niż atom wodoru to odpowiednią wyjściową dwuaminą jest związek posiadający już podstawnik R^1 o wzorze 4, w którym symbole mają wyżej podane znaczenie i do którego wprowadza się grupę R^o na drodze acylowania.

Choć opisane tu metody syntezy są dogodne i korzystne można też stosować inne sposoby. Jeśli na przykład grupa R^1 oznacza grupę acylową, grupę tę wprowadza się w pewnych przypadkach łatwiej już po wprowadzeniu grupy R^o . Z uwagi jednak na aktywujący wpływ na acylowanie atomów fluoru w pozycji alfa korzystnie jest zazwyczaj, aby grupy inne niż grupa 2,2-dwufluoroalkanoilową były już obecne w otrzymywanym związku.

Otrzymywanie amidów przez acylowanie odpowiednich amin przy użyciu różnych środków acylujących jest dobrze znane. Opisane tu reakcje przeprowadza się znanymi metodami postępowania. I tak, jeśli środkiem acylującym jest bezwodnik, to reakcję przeprowadza się dogodnie w temperaturze pokojowej, w rozpuszczalniku, którym z wyjątkiem przypadków gdy R^1 w amidzie oznacza atom wodoru, może być nadmiar bezwodnika. Jeśli jako środek acylujący stosuje się halogenek acylu to reakcję trzeba przeprowadzić w obecności akceptora chlorowcowodoru i korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika, przy czym mieszaninę reakcyjną korzystnie oziębia się do temperatury 0–10°C. W przypadku użycia każdego ze środków acylujących produkt wydziela się znanymi metodami i ewentualnie oczyszcza również w znany sposób.

W celu ujednolicenia nazewnictwa substancje wyjściowe i produkty określa się tu, jeśli to możliwe jako o-fenylenuodwuaminy. Zgodnie z przyjętą powszechnie nomenklaturą, różne podstawione pozycje określa się tak, jak to przedstawia wzór 6, w którym każdy atom azotu jest podstawiony grupą alkanoilową lub innym podstawnikiem (R^o , R^1) a numery pozycji pierścienia oznacza się liczbami oznaczonymi w celu odróżnienia ich od numerów pozycji przy podstawnikach R^o lub R^1 .

W podanej definicji związków o wzorze 1, jak również w całym opisie termin „chlorowiec” użyty samodzielnie lub w określeniu złożonym na przykład, „chlorowcowana grupa alkanoilowa” oznacza jedynie atom bromu, chloru, fluoru lub jodu.

Podstawową i odmienną cechą związków o wzorze 1 jest rodnik 2,2-dwufluoroalkanoilowy (R°).

Przykładami takich rodników są następujące grupy:

dwufluoroacetylowa,	2,2-dwufluoropropionylowa,
trójfluoroacetylowa,	2,2-dwufluorobutyrylowa,
dwufluorochloroacetylowa,	2,2-dwufluoro-3-bromopropionylowa,
pięćfluoropropionylowa,	2,2-dwufluoro-3-chloropropionylowa,
sześćfluorobutyrylowa,	2,2-dwufluoro-3,4-dwuchlorobutyrylowa,
dziwięćfluorowalerylowa,	2,2-dwufluoro-4-bromobutyrylowa,
2,2,3,3-czterofluoropropionylowa,	2,2,3-trójfluoropropionylowa,
undekafluoroheksanoilowa,	2,2,3-trójfluorobutyrylowa,
tridekafluoroheptanoilowa,	2,2,3,4-czterofluorobutyrylowa,
pentadekafluorooktanoilowa,	2,2-dwufluoro-3-bromo-4-chlorobutyrylowa.

Korzystnymi podstawnikami R° są takie grupy jak:

trójfluoroacetylowa, dwufluoroacetylowa, dwufluorochloroacetylowa
i 2,2,3,4-czterofluoropropionylowa.

Związki wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku otrzymuje się znanymi metodami, a niektóre z nich są dostępne w handlu. Związki wyjściowe o wzorze 5, otrzymuje się w wielu etapach syntezy niezbędnych do wprowadzenia żądanych grup. Jedną lub obie grupy NH_2 wprowadza się najdogodniej na drodze wymiany atomu chlorowca.

Grupę lub grupy aminowe można również wprowadzać przez nitrowanie, a następnie redukcję. Te różne etapy syntezy przeprowadza się najlepiej przy użyciu substancji wyjściowych, które posiadają już odpowiednie grupy R^3 i R^4 . Jednakże w pewnych przypadkach korzystne jest, aby podstawniki te na przykład grupę nitrową lub atom chlorowca, wprowadzić jednocześnie z wprowadzeniem grup aminowych.

Itak, na przykład jeśli stosuje się czteropodstawioną dwuaminę to odpowiednią czteropodstawioną pochodną benzenu nitruje się w każdej z pozostałych pozycji orto, a następnie grupy nitrowe redukuje się.

Związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę inną niż atom wodoru otrzymuje się z dwuamin zawierających już grupę R^1 . Te wyjściowe związki otrzymuje się z odpowiednich, opisanych powyżej dwuamin na drodze reakcji z odpowiednim halogenkiem acylu lub w przypadku gdy R^1 oznacza grupę $-C(=O)O-Y'$ w reakcji z chlorowcomrówczanem odpowiedniego niższego alkilu lub fenylu. Ewentualnie te związki wyjściowe można otrzymać z o-nitroanilino o wzorze 7, na drodze acylowania i późniejszej redukcji. Obydwie metody są znane.

Związki o wzorze 1 znajdują zastosowanie jako środki chwastobójcze, owadobójcze, oraz środki przeciw pajęczakom.

Podane przykłady ilustrują syntezę związków o wzorze 1.

Przykład I. 2,0 g 3,4,5,6-czterochloro-o-fenilenodwuaminy rozpuszcza się w 50 ml benzenu i 0,8 ml trójetiloaminy oraz dodaje się 1,84 g roztworu bezwodnika kwasu trójfluorooctowego.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 16 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym zatęża się ją przez odparowanie do objętości 20 ml. Produkt odsącza się i rekrytalizuje z chloroformu. Otrzymuje się N^1 -trójfluoroacetylo-3',4',5',6'-czterochloro-o-fenilenodwuaminę o temperaturze topnienia 245–247°C.

Przykład II. Postępując podobnie jak wyżej opisano i stosując analogiczne związki wyjściowe otrzymuje się inne pochodne o wzorze 1: N^1 -trójfluoroacetylo- N^2 -p-toluilo-5',6'-dwuchloro-o-fenilenodwuaminę wytwarza się na drodze reakcji chlorku trójfluoroacetylenu z N^2 -p-toluilo-5,6-dwuchloro-o-fenilenodwuaminą.

N^1 -trójfluoroacetylo-3'-nitro-5'-chloro-o-fenilenodwuaminę o temperaturze topnienia 184–186°C wytwarza się na drodze reakcji bezwodnika trójfluorooctowego z 3-nitro-5-chloro-o-fenilenodwuaminą.

N^1 -trójfluoroacetylo- N^2 -(metoksykarbonylo)-5',6'-dwufluoro-o-fenilenodwuaminę wytwarza się na drodze reakcji bezwodnika trójfluorooctowego z N^2 -(metoksykarbonylo)-5,6-dwufluoro-o-fenilenodwuaminą.

N^1 -dwufluoroacetylo- N^2 -(3,4-dwuchlorobenzoilo)-5'-chloro-o-fenilenodwuaminę wytwarza się na drodze reakcji bezwodnika dwufluorooctowego z N^2 -(3,4-dwuchlorobenzoilo)-5-chloro-o-fenilenodwuaminą.

N^1 -pięćfluoropropionilo- N^2 -(5-bromo-m-toluilo)-3',4',5',6'-czterochloro-o-fenilenodwuaminę wytwarza się na drodze reakcji bezwodnika pięćfluoropropionowego z N^2 -(5-bromo-m-toluilo)-3,4,5,6-czterochloro-o-fenilenodwuaminą.

N^1 -sześćfluorobutyrylo- N^2 -(IIrz.-butoksykarbonylo)-4-bromo-o-fenilenodwuaminę wytwarza się na drodze reakcji bezwodnika kwasu sześćfluoromasłowego z N^2 -(IIrz.-butoksykarbonylo)-4-bromo-o-fenilenodwuaminą.

N¹-(2,2-dwufluoropropionylo)- N²-(3-nitro-5-izopropoksybenzoilo)- 5',6'-dwuchloro-o-fenilenodwuaminę wytwarza się na drodze reakcji bromku 2,2-dwufluoropropionylu z N²-(3-nitro-5-izopropoksybenzoilo)- 5,6-dwuchloro- o-fenilenodwuaminą.

N¹-trójfluoroacetylo- N²-(2,4-dwuchloro-6-metoksybenzoilo)- 6'-nitro- o-fenilenodwuamina o temperaturze topnienia 200–201°C,

N¹-trójfluoroacetylo- N²-naftoilo- 4'-nitro-o-fenilenodwuamina,

N¹-trójfluoroacetylo- N²-benzoilo- 4',5'-dwuchloro- o-fenylodwuamina, oraz

N¹-chlorodwufluoroacetylo- N²-furoilo- 4',5'-dwuchloro- o-fenilenodwuamina.

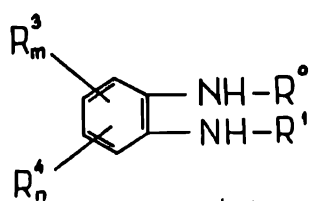
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych w pierścieniu N-(2,2-dwufluoroalkanoilo)-o-fenilenodwuamin o wzorze 1, w którym R^o oznacza grupę 2,2-dwufluoroalkanoilową o wzorze -C(=O) CF₂-Y, w którym Y oznacza atom wodoru, chloru lub fluoru, grupę dwufluorometylową, nadfluoroalkilową o 1–6 atomach węgla lub grupę o wzorze 2, w którym każdy z podstawników Z niezależnie oznacza atom wodoru lub chlorowca a n oznacza liczbę 0 lub 1, R¹ oznacza atom wodoru, grupę o wzorze -C(=O)O-Y¹, w którym Y¹ oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla albo grupę fenylową, grupę benzoilową, furoilową, naftoilową lub podstawioną benzoilową o wzorze 3, w którym każdy Z' oznacza niezależnie atom chlorowca lub grupę nitrową, Z'' oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub alkoksylową o 1–4 atomach węgla, p oznacza liczbę 1 lub 2, q oznacza liczbę 0 lub 1 a suma p i q wynosi 1–3, każdy z podstawników R³ niezależnie oznacza atom chlorowca, R⁴ oznacza grupę nitrową, m oznacza liczbę 0–4, n oznacza liczbę 0 lub 1 a suma n i m jest liczbą całkowitą 1–4, przy czym jeżeli R¹ oznacza atom wodoru pozycja orto w stosunku do grupy -NH-R¹ jest podstawiona jednym z podstawników R³ lub R⁴, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 4, w którym R¹, R³, R⁴ m i n mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze środkiem acylującym o wzorze HO-C(=O) CF₂-Y, w którym Y ma wyżej podane znaczenie lub z jego aktywną pochodną.

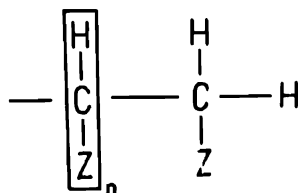
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania N¹-trójfluoroacetylo-3'-nitro- 5'-chloro- o-fenilenodwuaminy, 3-nitro- 5'-chloro- o-fenylodwuaminę poddaje się reakcji z bezwodnikiem trójfluoroocetowym.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania N¹-trójfluoroacetylo-3',4',5',6'-czterochloro- o-fenilenodwuaminy, 3,4,5,6-czterochloro- o-fenilenodwuaminę poddaje się reakcji z bezwodnikiem octowym.

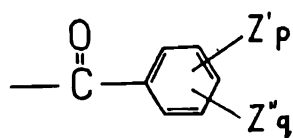
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania N¹-trójfluoroacetylo- N²-(2,4-dwuchloro- 6-metoksybenzoilo)- 6'-nitro- o-fenilenodwuaminy, N²-(2,4-dwuchloro- 6-metoksybenzoilo)- 6'-nitro- o-fenilenodwuaminę poddaje się reakcji z bezwodnikiem trójfluoroocetowym.



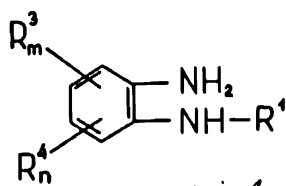
Wzór 1



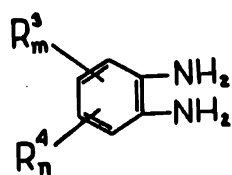
Wzór 2



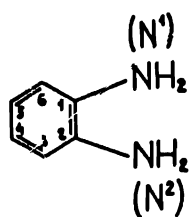
Wzór 3



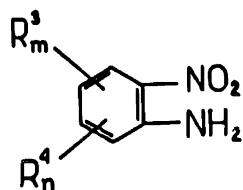
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7