

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 101536

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 25.07.75 (P. 194288)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.77

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1979

**Int. Cl.² C07C 103/30
//A01N 9/20**

CEYTEL NIA

Urzedu Patentowego
ul. J. K. 100 01-100 Warszawa

Twórca wynalazku: _____

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

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

Przedmiotem 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, pasożytoobójcze, przeciwrakowe i nicieniobójcze.

Zwalczanie pasożytów zwierząt jest jednym z najstarszych i najważniejszych problemów w przemysłowej hodowli zwierząt. Wiele gatunków pasożytów szkodzi w rzeczywistości 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 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 jednożołądkowych oraz drobiu, jak również takich zwierząt jak psy.

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

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 pasożytoobójczego w strumieniu krwi lub innych tkankach zwierzęcia. Pasożyty, które jedzą lub stykają się z tkaniną zawierającą środek pasożytoobójczy giną ze względu na spożycie lub zetknięcie się z tym środkiem. Odkryto niewiele insektycydów i środków roztobójczych typu fosforanowego,

fosforoamidowego i fosfortionianowego które są wystarczająco nietoksyczne do systemowego zastosowania u zwierząt.

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

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków stanowiących skuteczne, systemowe środki pasożytołeczne.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe podstawione w pierścieniu N-(2,2-dwufluoroalkanoil)-o-fenilenodwuaminy o wzorze 1, w którym R^0 oznacza grupę 2,2-dwufluoroalkanoilową o wzorze $-C(=O)CF_2-Y$, w którym Y oznacza atom wodoru, chloru, fluoru, grupę dwufluorometylową, nadfluoroalkilową o 1-8 atomach węgla lub grupę o wzorze 2, w którym każdy podstawnik Z niezależnie oznacza atom wodoru lub chlorowca oraz n oznacza liczbę 0 lub 1, R^2 oznacza atom wodoru, grupę o wzorze $-C(=O)OY^1$, w którym Y^1 oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę fenyliową, grupę benzoilową, furoilową, naftoilową lub podstawioną grupę benzoilową o wzorze 3, w którym każdy podstawnik 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 oznacza liczbę 0, 1 lub 2, g oznacza liczbę 0 lub 1 a suma p i g wosi 1-3, albo R^2 oznacza R^0 , grupę alkanoilową o 1-8 atomach węgla, alkenoilową o 3-4 atomach węgla, alkinoilową o 3-4 atomach węgla, chlorowcowaną grupę alkanoilową o 2-4 atomach węgla, podstawioną w dowolnym położeniu lub położeniach jednym lub więcej niezależnymi od siebie atomami. chlorowca, z zastrzeżeniem, że w pozycji alfa występuje co najmniej jeden podstawnik taki jak atom wodoru lub chlorowca o ciężarze atomowym 35-127 włącznie R^4 oznacza grupę nitrową, R^6 oznacza grupę alkilosulfonylową o 1-4 atomach węgla i znajduje się w pozycji 4 lub 6 oraz każda grupa R^4 znajduje się w pozycji meta w stosunku do grupy R^6 , n oznacza liczbę 0 lub 1 z tym, że w przypadku gdy R^2 oznacza atom wodoru to pozycja orto w pierścieniu w stosunku do grup $-NH-R^2$ jest podstawioną grupą R^4 .

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze, w którym R^2 , R^4 n i R^6 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze środkiem acylującym o wzorze $HOC(=O)CF_2-Y$ w którym Y ma powyżej podane znaczenie lub z jego aktywną pochodną.

Związki o ogólnym wzorze 1, otrzymuje się przez wprowadzenie charakterystycznej grupy 2,2-dwufluoroalkanoilowej do odpowiedniej wyjściowej dwuaminy. Grupę tę można wprowadzić w jednej z wielu reakcji acylowania przy użyciu któregośkolwiek z wielu 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-dwufluoroalkanoilowe 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 to wzorach Y ma powyżej podane znaczenie. W reakcji acylowania stosuje się różne dwuaminy jako substancje wyjściowe.

W przypadku związków o wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru lub grupę taką samą jak grupa R^0 , jako wyjściową dwuaminę stosuje się związek o wzorze 5, i wprowadza się jedną grupę acylową (R^2 nadal oznacza atom wodoru) lub dwie identyczne grupy acylowe (R^0 i R^2 oznaczają grupę o wzorze $-C(=O)CF_2-Y$).

Jeśli jednak R^2 oznacza grupę inną niż atom wodoru lub taką samą jak grupa 2,2-dwufluoroalkanoilowa oznaczona symbolem R^0 , to odpowiednią wyjściową dwuaminą jest związek posiadający już żadaną grupę R^2 o wzorze 4, w którym symbole zdefiniowano powyżej, a charakterystyczną grupę R^0 wprowadza się podobnie przez acylowanie. Podstawnik R^2 może oznaczać grupę 2,2-dwufluoroalkanoilową inną niż oznaczona symbolem R^0 i w tym przypadku grupy te wprowadza się kolejno.

Choć opisane tu metody syntezy są dogodne i korzystne można też stosować inne sposoby. Jeśli na przykład grupa R^2 oznacza grupę acylową, grupę tę wprowadza się w pewnych przypadkach łatwiej niż po wprowadzeniu grupy R^0 . Jednakże z uwagi na aktywujący wpływ na acylowanie atomów fluoru w pozycji alfa korzystne jest zazwyczaj, aby grupy inne niż grupa 2,2-dwufluoroalkanoilowa były już obecne w otrzymywanym związku. W przypadku gdy R^2 oznacza grupę formylową, acylowanie przeprowadza się przez użycie mieszaniny bezwodnika kwasu octowego i mrówkowego. Ewentualnie, stosuje się inne środki acylujące, za pomocą których wprowadza się grupy formylowe.

Otrzymywanie amidów przez acylowanie odpowiednich amin przy użyciu środków acylujących jest dobrze znaną metodą syntezy. Opisane tu reakcje przeprowadza się według tych znanych metod. I tak, jeśli środkiem acylującym jest bezwodnik, to reakcję przeprowadza się dogodnie w temperaturze pokojowej i w rozpuszczalniku, którym za wyjątkiem przypadków gdy R^2 w amidach 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, a mieszaninę reakcyjną

korzystnie oziębia się do temperatury 0–10°C. W przypadku użycia innych środków acylujących produkt wydziela się znanymi metodami i ewentualnie można go oczyszczać również w znany sposób.

W celu ujednolicenia nazewnictwa substancje wyjściowe i produkty określa się tu, jeśli to możliwe, jako o-fenilenodwuaminy. Zgodnie z przyjętą powszechnie nomenklaturą, różne podstawione pozycje oznacza się tak jak to przedstawia wzór 6, w którym atom azotu jest podstawiony grupą alkanoilową, lub innym podstawnikiem (R^1 , i R^2) a numery pozycji pierścienia oznaczają się liczbami oznaczonymi w celu odróżnienia ich od numerów pozycji przy podstawnikach R^0 , lub R^2 .

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

Podstawową i odmienną cechą związków o wzorze 1 jest grupa 2,2-dwufluoroalkanolowa (R^0).

Przykładami takich grup są następujące grupy:

dwufluoroacetylowa,	2,2-dwufluoropropionylowa,
trójfluoroacetylowa,	2,2-dwufluorobutyrylowa,
dwufluorochloroacetylowa,	2,2-dwufluoro-3-bromopropionylowa,
pięciofluoropropionylowa,	2,2-dwufluoro-3-chloropropionylowa,
siedmiofluorobutyrylowa,	2,2-dwufluoro-3,4-dwuchlorobutyrylowa,
dziwięciofluorowalerylowa,	2,2-dwufluoro-4-bromobutyrylowa,
2,2,2,3-czterofluoropropionylowa,	2,2,2,3-trójfluoropropionylowa,
undekafluoroheksanoilowa	2,2,3-trójfluorobutyrylowa,
tridekafluoroheptanoilowa,	2,2,3-czterofluorobutyrylowa,
pentadekafluorookatnoilowa,	2,2-dwufluoro-3-bromo-4-chlorobutyrylowa,

Korzystnymi grupami R^0 są grupy:

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 wprowadzania żądanych grup. Jedną lub obie grupy NH_2 wprowadza się najdogodniej na drodze konwersji atomu chlorowca. Grupę lub grupy aminowe można również wprowadzać przez nitrowanie i późniejszą redukcję. Te różne etapy syntezy przeprowadza się na ogół i najdogodniej przy użyciu substancji wyjściowych, które posiadają już żądane grupy R^4 i R^6 . W pewnych przypadkach korzystne jest jednak aby te podstawniki, na przykład grupę nitrową lub atom chlorowca, wprowadzać jednocześnie z prowadzeniem grup aminowych, 3-nitro-5-podstawioną dwuaminę, w której podstawnikiem jest grupa alkilosulfonylowa, otrzymuje się łatwo przez nitrowanie 5-podstawionego-2-hydroksynitrobenzenu w celu wprowadzenia grupy 3-nitrowej, a następnie na drodze konwersji grupy hydroksylowej do atomu chloru, aminowania i selektywnej redukcji.

Te związki o wzorze 1 w którym R^2 oznacza grupę inną niż atom wodoru lub taką samą jak grupa acylowa R^0 otrzymuje się zazwyczaj z dwuamin zawierających już grupę R^2 . Te związki wyjściowe otrzymuje się z odpowiednich, opisanych powyżej dwuamin na drodze reakcji z odpowiednim halogenkiem acylu lub w przypadku gdy R^2 oznacza grupę o wzorze $-C(=O)OY^1$ w reakcji chlorowco-mrówczeniem odpowiedniego niższego alkilu lub fenylu. Ewentualnie te związki wyjściowe można otrzymać z o-nitroanilin o wzorze 7 na drodze acylowania i późniejszej redukcji przy czym obydwie metody są znane. Związki o wzorze 1 znajdują zastosowanie jako środki chwastobójcze. Podane przykłady ilustrują syntezę związków o wzorze 1.

P r z y k ł a d N^2 -acetylo- 4-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuaminę rozpuszcza się w 50 ml benzenu i 0,8 ml trójetyloaminy, po czym dodaje się bezwodnik trójfluorooctowy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie przez 16 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną i zatęża przez odparowanie do objętości 20 ml. Produkt odsącza się i powtórnie krystalizuje uzyskując N^1 -trójfluoroacetylo- N^2 -acetylo- 4'-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuaminę o temperaturze topnienia 200–201°C.

Postępując w wyżej opisany sposób i stosując analogicznie związki wyjściowe otrzymuje się inne pochodne o wzorze 1.

N^1 -propionilo- N^2 -(2,2-dwufluoro-3-jodopropionilo)- 5'-(11rz-butylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminę wytwarza się w reakcji chlorku 2,2-dwufluoro- 3-jodopropionylu z N^1 -propionilo- 5-(11rz-butylosulfonylo)-o-fenilenodwuaminą;

N¹, N²-dwo(trójfluoroacetylo)- 5-(metylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminę o temperaturze topnienia 179–181°C wytwarza się w reakcji bezwodnika trójfluorooctowego z 5-(metylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminą;

N¹-dwofluorochloroacetylo- N²-heksanoilo- 5'-(n-propylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminę wytwarza się w reakcji bezwodnika dwufluorochlorooctowego z N²-heksanoilo- 5-(n-propylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminą,

N¹-(3-bromopropionilo)- N²-trójfluoroacetylo- 5'-(etylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminę wytwarza się w reakcji bezwodnika trójfluorooctowego z N¹-(3-bromopropionilo)-5-(etylosulfonylo)-o-fenilenodwuaminą.

N¹-jodoacetylo- N²-trójfluoroacetylo- 5'-(metylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminę wytwarza się w reakcji bezwodnika trójfluorooctowego z N¹-jodoacetylo- 5-(metylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminą.

N¹-trójfluoroacetylo- N²-trójchloroacetylo- 3'-nitro 5'-(metylosulfonylo)- o-fenilenodwuamina,

N¹, N²-dwo(siedmiofluorobutyrylo)-4'-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuamina,

N¹-trójfluoroacetylo-N²-akryloilo-4-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuamina.

N¹-trójfluoroacetylo-N²-propionilo-4-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuamina,

N¹-trójfluoroacetylo- N²-benzoilo-4'-(etylosulfonylo)-6'-nitro o-fenilenodwuamina,

N¹-pięciofluoropropionilo-N²-naftoilo-4'-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuamina,

N¹-dwofluoroacetylo-N²-metoksykarbonylo-4'-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuamina,

N¹-siedmiofluorobutyrylo-N²-p-toluilo-4'-(metylosulfonylo)-6'-nitro-o-fenilenodwuamina oraz

N¹-trójfluoroacetylo-N²-furoilo-5'-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuamina o temperaturze topnienia 185–187°C.

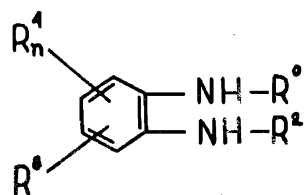
Zastrzeżenia patentowe

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 $-C(=O)CF_2-Y$, w którym Y oznacza atom wodoru, chloru, fluoru, grupę dwufluorometylową, nadfluoroalkilową o 1–6 atomach węgla lub grupę o wzorze 2, w którym każdy podstawnik Z oznacza niezależnie atom wodoru lub chlorowca a n oznacza liczbę 0 lub 1, R² oznacza atom wodoru, grupę o wzorze $-C(=O)O-Y^1$, w którym Y¹ oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub fenylową, grupę benzoilową, furoilową, naftoilową lub podstawioną grupę benzoilową o wzorze 3, w którym każdy podstawnik 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 oznacza liczbę 0, 1 lub 2, q oznacza liczbę 0 lub 1 a suma p i q wynosi 1–3, albo R² oznacza R^o, grupę alkanoilową o 1–8 atomach węgla, alkenoilową o 3–4 atomach węgla, alkinoilową o 3–4 atomach węgla, chlorowcowaną grupę alkanoilową o 2–4 atomach węgla podstawioną w dowolnej pozycji lub pozycjach jednym lub więcej niezależnymi atomami chlorowca z tym, że w pozycji alfa występuje co najmniej jeden podstawnik taki jak atom wodoru lub chlorowca o ciężarze atomowym 35–127 włącznie, R⁴ oznacza grupę nitrową, R⁶ oznacza grupę alkilosulfonylową o 1–4 atomach węgla i znajduje się w pozycji 4 lub 5, przy czym każdy R⁴ jest w pozycji meta w stosunku do R⁶, a n oznacza liczbę 0 lub 1 z tym, że jeżeli R² oznacza atom wodoru pozycja orto w pierścieniu w stosunku do grupy $-NH-R^2$ jest podstawioną grupą R⁴, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 4, w którym R², R⁴, R⁶ oraz n mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze środkiem acylującym o wzorze $HO-C(=O)CF_2-Y$, w którym Y ma wyżej podane znaczenie lub z jego aktywną pochodną.

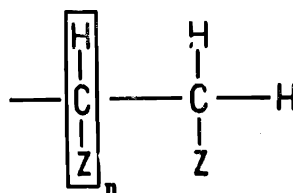
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania N¹, N²-dwo(trójfluoroacetylo)- 5'-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuaminy, 5-(metylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminę poddaje się reakcji z bezwodnikiem trójfluorooctowym.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania N¹-trójfluoroacetylo- N²-acetylo- 4'-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuaminy, N²-acetylo-4-(metylosulfonylo)-o-fenilenodwuaminę poddaje się reakcji z chlorkiem trójfluoroacetylu.

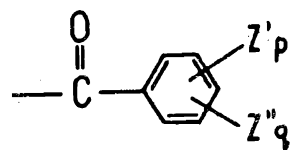
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania N¹-trójfluoroacetylo N²-furoilo- 5'-(metylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminy N²-furoilo- 5-(metylosulfonylo)- o-fenilenodwuaminę poddaje się reakcji z bezwodnikiem trójfluorooctowym.



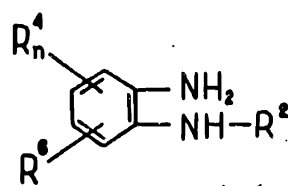
Wzór 1



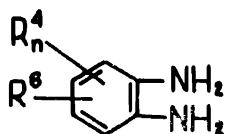
Wzór 2



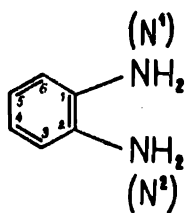
Wzór 3



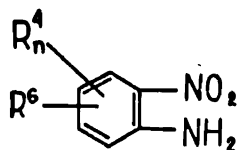
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7