



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 143023**

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 C 87/62

(21) Patentsøknad nr. 763192

(22) Inngitt 17.09.76

(23) Løpedag 17.09.76

(41) Alment tilgjengelig fra 24.01.78  
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 25.08.80  
(30) Prioritet begjært 21.07.76, USA, nr. 706023

(54) Oppfinnelsens benevnelse Difenylaminer for bruk som mellomprodukter ved fremstilling av rodenticid virksomme forbindelser.

(71)(73) Søker/Patenthaver ELI LILLY AND COMPANY,  
307 East McCarty Street, Indianapolis, IN 46206,  
USA.

(72) Oppfinner ALBERT JAMES CLINTON, Indianapolis, IN,  
GEORGE OLIVER PLUNKETT O'DOHERTY, Greenfield,  
IN, USA.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Britisk (GB) patent nr. 868165  
USA (US) patent nr. 2212825

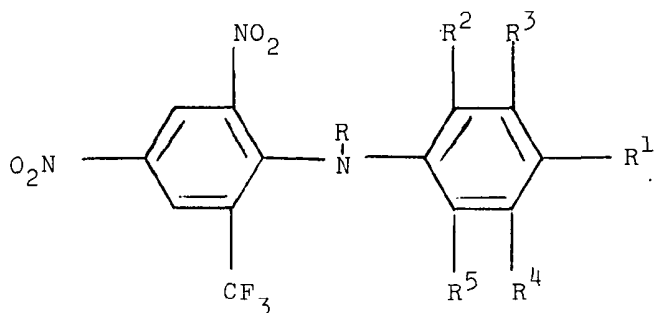
Foreliggende oppfinnelse angår nye difenylaminer med små alkylsubstituenten på amino-nitrogenet, egnet som mellomprodukter for fremstilling av gnagerbekjempende difenylaminer. En fenyling har 2,4-dinitro-6-trifluormetyl-substitusjon og den andre er substituert med ikke mer enn én metyl- eller trifluormetylgruppe.

Gnagergifter (rottegifter, rodenticider) har lenge vært gjenstand for forskning. Rotter og mus er bærere av mange sykdommer og er til skade når de deler beboelsesområder med mennesker. De forurenses og tilgriser bygninger, ødelegger bygninger og innholdet ved tunnelgraving og redebygging, de spiser og forurenses store mengder matvarer.

Mange gnagergifter er oppdaget og mange av disse brukes fremdeles. Sannsynligvis er det beste generelle rodenticid den organiske kjemiske forbindelse "warfarin". Imidlertid utvikler gnagere nå resistens overfor nåværende rottegifttyper. Metallgiftene som arsen- og talliumforbindelser, brukes til en viss grad, men de er åpenbart farlige for mennesker og nyttedyr.

Tertiære difenylaminer ifølge oppfinnelsen er hittil ikke kjente, mens sekundære difenylaminer har tidligere vært kjent som fungicider og insekticider.

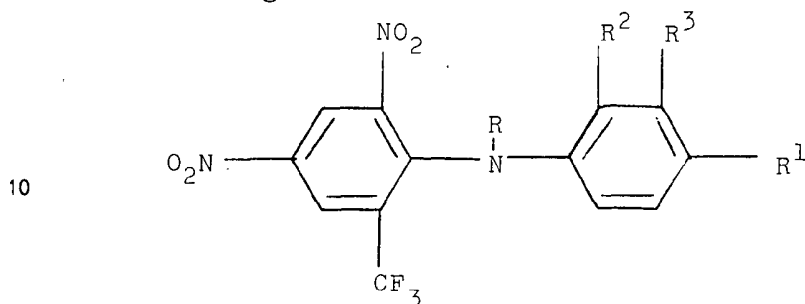
Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebrakt difenylaminer for bruk som mellomprodukter ved fremstilling av rodenticid virksomme forbindelser med den generelle formel:



143023

2

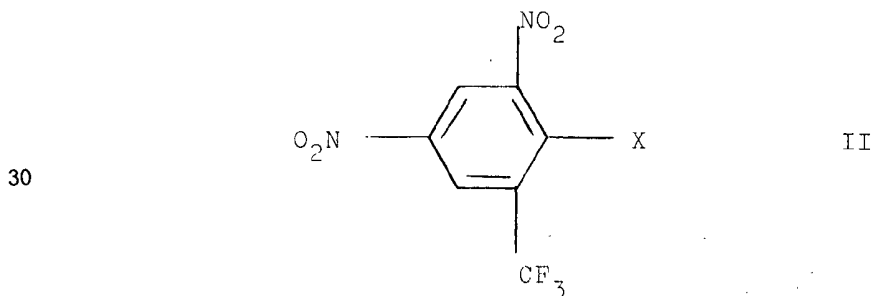
hvor R er metyl, etyl eller propyl;  $R^1$  er fluor, klor, brom eller cyan;  $R^2$  er hydrogen, fluor, klor eller brom;  $R^3$  og  $R^4$  er hver hydrogen, fluor, klor eller metyl; og  $R^5$  er hydrogen, fluor, klor eller brom, og disse mellomprodukter er kjennetegnet ved  
 5 at de har den generelle formel:



hvor R er metyl, etyl eller propyl;  $R^2$  og  $R^3$  er hver hydrogen eller metyl; og  $R^1$  er hydrogen eller metyl; forutsatt at høyst én av gruppene  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  betegner andre grupper enn hydrogen.

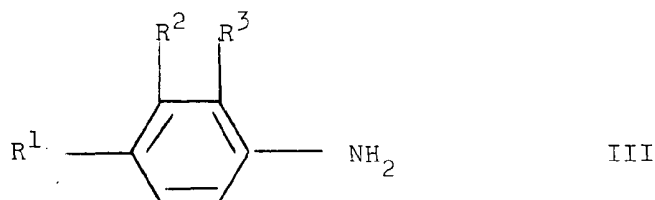
Foreliggende mellomprodukter anvendes til fremstilling av forbindelser med fordelaktig rodenticid virkning, og disse forbindelser samt deres gunstige aktivitet er beskrevet og illustrert i norsk søknad nr. 763286. Her illustreres også anvendelsen av foreliggende mellomprodukter til fremstilling av nevnte aktive forbindelser.

Difenylaminforbindelser med formel 1 kan fremstilles ved å omsette en 2-halogen-3,5-dinitrobenzotrifluoridforbindelse med formelen:



hvor X betegner halogen, med en anilinformidelse med formel  
 35

5



10

hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har betydning som ovenfor, fulgt av en alkylering av den fremstilte forbindelse.

Alle forbindelser som her beskrives betegnes difenylaminer for enkelhets skyld selv om enkelte kanskje burde gis en annen betegnelse etter nomenklaturreglene.

15

Koplingsreaksjonene som kopler anilin- og benzotrifluoridringene i den ovenfor angitte fremgangsmåte utføres mest hensiktsmessig ved relativt lave temperaturer i området fra  $-20$  til  $+10^{\circ}\text{C}$  i dimetylformamid og i nærvær av natriumhydrid. Andre media er også egnet. Omsetningen kan f.eks. foretas i alkanoler som etanol og i disse oppløsningsmidler kan reaksjonstemperaturen være høyere, i området  $10-25^{\circ}\text{C}$ . Andre oppløsningsmidler som bl.a. ketoner av typen aceton og metyletylketon samt etere som dietyleter og tetrahydrofuran er også tilfredsstillende reaksjonsmedia.

20

25

Generelt trenges en sterk base som syrenøytralisator. Natriumhydrid er som nevnt generelt den mest nyttige base, men andre baser som uorganiske baser av typen natriumhydroksyd og natriumkarbonat, og organiske tertiære aminer som pyridin og trietylamin samt overskudd av anilin-utgangsstoff kan også brukes.

30

35

N-alkylering av difenylaminene foretas med reagenser som dialkylsulfat eller et alkylhalogenid i nærvær av en base. Når det brukes et dialkylsulfat, er det foretrukne oppløsningsmiddel aceton. Andre oppløsningsmidler som tetrahydrofuran, dioksan og dietyleter er også egnet i likhet med alkaner som heksan og oktan. Dimetylformamid er det foretrukne oppløsningsmiddel for alkyleringer med alkylhalogenider selv om aceton også er fremragende. Andre

oppløsningsmidler som beskrevet ovenfor kan brukes.

De foretrukne baser er slike som har en dehydratiserende virkning, særlig natriumkarbonat. Imidlertid kan man bruke andre uorganiske baser som alkalimetallkarbonater, -bikarbonater og -hydroksyder, i likhet med alkalimetallhydrider.

Den anvendte basemengde avhenger av reaksjonstemperaturen. Jo høyere reaksjonstemperatur man benytter til alkyleringstrinnet, desto større overskudd av base trenges. Når reaksjonstemperaturen er omtrent romtemperatur, kreves et lite overskudd av base som f.eks. 2 mol base pr. mol difenylamin. Når man benytter meget høye reaksjonstemperaturer på  $100^{\circ}\text{C}$ , bør det brukes et stort overskudd av base, i området 10 ganger teoretisk.

Man vil innse at det er viktig å unngå forurensing av alkylerings-reaksjonsblandingen med vann.

Generelt utføres alkyleringer med dialkylsulfater best ved ca.  $80^{\circ}\text{C}$ , selv om temperaturer mellom romtemperatur og tilbakeløpstemperatur kan brukes. Betingelser i nærheten av romtemperatur, f.eks.  $20-35^{\circ}\text{C}$  foretrekkes for alkylohalogenidalkyleringer, men høyere temperaturer helt opp til  $150^{\circ}\text{C}$  kan brukes.

De substituerte aniliner og fenylohalogenider som benyttes som utgangsstoffer fremstilles enkelt på kjente måter fra litteraturen.

Trifluormetyl-substituerte aniliner fremstilles best ved først å danne en karboksylsyre-substituert anilinforbindelse med syregrupper bundet til de C-atomer hvor man ønsker trifluormetylgrupper. Syregruppen fluoreres med svoveltetrafluorid.

Følgende eksempler som viser fremstilling av typiske forbindelser med formel 1. Eksempelproduktene ble identifisert ved NMR-analyse, elementær mikroanalyse, tynnsjikt-kromatografi og i enkelte tilfeller massespektrometri og infrarød analyse. Alle prosentangivelser og mengdeforhold er på vektbasis.

Eksempel 1N-metyl-2,4-dinitro-6-trifluormetyldifenylamin

27 g 2-klor-3,5-dinitrobenzotrifluorid ble satt  
 5 til 20 g anilin og 75 ml etanol. Etter kort omrøring ved  
 romtemperatur ble reaksjonsblandingen podet med en liten  
 prøve av det ønskede mellomprodukt, og det dannet seg straks  
 en felling. Fellingen ble frafiltrert og identifisert som  
 28,5 g 2,4-dinitro-6-trifluormetyldifenylamin.

10 Mellomproduktet ble N-metylert på to forskjellige  
 måter som begge skal vises nedenfor.

A. 3,3 g av difenylamin-mellomproduktet ble opp-  
 løst i 15 ml dimetylformamid, og man tilsatte 1,3 g natrium-  
 hydrid. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur og 1,5 ml  
 15 metyljodid tilsatt under varmeutvikling. Etter 1,5 timer  
 tilsatte man på nytt 2 ml metyljodid, og blandingen ble opp-  
 varmet svakt. Etter ytterligere 2 timer ble blandingen helt  
 opp i en stor mengde kaldt vann og vannsjiktet dekantert  
 fra. Den gjenværende oljen ble oppløst i dietyleter og om-  
 20 rørt med magnesiumsulfat og aktivkull. Etter frafiltrering  
 av de faste stoffer ble oppløsningen inndampet til tørrhet  
 og ga 2,4 g mørkerød olje som stivnet etter avkjøling. Det  
 faste stoffet ble oppvarmet med petroleter, avkjølt og  
 filtrert og ga da 2,4 g N-metyl-2,4-dinitro-6-trifluormetyl-  
 25 difenylamin, smeltepunkt 84-86°C.

	<u>Teoretisk</u>	<u>Funnet</u>
C	49,28%	49,24%
H	2,95	3,05
30 N	12,31	12,31

B. 11 g difenylamin-mellomproduktet ble blandet  
 med 45 ml dioksan, 14 g natriumkarbonat og 6 ml dimetylsulfat  
 og omrørt ved tilbakeløpstemperatur i 24 timer. 12 ml ytter-  
 35 ligere dimetylsulfat og 10 g natriumkarbonat ble tilsatt og  
 blandingen omrørt ved tilbakeløp i 2 timer. Den ble helt  
 ut i vann og omørt i 4 timer. Vannsjiktet ble dekantert fra

og resten opptatt i metylenklorid og filtrert. Det oppløste stoff ble identifisert til ca. 10 g rå N-metyl-2,4-dinitro-6-trifluormetyldifenylamin.

Eksempel 2

5 2,4-dinitro-N-propyl-6-trifluormetyldifenylamin

5 g mellomprodukt - difenylamin - fremstilt under første trinn i eksempel 1 ble alkylert med propyljodid i 80 ml dimetylformamid i nærvær av 20 g natriumkarbonat. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 110°C i 72 timer. Produktet ble utvunnet ved å kvele reaksjonsblandingen med vann, ekstrahere med metylenklorid og inndampe oppløsningsmidlet i vakuum. Rensing av råproduktet på silikagel-kolonne, eluering med toluen, ga 1,2 g rent stoff som en væske, NMR-topper ved 0,93 (triplett), 1,35 - 2,05, 3,59, 6,45 - 6,78, 6,82 - 7,38, 8,63 og 8,76 ppm.

Eksempel 3

N,4-dimetyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylamin

10 g p-toluidin ble koplet med 12,6 g 2-klor-3,5-dinitrobenzotrifluorid i etanol som beskrevet i eksempel 1. Mellomproduktet ble filtrert fra og identifisert som 10,1 g 4-metyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylamin.

1 g av dette mellomprodukt ble alkylert med 5 ml metyljodid i 12 ml aceton i nærvær av 5 g natriumkarbonat. Blandingen ble omrørt ved tilbakeløpstemperatur i 96 timer. Blandingen ble derpå inndampet til tørrhet og resten gnidd ut med to 150 ml porsjoner varm heksan. Heksanen ble filtrert varmt og filtratet inndampet til tørrhet i vakuum. Resten ble omkrystallisert fra etanol og ga 750 mg N,4-dimetyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylamin, smeltepunkt 124-125°C.

	<u>Teoretisk</u>	<u>Funnet</u>
35 C	50,71%	50,51%
H	3,40	3,35
N	11,83	11,75

Eksempel 4N,2-dimetyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylamin

15 g o-toluidin ble koplet med 18,9 g 2-klor-3,5-dinitrobenzotrifluorid i 150 ml etanol ved tilbakeløpstemperatur over natten. Det dannet seg en felling ved avkjøling av blandingen. Fellingen ble oppsamlet og identifisert som 6,8 g 2-metyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylamin.

Ovenstående mellomprodukt ble alkylert med 20 ml dimetylsulfat i 25 ml aceton i nærvær av 12 g natriumkarbonat. Blandingen ble holdt ved tilbakeløpstemperatur i 24 timer og ble fortynnet med 50 ml vann. Vannsjiktet ble dekantert fra og resten opptatt i metylenklorid, vasket med vann, filtrert og inndampet til tørrhet. Resten som ble tilbake etter inndampning ble rensset ved kromatografering på silikagel med 1:1 pentan:metylenklorid som elueringsmiddel. 4 g rent N,2-dimetyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylamin, smeltepunkt 106-108°C, ble filtrert fra.

	<u>Teoretisk</u>	<u>Funnet</u>
C	50,71%	50,88%
H	3,40	3,46
N	11,83	12,08

Mellomproduktene med formel 1 benyttes for fremstilling av en viktig serie gnagergifter ved halogenering eller nitrering av den aktuelle anilinring. Reaksjonene følger vanlig praksis i organisk kjemi.

F.eks. gjennomføres halogeneringene vanligvis best med elementært halogen i eddiksyre eller i metylenklorid eller lignende halogenerte oppløsningsmidler, inkl. kloroform eller karbontetra-klorid. Halogenering ved romtemperatur er vanligvis effektiv, men øket reaksjonshastighet kan oppnås ved svak oppvarming i området 25-50°C.

Klorering foretas best med elementær gassformig halogen, men bromering kan skje med bromeringsmidler av typen N-bromsuccinimid og dibromisocyanursyre, selv om omsetningen

med elementært brom vanligvis er helt tilfredsstillende.

Jodering skjer best med jod-monoklorid.

5 Når en forbindelse uten 4-substituent skal fremstilles, vil det ofte være nødvendig å blokkere 4-stillingen før halogenering. Det er vanligvis hensiktsmessig å benytte en sulfonsyre som beskyttelsesgruppe siden den lett kan innføres og lett fjernes.

10 Substitusjon med nitrogrupper på anilinringen utføres enkelt med konsentrert salpetersyre i eddiksyreoppløsning ved romtemperatur. Andre nitreringsoppløsninger kan brukes, f.eks. blandinger av konsentrert salpetersyre og svovelsyre ved forhøyet temperatur. Generelt brukes ingen andre oppløsningsmidler til nitreringsreaksjonene enn syrene selv.

15

20

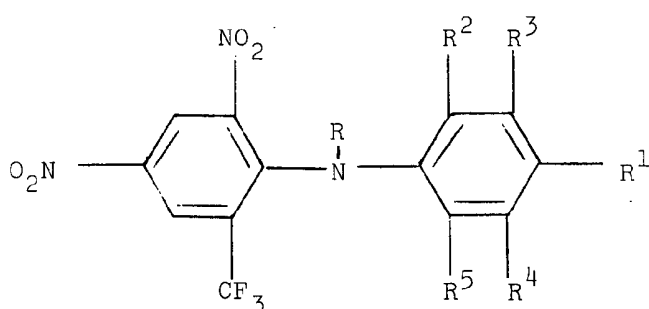
25

30

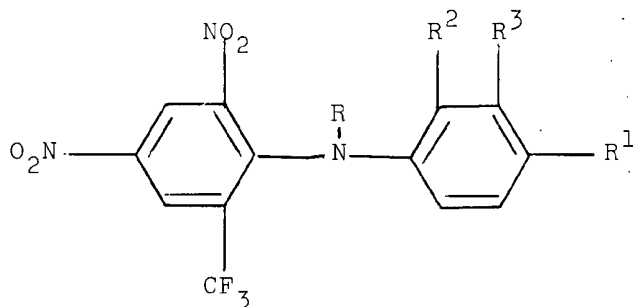
35

P a t e n t k r a v

Difenylaminer for bruk som mellomprodukter ved fremstilling av rodenticid virksomme forbindelser med den generelle formel:



15 hvor R er metyl, etyl eller propyl; R<sup>1</sup> er fluor, klor, brom eller cyan; R<sup>2</sup> er hydrogen, fluor, klor eller brom; R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> er hver hydrogen, fluor, klor eller metyl; og R<sup>5</sup> er hydrogen, fluor, klor eller brom, k a r a k t e r i s e r t v e d at mellomproduktene har den generelle formel:



30 hvor R er metyl, etyl eller propyl; R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> er hver hydrogen eller metyl; og R<sup>1</sup> er hydrogen eller metyl; forutsatt at høyst én av gruppene R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> betegner andre grupper enn hydrogen.