

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

11 FEB. 1977
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

(18) ES	(11) NUMERO 439.218	(10) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 7-7-75	

(30) PRIORIDADES	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C / A01N	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE N-(2,2-DIFLUORALCANOIL)-o-FENILENDIAMINA SUSTITUIDOS EN EL ANILLO

(71) SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana 46206, Estados Unidos

(72) INVENTOR (ES)

GEORGE OLIVER PLUNKETT O'DOHERTY

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

REF: X-3277B SPAIN

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de N-(2,2-difluoroalcanoil)-o-fenilendiamina sustituidos en el anillo. Estos compuestos son útiles como agentes herbicidas, insecticidas, y aracnidas.

5 El control de los parásitos de animales es uno de los problemas más antiguos y más importantes de la industria criadora de animales. Muchos tipos de parásitos afligen prácticamente a todas las especies de animales. La mayoría de los animales son castigados por parásitos que vuelan libremente tales como moscas, ectoparásitos reptantes como piojos y ácaros, parásitos aradores como reznos y larvas y por endoparásitos microscópicos como coccidios, así como por endoparásitos mayores como gusanos. Por lo tanto, el control de los parásitos incluso en una sola especie de huésped constituye un problema complejo y lleno de facetas.

10 Los parásitos del tipo de insectos y ácaros que consumen los tejidos vivos del animal huésped son especialmente dañinos. En este grupo se encuentran los parásitos de todos los animales económicos, incluidos los mamíferos rumiantes y monogástricos y el ganado aviar y de los animales de compañía como los perros.

15 Se han probado muchos métodos de control de estos parásitos. La larva de la moscarda ha sido prácticamente erradicada de Florida mediante la suelta de grandes números de moscardas macho estériles. Evidentemente, el método sólo es aplicable a un área fácilmente aislada. Los insectos de vuelo libre son habitualmente controlados mediante métodos rutinarios tales como insecticidas dispersos en el aire y

1

5

10

15

20

25

30

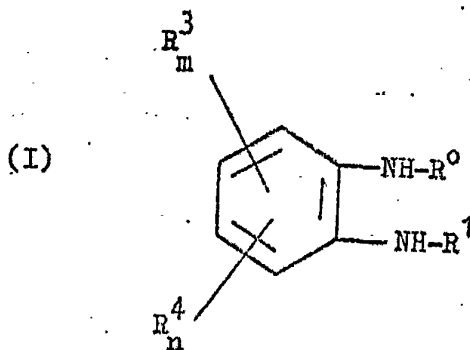
1 de contacto y trampas para moscas. Los parásitos aradores
que habitan en la piel son habitualmente controlados ba-
ñando, mojando o rociando los animales con parasiticidas
apropiados.

5 Se han realizado algunos progresos en el control
sistémico de algunos parásitos, especialmente aquellos que
aran o migran a través del animal huésped. El control sis-
témico de los parásitos de los animales se consigue absor-
biendo un parasiticida en la corriente sanguínea o en -
10 otros tejidos del animal huésped. Los parásitos que comen
o entran en contacto con el tejido que contiene el parasi-
ticida son matados, ya sea por ingestión o por contacto.
Se han encontrado algunos insecticidas y acaricidas del
tipo de fosfato, fosforamidata y fosforotioato que son su-
15 ficientemente atóxicos para ser utilizados sistémicamen-
te en los animales.

Rumanowski, patente estadounidense nº 3.557.211,
describe las N,N-bis(acetil)-o-fenilendiaminas que son úti-
les para el control de las plantas, insectos y hongos.

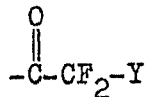
20 Uno de los objetos de esta invención es propor-
cionar un procedimiento para la preparación de nuevos com-
puestos que son parasiticidas sistémicos eficaces.

Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevos compuestos de N-(2,2-difluoralca-
25 noil)-o-fenilendiamina sustituidos en el anillo de fórmula:

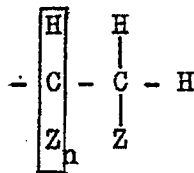


donde

R⁰ es un radical 2,2-difluoralcanoilo de fórmula



donde Y es hidrógeno, cloro, flúor, difluormetilo, perfluoralquilo C₁-C₆ o un radical de fórmula



donde cada símbolo Z es independientemente hidrógeno o halógeno y n es 0 o 1;

R¹ es

hidrógeno,

un radical de fórmula $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{Y}^1 \end{array}$ donde

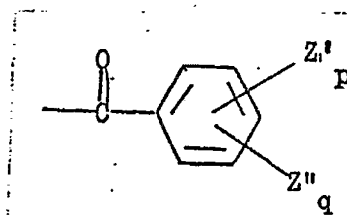
Y¹ es alquilo C₁-C₄ o fenilo,

benzoílo,

furoílo,

naftoílo o

benzoílo sustituido de fórmula



donde cada símbolo Z' es independientemente halógeno o nitrógeno, Z'' es alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, p es 0, 1 o 2, q es 0 o 1 y la suma de p y q es 1-3;

cada R³ es independientemente halógeno;

R⁴ es nitro;

1

m es un número de 0 a 4;

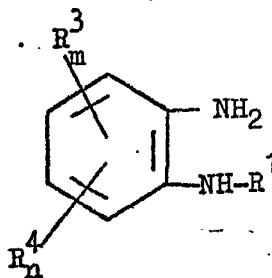
n es 0 o 1 y la suma de m y n es un número entero de 1 a 4;

5

sometido a la limitación de que cuando R¹ es hidrógeno, la posición orto del anillo con respecto al grupo -NH-R¹ contiene uno de los radicales denominados R³ ó R⁴; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10

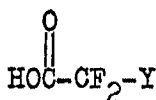
(VII)



15

donde los diversos símbolos son los definidos anteriormente, con un agente acilante de fórmula:

(IV)



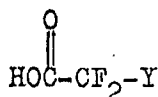
donde Y es el definido anteriormente o un derivado activo del mismo.

20

Los compuestos de fórmula I, se preparan por introducción del grupo 2,2-difluoralcanoílo característico en las diaminas de partida correspondientes apropiadas. La introducción de este grupo puede realizarse por cualquiera de las numerosas reacciones de acilación existentes, empleando cualquiera de los diversos tipos de agentes acilantes de fórmula:

25

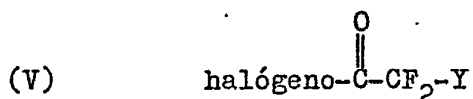
(IV)



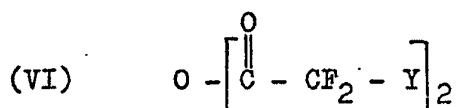
30

donde Y es el definido anteriormente o un derivado activo del mismo. La identidad del agente acilante no es crítica;

1 los agentes acilantes adecuados son los haluros de 2,2-
difluoralcanoilo:

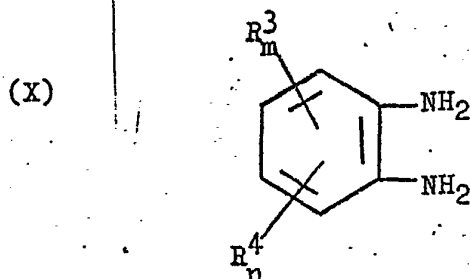


5 y los anhídridos 2,2-difluoralcanoicos:



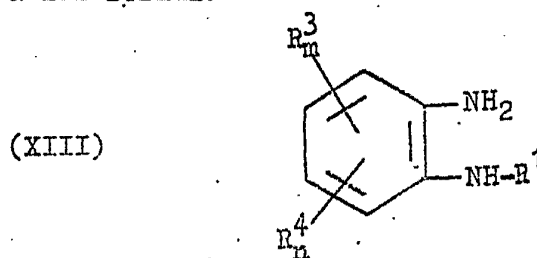
10 donde Y es el denifido anteriormente. Puede variar el tipo
de diamina de partida con la que se efectúa la reacción -
de acilación.

En el caso de los compuestos de fórmula 1, donde
 R^1 es hidrógeno, la diamina de partida es un compuesto que
responde a la siguiente fórmula:



20 y o bien se introduce un grupo acilo (de manera que R^1 re-
presenta hidrógeno) o se introducen dos grupos acilo idén-
ticos (R^0 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CF}_2-\text{Y}$).

25 Por otra parte, cuando R^1 es cualquier radical
distinto de hidrógeno, la diamina de partida apropiada es
un compuesto que ya contiene el radical R^1 deseado y res-
ponde a las fórmula:

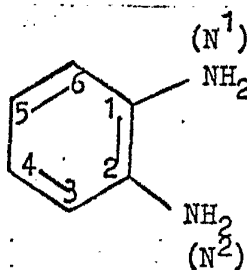


1 donde los símbolos son los definidos anteriormente y el grupo R^0 característico es análogamente introducido por acilación.

5 Aunque las vías de síntesis antes descritas son convenientes y son las preferidas, también pueden utilizarse otros caminos. Así, por ejemplo en el caso de que R^1 sea un grupo acilo, el grupo R^1 es convenientemente introducido en algunos casos después de que ya ha sido in-
10 troducido el grupo R^0 . Sin embargo, debido al efecto acti-
vante sobre la acilación de los átomos de flúor α , general-
mente se prefiere que ya estén presentes grupos distintos del radical 2,2-difluoralcanoilo cuando se introduce este grupo.

15 La preparación de amidas por acilación de las co-
rrespondientes aminas con diversos agentes acilantes cons-
tituye un método de síntesis conocido. Estas preparaciones se realizan de acuerdo con los procedimientos conocidos pa-
ra efectuar este método. Así, cuando el agente acilante es un anhídrido, la reacción se lleva a cabo convenientemente
20 a la temperatura ambiente; puede utilizarse un disolvente, que puede ser un exceso de anhídrido excepto en el caso de las aminas donde R^1 es hidrógeno. Cuando se emplea un halu-
ro de acilo como agente acilante, la reacción debe llevar-
se a cabo necesariamente en presencia de un aceptor de ha-
25 luro de hidrógeno y preferiblemente en presencia de un di-
solvente inerte y es preferible enfriar la mezcla de reac-
ción por ejemplo a temperaturas de 0-10°C. En el caso de cualquier agente acilante, el producto se separa por pro-
cedimientos convencionales y, si se desea, puede ser purifi-
30 cado también por procedimientos convencionales.

1 Por razones de uniformidad, siempre que sea po
sible los materiales de partida y los productos de esta
invención son denominados como o-fenilendiaminas. De acuer
do con la práctica común de nomenclatura, la identificación
5 de las diversas posiciones de los sustituyentes es la si-
guiente:



10 donde cualquier átomo de nitrógeno lleva un sustituyente
alcanoílo u otro (R⁰, R¹), los números de posición en el
anillo son identificados como números primos para distin-
guirlos de los números de las posiciones sobre el sustituy
15 ente R⁰ ó R¹.

En la definición anterior de los compuestos de
fórmula I, como ocurre en general en esta memoria y en las
reivindicaciones, cada uno de los términos "halo" y "haló
20 geno", cuando no están calificados sino que se utilizan so
los y en el término compuesto "alcanoílo halogenado", se -
refieren a bromo, cloro, flúor o yodo solamente.

Una característica estructural esencial y diferen
ciadora de los compuestos de fórmula 1, es el radical -
25 2,2-difluoralcanoílo (R⁰); son representativos de estos
radicales los siguientes:

- difluoracetilo
- trifluoracetilo
- difluorcloroacetilo
- 30 pentafluorpropionilo

1

heptafluorbutirilo

nonafluorvalerilo

2,2,3,3-tetrafluorpropionilo

undecafluorhexanoilo

5

tridecafluorheptanoilo

pentadecafluoroctanoilo

2,2-difluorpropionilo

2,2-difluorbutirilo

2,2-difluor-3-bromopropionilo

10

2,2-difluor-3-cloropropionilo

2,2-difluor-3,4-diclorobutirilo

2,2-difluor-4-bromobutirilo

2,2,3-trifluorpropionilo

2,2,3-trifluorbutirilo

15

2,2,3,4-tetrafluorbutirilo

2,2-difluor-3-bromo-4-clorobutirilo

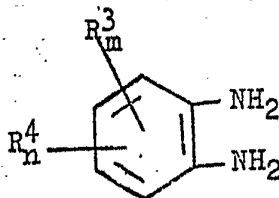
Los grupos R⁰ preferidos son trifluoracetilo, difluoracetilo, difluorcloroacetilo y 2,2,3,3-tetrafluorpropionilo.

20

Los materiales de partida a emplear de acuerdo con esta invención se preparan por procedimientos conocidos y algunos de ellos se encuentran en el mercado. Los materiales de partida de fórmula

25

(X)



30

se preparan mediante diversas etapas de síntesis necesarias para introducir los radicales requeridos. En el caso más -

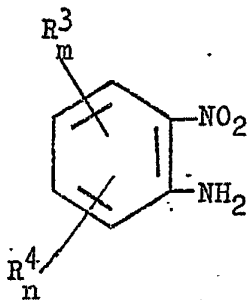
1 conveniente, uno o los dos grupos NH_2 se introduce por con-
versión de un grupo halógeno. Asimismo, el grupo o grupos
amino puede ser introducido por nitración y posterior reduc-
ción. Estas diversas etapas de síntesis se llevan a cabo -
5 en general, de forma más conveniente, con materiales de par-
tida que ya contiene los radicales R^3 y R^4 requeridos. Sin
embargo, algunas veces se prefiere que estos sustituyentes,
por ejemplo cuando son nitro o halógeno, sean introducidos
simultáneamente con las etapas de síntesis que conducen a
10 la introducción de los grupos amino.

Así, por ejemplo, cuando la diamina está tetrasus-
tituida, el benceno tetrasustituído correspondiente es ni-
trado en cada una de las posiciones orto restantes y des-
pués los grupos nitro son reducidos.

15 Los compuestos de fórmula 1 donde R^1 es un radi-
cal distinto de hidrógeno se preparan a partir de diaminas
iniciales que ya contienen el radical R^1 requerido. Estos
materiales de partida se preparan a su vez a partir de las
diaminas iniciales correspondientes antes descritas, por -
20 reacción con un haluro de acilo apropiado o, en el caso de
que R^1 represente



con un haloformiato de alquilo inferior o de fénilo apro-
piado. Sin embargo, también estos materiales de partida -
25 pueden ser preparados a partir de o-nitroanilinas:



1 por acilación y posterior reducción, ambas mediante procedimientos muy conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I son útiles como herbicidas, insecticidas y aracnicidas.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la síntesis de los compuestos de fórmula I, y permitirán a los expertos en la técnica poner en práctica esta invención.

EJEMPLO I

10 Se disuelven 2,0 g de 3,4,5,6-tetracloro-o-fenilendiamina en 50 ml de benceno y 0,8 ml de trietilamina y la solución se trata con 1,84 g de anhídrido trifluoracético. Después la mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo, se refluje durante 16 horas, se condensa por evaporación hasta 20 ml y el producto deseado, N¹-trifluoracetil-3',4',5',6'-tetracloro-o-fenilendiamina, se separa por
15 filtración y se recristaliza en cloroformo, p.f. 245-247°C.

Análisis para C₉H₅F₆N₂O₃:

Calculado: C, 34,08; H, 1,58; N, 13,24 %

Encontrado: C, 34,34; H, 1,60; N, 13,24.

20 EJEMPLO 2

Otros compuestos representativos de esta invención son fácilmente preparados por los procedimientos de los ejemplos anteriores, utilizando materiales de partida análogos. Estos compuestos son los siguientes:

25 N¹-trifluoracetil-N²-p-toluoil-5',6'-dicloro-o-fenilendiamina, preparada por reacción de cloruro de trifluoracetilo con N²-p-toluoil-5,6-dicloro-o-fenilendiamina.

30 N¹-trifluoracetil-3'-nitro-5'-cloro-o-fenilendiamina, p.f. 184-186°C, preparada por reacción de anhídrido trifluoracético con 3-nitro-5-cloro-o-fenilendiamina.

1 N^1 -trifluoracetil- N^2 -(metoxicarbonil)-5',6'-difluor-o-fenilendiamina, preparada por reacción de anhídrido trifluoracético con N^2 -(metoxicarbonil)-5,6-difluoro-o-fenilendiamina.

5 N^1 -difluoracetil- N^2 -(3,4-diclorobenzoil)-5'-cloro-o-fenilendiamina, preparada por reacción de anhídrido difluoracético con N^2 -(3,4-diclorobenzoil)-5-cloro-o-fenilendiamina.

10 N^1 -pentafluorpropionil- N^2 -(5-bromo-m-toluoil)-3',4',5',6'-tetracloro-o-fenilendiamina, preparada por reacción de anhídrido pentafluorpropiónico con N^2 -(5-bromo-m-toluoil)-3,4,5,6-tetracloro-o-fenilendiamina.

15 N^1 -heptafluorbutiril- N^2 -(sec-butoxicarbonil)-4'-bromo-o-fenilendiamina, preparada por reacción de anhídrido heptafluorbutírico con N^2 -(sec-butoxicarbonil)-4-bromo-o-fenilendiamina.

20 N^1 -(2,2-difluorpropionil)- N^2 -(3-nitro-5-isopropoxibenzoil)-5',6'-dicloro-o-fenilendiamina, preparada por reacción de bromuro de 2,2-difluorpropionilo con N^2 -(3-nitro-5-isopropoxibenzoil)-5,6-dicloro-o-fenilendiamina.

EJEMPLO 3

Otros compuestos de fórmula I, II y III preparados por los procedimientos de los ejemplos anteriores y de la memoria son:

25 N^1 -trifluoracetil- N^2 -(2,4-dicloro-6-metoxibenzoil)-6'-nitro-o-fenilendiamina, p.f. 200-201°C.

N^1 -trifluoracetil- N^2 -benzoil-4',5'-dicloro-o-fenilendiamina.

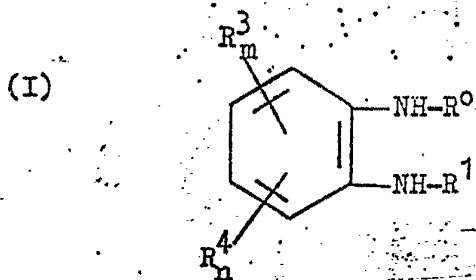
30 N^1 -trifluoracetil- N^2 -naftoil-4'-nitro-o-fenilendiamina.

1 N¹-clorodifluoracetil-N²-furoil-4',5'-dicloro-o-fenilendiamina.

En resúmen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

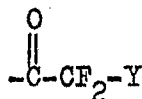
5 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de N-(2,2-difluoralcanoil)-o-fenilendiamina sustituidos en el anillo de fórmula

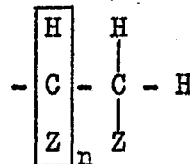


donde

15 R⁰ es un radical 2,2-difluoralcanoilo de fórmula



donde Y es hidrógeno, cloro, flúor, difluormetilo, perfluoralquilo C₁-C₆ o un radical de fórmula



donde cada símbolo Z representa independientemente hidrógeno o halógeno y n es 0 o 1;

25 R¹ es

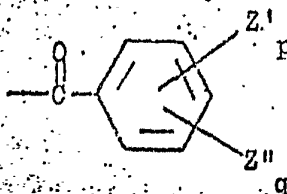
hidrógeno,

un radical de fórmula $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{Y}^1$ donde Y¹ es alquilo C₁-C₄ o fenilo,

benzoílo,

30 furoílo,

naftoilo o
benzoilo sustituido de fórmula



donde cada símbolo Z' es independientemente halógeno o nitro, Z'' es alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, p es 0, 1 o 2, q es 0 o 1 y la suma de p y q es 1-3;

cada R³ es independientemente halógeno;

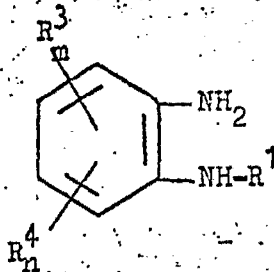
R⁴ es nitro;

m es un número entero de 0 a 4;

n es 0 o 1 y la suma de m y n es un número entero de 1 a 4;

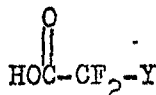
sometido a la limitación adicional de que, cuando R¹ es hidrógeno, la posición orto del anillo con respecto al grupo -NH-R¹ contiene uno de los radicales denominados R³ ó R⁴ que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

(VII)



donde los diversos símbolos son los definidos anteriormente con un agente acilante de fórmula

(IV)



donde Y es el definido anteriormente, o un derivado activo

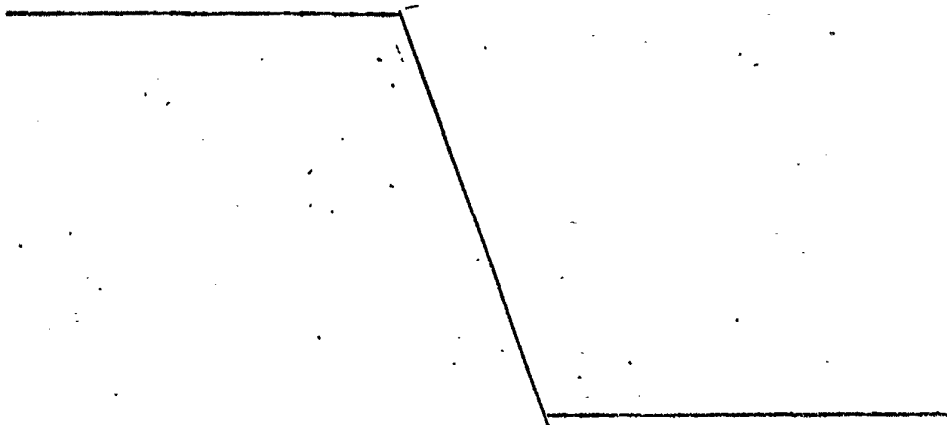
1 del mismo, en presencia de un disolvente a una temperatura a partir de 25°C a reflujo.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N¹-trifluoracetil-3'-nitro-5'-cloro-o-fenilendiamina, caracterizado por hacer reaccionar 3-nitro-5-cloro-o-fenilendiamina con anhídrido trifluoracético.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N¹-trifluoracetil-3',4',5',6'-tetracloro-o-fenilendiamina, caracterizado por hacer reaccionar 3,4,5,6-tetracloro-o-fenilendiamina con anhídrido trifluoracético.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N¹-trifluoracetil-N²-(2,4-dicloro-6-metoxibenzoil)-6'-nitro-o-fenilendiamina, caracterizado por hacer reaccionar N²-(2,4-dicloro-6-metoxibenzoil)-6'-nitro-o-fenilendiamina con anhídrido trifluoracético.

20 Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE N-(2,2-DIFLUORALCANOIL)-O-FENILENDIAMINA SUSTITUIDOS EN EL ANILLO.

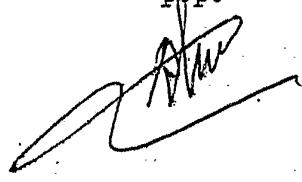


1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de dieciseis
páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 7 de Julio de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30