

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	27.9.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
706.023	21.7.76	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DIFENILAMINA		
71 SOLICITANTE (S)		
ELI LILLY AND COMPANY		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 Estados Unidos		
72 INVENTOR (ES)		
Albert James Clinton y George Oliver Plunkett O'Doherty, estadounidense e irlandés.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 La presente invención se refiere a un procedimiento pa-  
ra preparar nuevas difenilaminas que tienen sustituyentes  
de alquilo pequeños en el amino nitrógeno, caracterizado por  
5 hacer reaccionar una anilina y un 2-halo-3,5-dinitrobenzotri-  
fluoruro. Los compuestos son útiles como intermedios para la  
preparación de difenilaminas rodenticidas.

Esta invención pertenece a los ramos de rodenticidas  
química orgánica y se proporcionan nuevos intermedios para la  
preparación de rodenticidas.

10 Desde hace tiempo, los rodenticidas han constituido la  
materia objeto de investigación. Las ratas y ratones trans-  
miten muchas enfermedades y crean estragos cuando comparten  
las habitaciones del género humano. Ensucian y contaminan  
los edificios y destruyen los edificios y su contenido median-  
15 te la construcción de túneles y nidos. Los animales, cuando  
están presentes en números considerables, consumen o contami-  
nan grandes cantidades de alimento.

Se han descubierto muchas clases de rodenticidas y toda-  
vía se están usando. Probablemente el rodenticida, existente  
20 mejor, es el compuesto químico orgánico, warfarina. Los roe-  
dores, sin embargo, están desarrollando resistencia a los  
rodenticidas existentes. Los venenos metálicos, tales como  
los compuestos de arsénico y talio, se usan hasta un cierto  
grado, pero evidentemente son bastante peligrosos para las  
25 personas y los animales útiles.

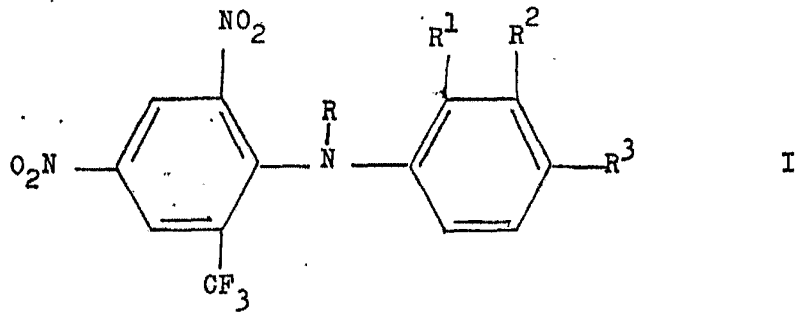
Las difenilaminas terciarias tales como aquellas de  
esta invención no han sido conocidas con anterioridad. Las  
difenilaminas secundarias, sin embargo, han sido conocidas  
con anterioridad, como fungicidas e insecticidas.

30 La presente invención proporciona un procedimiento

para preparar nuevos compuestos de difenilamina de fórmula

1

5



10

en donde R representa metilo, etilo o propilo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente hidrógeno, metilo o trifluormetilo;

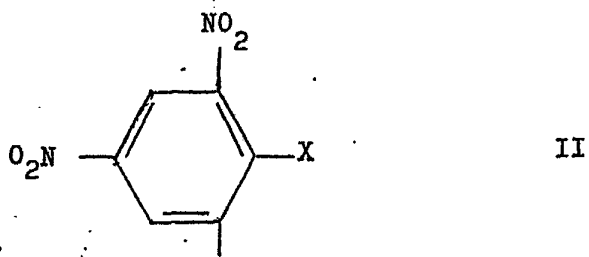
R<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo;

15

con la condición de que no más de un R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un grupo que no sea hidrógeno;

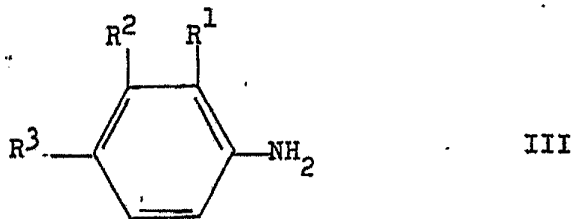
caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de 2-halo-3,5-dinitrobenzotrifluoruro de fórmula

20



25

en donde X es halo, con un compuesto de anilina de fórmula



30

1 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha definido en lo que antecede; seguido por la N-alquilación del compuesto obtenido de esta manera.

5 Todos los compuestos que se describen en este documento se denominarán como difenilaminas por razones de continuidad, aún cuando las reglas de nomenclatura podrían requerir algunos compuestos se denominen de otra manera.

10 Todos los porcentajes y partes que se describen a continuación se refieren a porcentajes y partes en peso, y todas las temperaturas son de la escala de Celsius.

15 Se mencionan los siguientes compuestos ejemplarios únicamente para asegurarse que el lector comprende totalmente la invención.

N,2-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluormetil-difenilamina

15 N-etil-3-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluormetildifenilamina

4-metil-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluormetildifenilamina

20 2-metil-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluormetildifenilamina

2,4-dinitro-N-propil-3',6-bis(trifluormetil)difenilamina

N-etil-2,4-dinitro-2',6-bis(trifluormetil)difenilamina

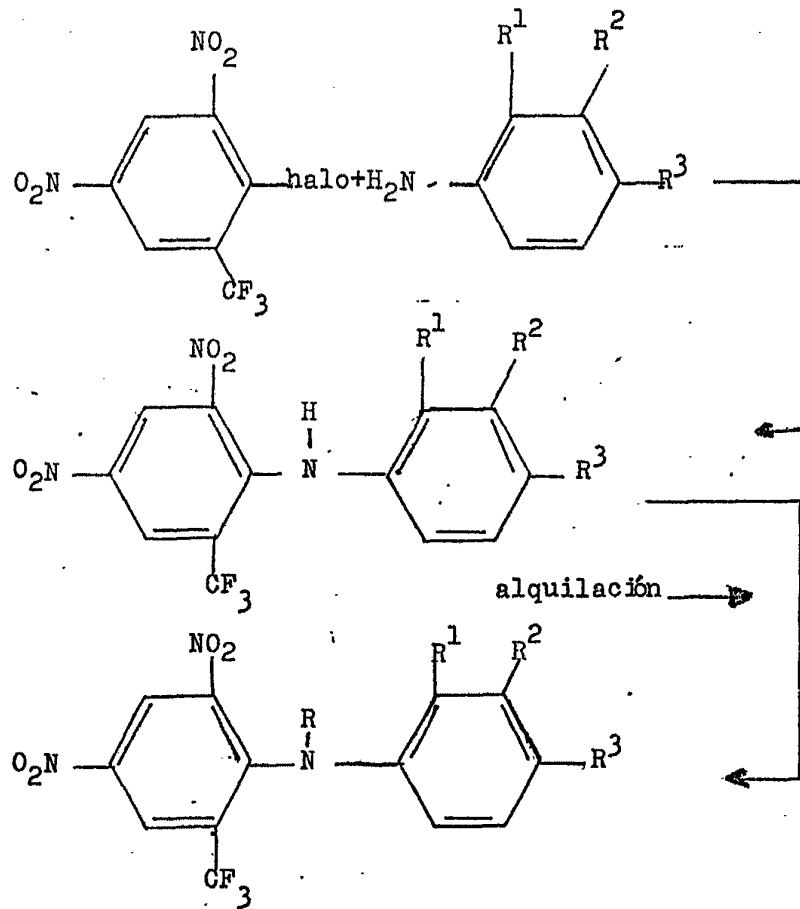
25 3-metil-2',4'-dinitro-N-propil-6'-trifluormetildifenilamina

N-etil-4-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluormetildifenilamina

30 Los compuestos preferidos de esta invención son N-metil-2,4-dinitro-6-trifluormetildifenilamina, N-etil-2,4-dinitro-6-trifluormetildifenilamina, 2,4-dinitro-N-propil-6-trifluor-

1 metildifenilamina, N-metil-2,4-dinitro-3',6-bis(trifluorme-  
2 til)difenilamina, y N-metil-2,4-dinitro-2',6-bis(trifluorme-  
3 til)difenilamina.

4 Los compuestos de la fórmula I se elaboran mediante el  
5 siguiente procedimiento



En la fórmula anterior, el término "halo" se refiere a cualesquiera de los cuatro átomos de halógeno comunes, de los cuales se prefiere el cloro y el flúor y de los cuales el

1 cloro es usualmente el más conveniente.

5 Los pasos individuales del procedimiento anteriormente citado no son extraordinarios en la química orgánica, y se llevan a cabo como es de esperar por un químico orgánico o experto. Las reacciones de copulación que unen los anillos de anilina y benzotrifluoruro se llevan a cabo rápidamente a 10 temperaturas relativamente bajas dentro de la escala de -20° a 10° en dimetilformamida en presencia de hidruro de sodio. Son útiles asimismo otros medios. Las reacciones pueden llevarse a cabo, por ejemplo, en alcanos tales como etanol, 10 en cuyos disolventes la temperatura de reacción puede estar más elevada dentro de la escala de 10° a 25°. Otros disolventes, incluyendo cetonas por ejemplo acetona y cetona de metil- 15 letilo y éteres incluyendo éter de dietilo y tetrahidrofurano, son disolventes de reacción satisfactorios.

20 Por lo general, es necesaria una base fuerte para servir como un limpiador o depurador de ácido. El hidruro de sodio, tal como se menciona en lo que antecede, por lo general es la base más útil, pero pueden usarse otras bases incluyendo bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio y carbonato de sodio, y aminas terciarias orgánicas tales como piridina y trietilamina, así como un exceso del compuesto de partida de anilina.

25 La N-alquilación de las difenilaminas se lleva a cabo con reactivos tales como dialquilsulfato o un haluro de alquilo en presencia de una base. Cuando se usa un dialquilsulfato, el disolvente de reacción preferido es acetona. Otros disolventes, tales como tetrahidrofurano, dioxano y éter de dietilo, son también útiles, así como lo son los alcanos 30 por ejemplo hexano y octano. La dimetilformamida es el di-

1 solvente preferido para las alquilaciones como haluros de alquilo, aún cuando la acetona es también excelente. Pueden usarse otros disolventes, tal y como se ha descrito en lo que antecede.

5 Las bases preferidas para usarse en las reacciones de alquilación son aquellas que tienen un efecto de deshidratación particularmente el carbonato de sodio. Sin embargo, pueden usarse bases inorgánicas, tales como carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de metal alcalino, así como hidruros de metal alcalino.

10 La cantidad de la base usada depende de la temperatura de reacción. Cuanto más elevada es la temperatura de reacción en el paso de alquilación, mayor será el exceso de la base necesario. Cuando la temperatura de reacción es aproximadamente a temperatura ambiente, puede usarse un pequeño exceso de la base, por ejemplo, dos moles de la base por mol de difenilamina. Cuando se usan temperaturas de reacción muy elevadas tal como de 100°, debe usarse un gran exceso de la base dentro de la escala de 10 veces.

20 Se reconocerá que es importante evitar la contaminación de la mezcla de reacción de alquilación con agua.

25 Por lo general, las alquilaciones con dialquilsulfatos se llevan a cabo mejor a temperatura de aproximadamente 80°, aún cuando pueden usarse temperaturas desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. Las condiciones próximas a la temperatura ambiente, tales como de 20° hasta 35°, se prefieren para alquilaciones con haluro de alquilo, pero pueden usarse temperaturas elevadas aún tan elevadas así como de 150°.

30 Las anilinas sustituidas de partida y los haluros de

1 fenilo se obtienen rápidamente mediante métodos que se conocen comúnmente en la literatura química.

5 Las anilinas sustituidas con trifluormetilo se preparan mejor tal como lo reconocerán los químicos obteniendo primero una anilina sustituida con ácido carboxílico que tiene los grupos de ácido en los sitios de los trifluormetilos deseado. El grupo ácido se somete a fluoración con tetrafluoruro de azufre.

10 Los siguientes ejemplos, que muestran la preparación de los compuestos típicos de la fórmula I, se presentan para asegurarse que los químicos orgánicos pueden obtener fácilmente cualquier compuesto deseado. Los productos de los ejemplos se identifican mediante análisis de resonancia magnética nuclear, microanálisis elemental, cromatografía de capa delgada y en algunos casos mediante espectrofotometría de masa y análisis infrarrojo.

15 Ejemplo 1

20 N-metil-2,4-dinitro-6-trifluormetildifenilamina

25 Una porción de 27 gramos de 2-cloro-3,5-dinitrobenzotri-fluoruro se añadió a 20 gramos de anilina y 75 mililitros de etanol. Después de agitarse brevemente a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sembró con una muestra pequeña de producto intermedio deseado, y se formó inmediatamente un precipitado. El material precipitado se separó mediante filtración y se identificó como 28,5 gramos de 2,4-dinitro-6-trifluormetildifenilamina.

30 El producto intermedio de N-metilado en dos maneras diferentes ambas de las cuales se muestran por razones de cla-

1 ridad.

5 A. Una porción de 3,3 gramos de la difenilamina intermedia se absorbió en 1,5 mililitros del dimetilformamida, y se añadieron 1,3 gramos de hidruro de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadieron 1,5 mililitros de yoduro de metilo, con la evolución de calor. Después de 1 ½ horas, se añadieron otros 2 mililitros de yoduro de metilo y la mezcla se calentó ligeramente. Después de 2 horas más, la mezcla de reacción se añadió a una cantidad grande de agua fría y la capa acuosa se decantó. El aceite restante se absorbió en éter de dietilo y se agitó con sulfato de magnesio y carbón vegetal. Después de que los sólidos se filtraron la solución se evaporó hasta sequedad para producir 2,4 gramos de un aceite rojo oscuro que se solidificó al enfriarse. El sólido se calentó con éter de petróleo, se enfrió y se filtró para producir 2,4 gramos de N-metil-2,4-dinitro-6-trifluorometildifenilamina, de temperatura de fusión de 84° a 86°.

10

15

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
20 C	49,28%	49,24%
H	2,95	3,05
N	12,31	12,31

25 B. Once gramos de difenilamina intermedia se combinaron con 45 mililitros de dioxano, 14 gramos de carbonato de sodio y 6 mililitros de dimetilsulfato y se agitaron a temperatura de reflujo durante 24 horas. Doce mililitros de dimetilsulfato adicionales y 10 gramos de carbonato de sodio se añadieron luego y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 horas más. Se vació luego en agua y se agitó durante 4 horas. La capa acuosa se decantó luego y el re-

30

1 siduo se absorbió luego en cloruro de metileno y se filtró.  
El soluto se identificó como siendo de aproximadamente 10  
gramos de N-metil-2,4-dinitro-6-trifluormetildifenilamina  
cruda.

5 Ejemplo 2

2,4-dinitro-N-propil-6-trifluormetildifenilamina

10 Una porción de 5 gramos de intermedio de difenilamina  
preparado en el primer paso del Ejemplo 1 se alquiló con  
yoduro de propilo en 80 mililitros de dimetilformamida en  
presencia de 20 gramos de carbonato de sodio. La mezcla de  
reacción se agitó a temperatura de 110° durante 72 horas.  
15 El producto se recuperó enfriando rápidamente la mezcla de  
reacción con agua extrayéndose con cloruro de metileno y eva-  
porando el disolvente al vacío. La purificación del produc-  
to crudo en una columna cromatográfica de gel de sílice,  
eluyéndose con tolueno, produjo 1,2 gramos del producto puro,  
un líquido, de crestas de resonancia magnética nuclear a 0,92  
20 (triplete), 1,35-2,05, 3,59, 6,45-6,78, 6,82-7,38, 8,63 y  
8,76 ppm.

Ejemplo 3

25 N-metil-2,4-dinitro-2',6-bis(trifluormetil)difenilamina

30 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, 4,8  
gramos de 2-aminobenzotrifluoruro se copularon con 8,1 gra-  
mos de 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro para producir  
4,5 gramos de 2,4-dinitro-2',6-bis(trifluormetil)difenilami-  
na, después de purificarse a través de una columna de gel de

1 sílice con cloruro de metileno como el disolvente de elu-  
ción.

5 Una porción de 2 gramos del intermedio anteriormente  
citado se alquiló con 5 mililitros de dimetilsulfato en ace-  
tona en presencia de carbonato de sodio. El producto se re-  
cristalizó de etanol para producir 75 miligramos de de N-me-  
til-2,4-dinitro-2',6-bis(trifluorometil)difenilamina, de  
temperatura de fusión de 148° a 149°C.

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
10 C	44,02%	43,73%
H	2,22	2,26
N	10,27	10,09

Ejemplo 4

15

N,4-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

Una porción de 10 gramos de p-toluidina se copuló con  
12,6 gramos de 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en eta-  
nol de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 1.  
20 El producto intermedio se recuperó mediante filtración y se  
identificó como 10,1 gramos de 4-metil-2',4'-dinitro-6'-  
trifluorometildifenilamina.

25

Una porción de 1 gramo de producto intermedio anterior-  
mente citado se alquiló con 5 mililitros de yoduro de metilo  
en 12 mililitros de acetona en presencia de 5 gramos de car-  
bonato de sodio. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo  
durante 96 horas. La mezcla luego se evaporó hasta sequedad  
y el residuo se digirió con dos porciones de 150 mililitros  
de hexano caliente. El hexano se filtró en caliente, y el  
30 material filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El

1 residuo se recristalizó de etanol para producir 750 miligramos de N,4-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluormetildifenilamina de temperatura de fusión de 124° a 125°.

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
5 C	50,71%	50,51%
H	3,40	3,35
N	11,83	11,75

Ejemplo 5

10 N-metil-2,4-dinitro-3',6-bis(trifluormetil)difenilamina

15 Veinte gramos de 3-aminobenzotrifluoruro se copularon con 16,8 gramos de 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en 200 mililitros de etanol anhidro a temperatura de reflujo durante la noche. El etanol luego se eliminó al vacío y el producto se separó de la sal de hidrocloreuro de subproducto disolviéndose en tolueno. El tolueno luego se evaporó al vacío y el producto intermedio se recristalizó de etanol para producir aproximadamente 13 gramos de 2,4-dinitro-3',6-bis (trifluormetil) difenilamina, de temperatura de fusión de 20 99° a 100°.

25 Una porción de 4 gramos del intermedio anteriormente citado luego se alquiló con 10 mililitros de dimetilsulfato en acetona en presencia de carbonato de sodio de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1B. El producto se recristalizó de etanol para recoger 2 gramos de N-metil-2,4-dinitro-3',6-bis(trifluormetil)difenilamina, de temperatura de fusión de 108° a 109°.

		<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
1	C	44,02%	44,01%
	H	2,22	2,35
	N	10,27	10,23

5

Ejemplo 6

N,2-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina

10 Quince gramos de o-toluidina se copularon con 18,9 gramos de 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en 150 mililitros de etanol a temperatura de reflujo durante la noche. Se formó un material precipitado cuando la mezcla se enfrió. El material precipitado se recogió y se identificó como 6,8 gramos de 2-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina.

15 El producto intermedio anteriormente citado se empleó con 20 mililitros de dimetilsulfato en 25 mililitros de acetona en presencia de 12 gramos de carbonato de sodio. La mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo durante 24 horas y luego se diluyó con 50 mililitros de agua. La capa acuosa se decantó y el residuo se absorbió en cloruro de metileno, se lavó con agua se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se separó después de evaporarse y se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con 1:1 de pentano:cloruro de metileno como el disolvente de elución. Se recogieron cuatro gramos de N,2-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluorometildifenilamina, pura de temperatura de fusión de 106° a 108°.

		<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
25	C	50,71%	50,88%
	H	3,40	3,46
30	N	11,83	12,08

1 Los productos intermedios de fórmula I se usaron en la  
preparación de una serie importante de rodenticidas haloge-  
nando o nitrando el anillo de anilina, apropiadamente. Las  
reacciones se hicieron de acuerdo con la práctica usual de  
5 la química orgánica.

Por ejemplo, las halogenaciones usualmente se llevan a  
cabo mejor con el halógeno elemental en ácido acético, o  
en cloruro de metileno o un disolvente halogenado similar,  
incluyendo cloroformo o tetracloruro de carbono. La haloge-  
nación a temperatura ambiente usualmente es efectiva, pero  
10 se obtiene una velocidad aumentada de la reacción mediante  
una leve elevación de la temperatura de reacción dentro de  
la escala de 25° a 50°. La cloración se lleva a cabo mejor  
con halógeno gaseoso elemental, pero la bromación puede  
15 efectuarse con agentes tales como N-bromosuccinimida y  
ácido dibromoisocianúrico aún cuando la reacción con bro-  
mo elemental usualmente es bastante satisfactoria.

La yodación se lleva a cabo mejor con monocloruro  
de yodo como el reactivo.

20 Cuando va a prepararse un compuesto que no tiene un  
4-sustituyente frecuentemente será necesario bloquear la  
posición 4 antes de la halogenación. Es conveniente usar  
un ácido sulfónico como el grupo de bloqueo, debido a que  
debe añadirse relativamente y eliminarse relativamente.

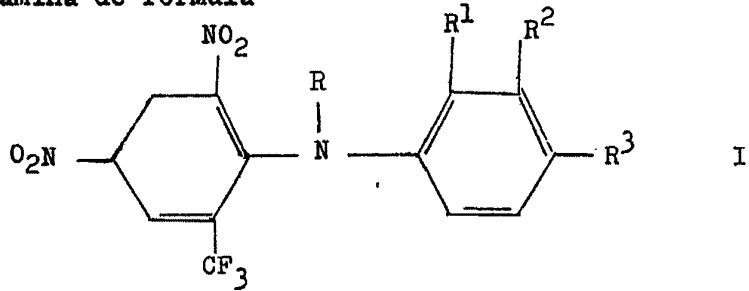
25 La inserción de grupos nitro en el anillo de anilina  
se logra fácilmente con ácido nítrico concentrado en una  
solución de ácido acético a temperatura ambiente. Pueden  
también usarse otras reacciones de nitración, tales como  
una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados a  
30 temperaturas elevadas. Por lo general no se usa disolven-

1 te alguno en las reacciones de nitración que no sean los ácidos mismos.

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

5 REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar compuestos de difenilamina de fórmula



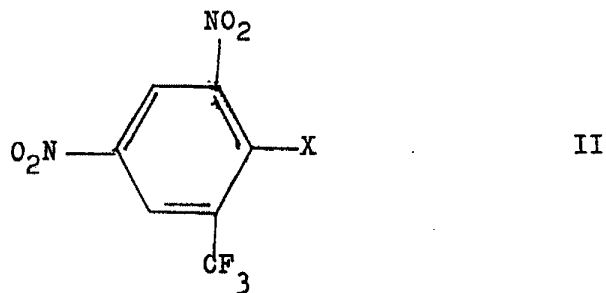
en donde R representa metilo, etilo o propilo;

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente hidrógeno, metilo o trifluorometilo;

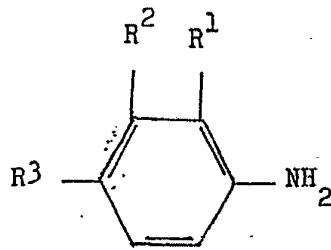
R<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo;

con la condición de que no más de uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un grupo que no sea hidrógeno;

20 caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de 2-halo-3,5-dinitrobenzotrifluoruro de fórmula



30 en donde X es halo, con un compuesto de anilina de fórmula



III

1  
5  
en donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son como se ha definido en lo que antecede; seguido por la N-alquilación del compuesto obtenido de esta manera.

10  
15  
2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar N-metil-2,4-dinitro-6-trifluorometildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar el 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro con anilina; seguido por la N-alquilación con yoduro de metilo.

20  
3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar N-metil-2,4-dinitro-6-trifluorometildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro con anilina; seguido por la N-alquilación con dimetilsulfato.

25  
4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar N-propil-2,4-dinitro-6-trifluorometildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro con anilina; seguido por la N-alquilación con yoduro de propilo.

30  
5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar N-metil-2,4-dinitro-2',6-bis(trifluorometil)difenilamina, caracterizado por hacer reaccionar 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro con 2-amino-benzotrifluoruro; seguido por la N-alquilación con dimetilsulfato.

1  
5  
6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar N,4-metil-2',4'-dinitro-6'-trifluormetildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro con p-toluidina; seguido por la N-alquilación con yoduro de metilo.

10  
7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar N-metil-2,4-dinitro-3'-6-bis(trifluormetil)difenilamina, caracterizado por hacer reaccionar 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro y 3-aminobenzotrifluoruro; seguido por la N-alquilación con dimetilsulfato.

15  
8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar N,2-dimetil-2',4'-dinitro-6'-trifluormetildifenilamina, caracterizado por hacer reaccionar 2-cloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro con o-toluidina; seguido por la N-alquilación con dimetilsulfato.

9.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:

20  
10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DIFENILAMINA.

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

Madrid, 27 Septiembre de 1976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30