



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 62527
UTLÄGGNINGSSKRIFT
C Patentti myönnetty 10.01.1983
(45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 C 87/62

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknng	762718
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	23.09.76
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	23.09.76
(41) Tullut julkisaksi — Blivit offentlig	27.03.77
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	26.09.75
21.07.76 USA(US) 617115, 706022	

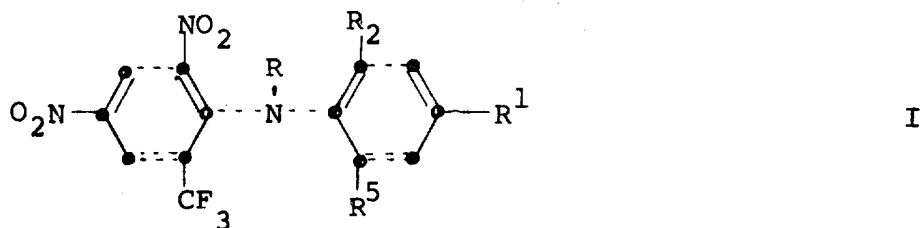
(71) Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206, USA(US)

(72) Barry Allen Dreikorn, Indianapolis, Indiana, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) N-alkyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiinien käyttö jyrsijämyrkkyyinä - Användning av N-alkyl-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyldifenylaminer såsom rodenticider

Keksinnön kohteena kaavan I mukaisten N-alkyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiinien käyttö jyrsijämyrkkyyinä



jossa R on metyyli, etyyli tai propyyli; R¹ on fluori, kloori, bromi- jodi tai trifluorimetyyli ja R² ja R⁵ tarkoittavat toisistaan riippu- matta fluoria, klooria, bromia tai trifluorimetyyliä.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R on metyyli ja ne, joissa R¹, R² ja R⁵ tarkoittavat halogeenia.

Keksinnön mukaisia difenyyliamineja vastaavia yhdisteitä on kuvattu aikaisemmin kirjallisuudessa, esimerkiksi US-patenttijulkai- sussa 3 948 990. Missään aikaisemmassa julkaisussa ei ole kuitenkaan

esitetty, että tämän tyyppisillä yhdisteillä olisi sellaista aktiiviteettia, että niitä voitaisiin käyttää rodentisideina. Sekundaariset difenyyliamiinit tunnetaan alalla fungisideina ja insektisideinä. Nyt on yllättävästi havaittu, että difenyyliamiinin alkyylisubstituentin saavat aikaan sen, että rotat hyväksyvät paremmin aktiivianetta sisältävän syötin.

Kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä ei aina voida valmistaa yksinkertaisten, suorien menetelmien avulla ja niitä valmistetaan siksi monivaiheisen menetelmän mukaan. Olisi odotettavissa, että tällaisia yhdisteitä voitaisiin syntesoida substituoidun N-alkyylianiiniin suoran reaktion avulla 2-kloori-3,5-dinitrobentsotrifluoridin kanssa. Vaihtoehtoisesti voitaisiin ajatella, että valmistetaan vastaava N-H-difenylamiini ja alkyloidaan tyyppi alkyyljodidilla tai samantapaisella alkyloivalla aineella. Lukuunottamatta yhdisteitä, joissa joko 2- tai 6-asema on substituoinnaton, kumpaakin menetelmää ei todettu käyttökelpoiseksi. Tällöin täytyy käyttää jotakin seuraavassa esitettävän menetelmän toteutusta.

On kauan ollut tiedossa, että rottien ja hiirien lukumäärää täytyy rajoittaa. Rottien ja hiirien tiedetään olevan lukuisten sairauksien kantajina, joista paiserutto on eräs parhaiten tunnettu. Nämä vahingolliset eläimet asuessaan yhdessä ihmisten kanssa likaavat ja saastuttavat myös asuma-alueensa ja tuhoavat rakennuksia ja niiden irtaimistoa rakentamalla tunneleita ja pesiään. Eläimet kuluttavat myös ruokatarvikkeita ja saastuttavat sen mitä eivät kuluta. Rotta-yhdyskunta voi viljavarastossa kuluttaa tai tuhota merkittäviä ravintoainemääriä.

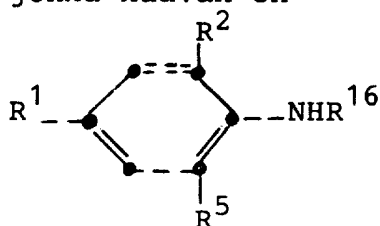
Useita rodentisidejä on ollut ja on edelleen käytössä. Metallipitoisia myrkkyyjä kuten arseenin ja talliumin yhdisteitä käytetään edelleen, mutta ne muodostavat ilmeisesti vakavan vaaran ihmisille ja hyödyllisille eläimille. Orgaaniset kemialliset myrkyt, joista warfariini on parhaiten tunnettu, ovat erittäin laajalti käytettyjä ja ne ovat olleet tehokkaita. Jyrsijöissä on kuitenkin kehittymässä vastustuskyky näitä myrkkyyjä vastaan.

Rodentisideja annetaan yleensä rotille ja hiirille ruoka-aineisiin sekoitettuna. Rodentisidin pitoisuutta seoksessa säädetään siten, että jyrsijät kuluttavat sellaisen määrän, joka on joko akuutisti tai kroonisesti kuolettava. Ei ole edullista valmistaa seoksia niin väkeviksi, että jyrsijä kuolee välittömästi tai edes pian syömisen jälkeen. Jyrsijät ja erikoisesti rotat ovat riittävän älyk-

käitä ymmärtääkseen yhteyden ruokailun ja kuoleamisen välillä, jos aikaväli on erittäin lyhyt. Täten paras käytäntö on säätää rodentisidin pitoisuutta siten, että jyrsijät myrkyttyvät syötyään useita myrkkyyannoksia.

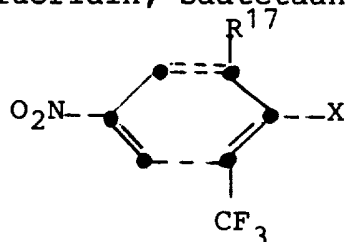
Erikoisolosuhteissa sekoitetaan rodentisidia joskus juomaveteen tai niistä valmistetaan "tartuntajauheita", joita sijoitetaan jyrsijöiden käyttämille kulkuteille. Kun jyrsijät ovat kulkeneet irrallisen myrkkypolun kautta, nuolevat ne jalkansa puhtaiksi ja nauttivat täten rodentisidia.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että a) aniliiniyhdiste, jonka kaavan on



II

jossa R¹, R² ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja R¹⁶ on vety, metyyli, etyyli tai propyyli, saatetaan reagoimaan 2-halogeeni-5-nitrobentsotrifluoridin, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on

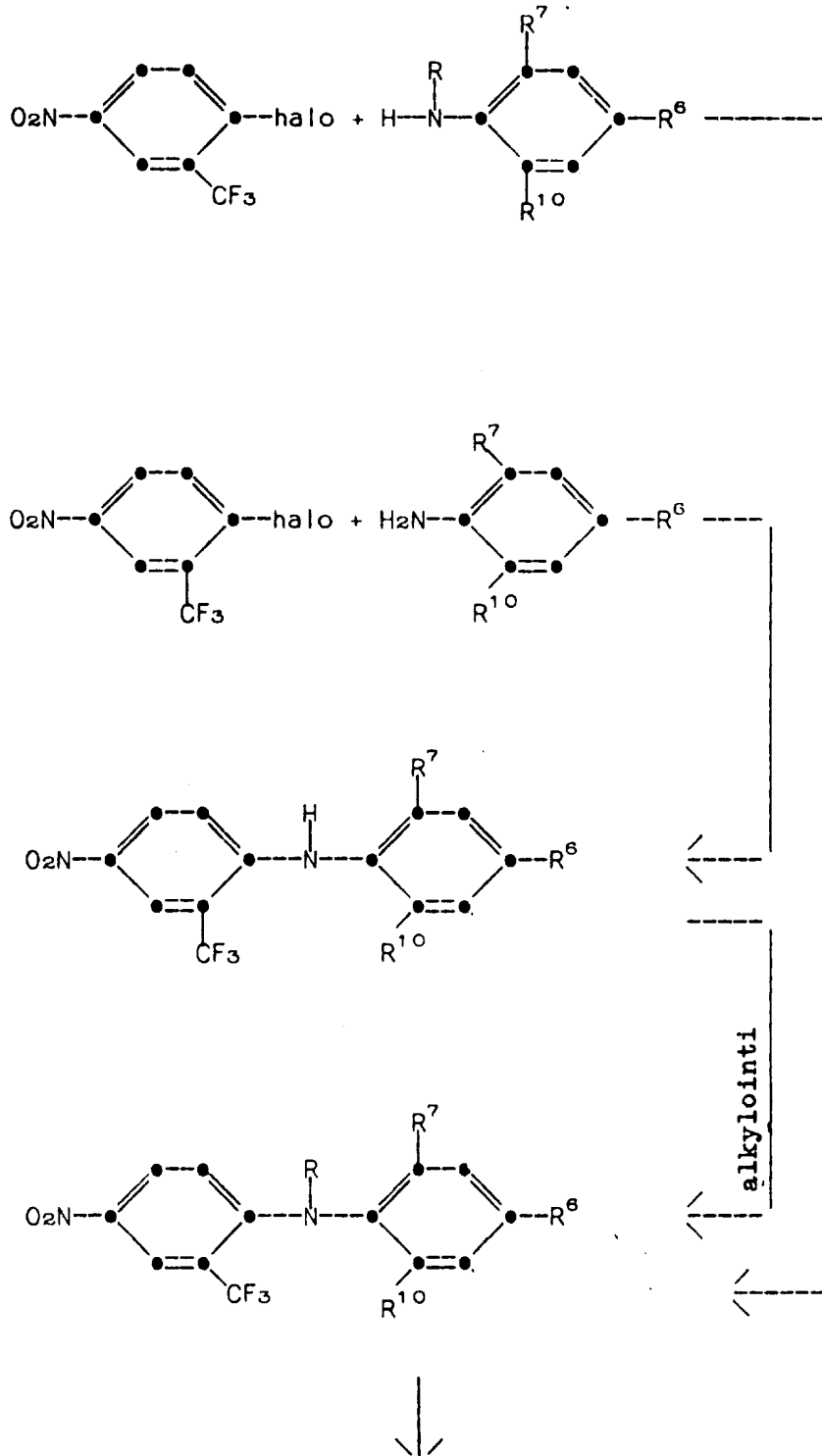


III

jossa R¹⁷ on vety tai nitro sillä edellytyksellä, että R¹⁶ on vety kun R¹⁷ on nitro,

b) vaiheesta a) saatu yhdiste, jossa R¹⁶ vety, alkyloidaan, c) vaiheesta b) saatu yhdiste, jossa R¹⁷ on vety, nitrataan ja c) vaiheesta d) saatu yhdiste, jossa ei ole haluttuja halogeenisubstituentteja, halogenoidaan tarvittaessa.

A.

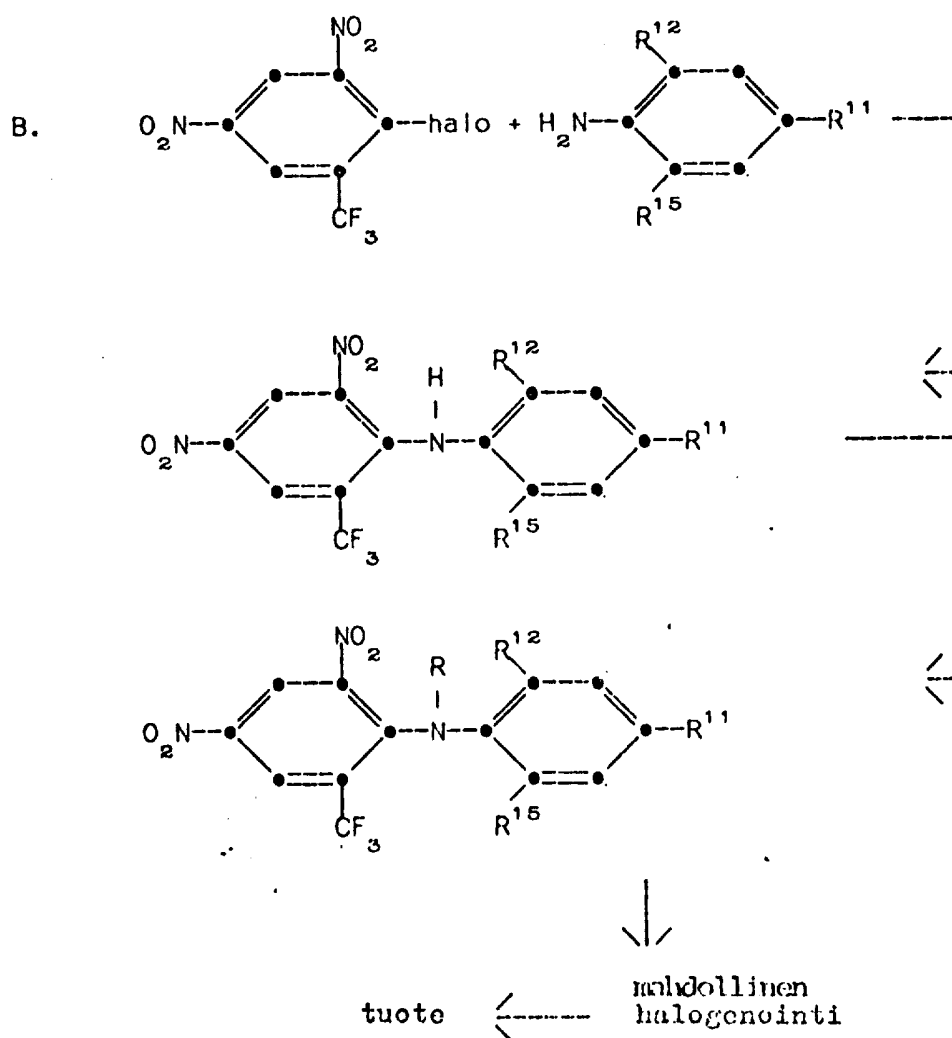


↓

tuote ← nitraus ← ~~halo~~ollinen halogenointi

Edelläolevissa kaavoissa ryhmät R^6 , R^7 ja R^{10} tarkoittavat vastaavasti ryhmiä R^1 , R^2 ja R^5 tai kukin niistä voi tarkoittaa vetyä. Menetelmä voidaan suorittaa käyttäen lähtöaineena aniliinia, jossa on jotkut tai kaikki tuotteen halutuista substituenteista R^1 - R^5 tai substituomatonta aniliinia halutun tuotteen substituenteista riippuen. Aniliinirenkään halogeenisubstituentit voidaan lisätä prosessin lopussa.

Termi "halo" tarkoittaa, että bentsotrifluoridirengas on substituoitu jollakin sopivalla halogeeniatomilla. Kloori- ja fluoriatomit ovat suositeltavia ja kloori on tavallisesti sopivin.



Edelläesitetyn sovellutusmuodon B alkylointivaihe on stee-
risesti estetty aniliinirenkaassa olevien ortosubstituenttien vaiku-
tuksesta. Täten ryhmät R^{11} , R^{12} ja R^{15} tarkoittavat vastaavasti ryh-
miä R^1 , R^2 ja R^5 paitsi, että ainakin toinen ryhmistä R^{12} ja R^{15} tar-
koittaa vetyä. On edullista käyttää lähtöaineena aniliinia, jossa on
halutun tuotteen trifluorimetyylisubstituentit, mutta josta puuttuu
halogeenisubstituentti ja lisätä halogeeniatomi lopullisissa halo-
genointireaktiossa.

Edelläesitetyn menetelmän yksittäiset vaiheet ovat tavanomai-
sia orgaanisessa kemiassa ja ne suoritetaan sinänsä tunnetulla taval-
la. Kytkentäreaktiot, jotka liittyvät aniliini- ja bentsotrifluoridi-
renkaat toisiinsa, suoritetaan helpoimmin verrattain matalissa lämpö-
tiloissa, alueella -20°C - $+10^{\circ}\text{C}$ dimetylformamidissa natriumhydridin
läsnäollessa. Muutkin väliaineet ovat käyttökelpoisia. Reaktiot voi-
daan suorittaa esimerkiksi alkanoleissa kuten etanolissa, joissa
liuottimissa reaktiolämpötila voi olla korkeampi, alueella $10-25^{\circ}\text{C}$.
Muutkin liuottimet, mukaanluettuna ketonit kuten asetoni ja metyyli-
etyyliketoni ja eetterit kuten dietyylieetteri ja tetrahydrofuraani,
ovat tyydyttäviä reaktioliuottimia.

Yleensä tarvitaan voimakasta emästä haponsitojaksi. Natrium-
hydridi, kuten edellä on mainittu, on yleensä sopivin emäs, mutta
voidaan käyttää myös emäksiä, kuten epäorgaania emäksiä esimerkiksi
natriumhydroksidia ja natriumkarbonaattia ja orgaanisia amiineja, esi-
merkiksi pyridiiniä ja trietylamiinia samoinkuin lähtöyhdisteenä ole-
van aniliinin yksinkertaista ylimäärää.

Bentsotrifluoridirenkaan nitraus suoritetaan helposti väke-
vöidyillä typpihapolla etikkahappoliuoksessa huoneenlämpötilassa.
Reaktio on tavanomainen nitraus ja se voidaan suorittaa muillakin
yleisillä nitrausreagensseilla kuten väkevien typpi- ja rikkihappo-
jen seoksella korotetussa lämpötilassa. Lukuunottamatta itse happoja
nitrausreaktioissa ei käytetä liuottimia.

Difenyylimiamiinien N-alkylointi suoritetaan käyttämällä rea-
gensseja kuten dialkyylisulfaattia tai alkyylihalogenidia emäksen
läsnäollessa. Jos käytetään dialkyylisulfaattia, suositeltava reaktio-
liuotin on asetoni. Muutkin liuottimet, kuten tetrahydrofuraani, diok-
saani ja dietyylieetteri ovat käyttökelpoisia samoinkuin alkaanit ku-
ten heksaani ja oktaani. Dimetylformamidi on suositeltava liuotin

alkyloinneissa alkyylihalogenidien kanssa, vaikkakin asetoni on myös erinomainen. Muita edellämainittuja liuottimia voidaan myös käyttää.

Suositteluvia emäksiä alkylointireaktioita varten ovat ne, joilla on dehydraava vaikutus, erikoisesti natriumkarbonaatti. Kuitenkin muitakin epäorgaanisia emäksiä, kuten alkalimetallikarbonaatteja, -bikarbonaatteja ja -hydroksideja, voidaan käyttää samoin kuin alkalimetallihydridejä.

Käytetyn emäksen määrä riippuu reaktiolämpötilasta. Mitä korkeampi on reaktiolämpötila, sitä suurempi ylimäärä emästä tarvitaan. Jos reaktiolämpötila on huoneenlämpötila, voidaan käyttää pientä ylimäärää emästä, kuten 2 moolia emästä moolia kohti difenyyliamiinia. Jos käytetään erittäin korkeita reaktiolämpötiloja, kuten 100°C , täytyy käyttää suuria emäsyylimääriä, noin 10-kertaisia.

On huomattava, että on tärkeää välttää alkylointireaktion saastuminen vedellä.

Yleensä alkyloinnit dialkyylisulfaateilla suoritetaan parhaiten noin 80°C :n lämpötilassa, vaikkakin lämpötiloja, jotka ovat huoneenlämpötilasta refluksointilämpötilaan, voidaan käyttää. Lähellä huoneenlämpötilaa olevat olosuhteet, kuten $20\text{--}35^{\circ}\text{C}$, ovat suositeltavia alkyylihalogenidilla suoritetuissa alkyloinneissa, mutta korotettuja lämpötiloja, aina niinkin korkeita kuin 150°C , voidaan käyttää.

Aniliinirenkaan halogenointi on verrattain yksinkertaista. Klooraukset suoritetaan parhaiten alkuainekloorilla etikkahapossa tai metyleenikloridissa tai vastaavassa halogenoidussa liuottimessa. Bromaukset suoritetaan myös helposti alkuainebromin avulla happamessa väliaineessa, mutta muutkin tavalliset bromausaineet kuten N-bromisukkinimidi ja dibromi-isosyanaurihappo ovat myös hyvin tehokkaita.

Jodaus suoritetaan parhaiten käyttäen jodimonokloridia reagenssina.

Jos valmistettavassa yhdisteessä ei ole 4-substituenttia, on usein välttämätöntä suojata 4-asema ennen halogenointia. Tämä tehdään sopivimmin käyttäen sulfonihappoa suojaryhmänä, koska se voidaan helposti lisätä ja helposti poistaa.

Lähtöaineina käytettyjä substituoituja aniliineja ja fe-nyylihalogenideja saadaan helposti tavaomaisten, kemian kirjallisuudessa esitettyjen menetelmien avulla.

Trifluorimetyyli-substituoidut aniliinit valmistetaan parhaiten tavanomaisin menetelmin muodostamalla ensin karboksyylihapolla substituoitu aniliini, jossa on happoryhmät haluttujen trifluorimetyylien asemassa. Happoryhmä fluorataan rikkitetrafluoridilla.

Tiedetään, että fluorattuja aniliiniyhdisteitä valmistetaan usein liittämällä ensin diatsoniumfluoriboraattisuola asemaan, johon fluoriatomi halutaan. Suola hajotetaan sitten lämmön avulla, jolloin fluoriatomi jää haluttuun asemaan. Vaihtoehtoisesti, kuten äskettäin on havaittu, voidaan fluoriatomeja liittää fenyyliirenkäseen alkuainefluorin avulla erittäin matalissa lämpötiloissa.

Rottia ja hiiriä hävitetään panemalla rottien ja hiirien yleisesti käyttämiin paikkoihin tehokas määrä rodentisidikoostumusta, joka käsittää inertin kantajan ja aktiiviaineena tehokkaan määrän kaavan I mukaista difenyyliamiiniyhdistettä.

Tämän keksinnön käyttökelpoisuus on todettu annostelemalla kaavan I mukaisia yhdisteitä jyrsijöille laboratorikokeissa. Seuraavat tyyppillisten kokeiden tulokset osoittavat kaavan I mukaisten yhdisteiden erinomaista tehokkuutta rodentisideina.

Ensimmäinen esiteltävä koesarja suoritettiin sekoittamalla yhdisteitä viljasta valmistettuun eläinruokaan ja käsiteltyä ravintoa annosteltiin Sprague-Dawley-rotua oleville urospuolisille albinorotille. Käytetyn ruuan koostumus oli seuraava

<u>Aineosa</u>	<u>Prosenttimäärä</u>
Maissijauhoa, keltaista	42,3 %
Kauraa, jauhettua	10,0 %
Vehnää, keskijauhatus	10,0 %
Soijapapuravintoa, liuotinuutettua, kuorittua, 50 %	18,0 %
Kuorittua maitoa, kuivattua	5,0 %
Alfalfa-jauhoa, dehydrattua, 17 %	2,5 %
Heraa, täysin kuivattua	1,0 %
Kalanjauhoa, liukenevien aineiden kanssa	4,0 %
Eläinrasvaa, häränrasvaa	2,0 %
Dikalsiumfosfaattia, ravintolaatua	0,5 %
Kalsiumkarbonaattia	1,0 %
Suolaa	0,3 %
Hivenainesekoitusta	0,2 %
Vitamiinisekoitusta	0,6 %
Metioniinihydroksianalogiaa	0,1 %

kaikkiaan 100,00

Kaavan I mukaisia yhdisteitä sekoitettiin edellämainittujen ruoka-annosten kanssa seuraavissa taulukoissa esitettyinä pitoisuuksina. Jokaisessa kokeessa ruokittiin vertailurottia samalla, käsittelemättömällä ravinnolla.

Käsiteltyä ruokaa annosteltiin jokaisessa kokeessa 4-5 rotan käsittelyryhmälle ruokamäärän ollessa rajoittamattoman ja lisäksi annettiin vettä. Rotat punnittiin yksitellen niiden kuollessa tai jokaisen kokeen päätyttyä. Kokeet kestivät 10 vuorokautta, jos rotat jäivät eloon.

Seuraavissa taulukoissa on esitetty yhdisteiden pitoisuudet ravintoaineessa, miljoonasosina (ppm) ruuasta laskettuina, vuorokausien lukumäärä käsitellyn ruuan annostuksen alkamisesta rotille, kunnes jokainen rotta kuoli ja painonmuutos, positiivinen tai negatiivinen, jokaiselle rotalle 10 vuorokauden kokeen jälkeen.

Esimerkin 1 yhdiste, 25 ppm

<u>Rotta no:</u>	<u>Kuolinpäivä</u>	<u>Painonmuutos</u>
1	5	-64 g
2	4	-38 g
3	3	-35 g
4	4	-53 g
5	4	-44 g

Esimerkin 2 yhdiste, 15 ppm

<u>Rotta no:</u>	<u>Kuolinpäivä</u>	<u>Painonmuutos</u>
1	5	-43 g
2	4	-42 g
3	3	-37 g
4	3	-28 g
5	3	-37 g

Esimerkin 3 yhdiste, 100 ppm

<u>Rotta no:</u>	<u>Kuolinpäivä</u>	<u>Painonmuutos</u>
1	6	-61 g
2	7	-76 g
3	5	-72 g
4	5	-68 g
5	5	-58 g

Toinen esiteltävä koesarja suoritettiin oleellisesti samalla tavalla apitsi, että koe-eläiminä oli villedjä kotihiiriä (*Mus musculus*) ja että käytettiin erilaista ruokaseosta. Näissä kokeissa ei eläinten painonmuutosta mitattu.

Esimerkin 4 yhdiste, 50 ppm

<u>Eläimen no:</u>	<u>Kuolinpäivä</u>
1	3
2	5
3	3
4	3
5	2

Esimerkin 5 yhdiste, 50 ppm

<u>Eläimen no:</u>	<u>Kuolinpäivä</u>
1	3
2	2
3	4
4	3
5	3

Esiteltävillä yhdisteillä saavutetut erinomaiset rodentisiditulokset ovat ilmeiset arvojen perusteella. Voidaan havaita, että yhdisteet ovat tehokkaita erittäin pieninä pitoisuuksina. On lisäksi mitä tärkeintä, että yhdisteet surmaavat rotat varmuudella, mutta eivät välittömästi. Kuten on mainittu, hyvä rodentisidi sallii useiden tai kaikkien rottien tai hiirien nauttia myrkkyravintoa jonkin aikaa, ennenkuin eläimet alkavat kuolla. On selvää, että kaavan I mukaiset yhdisteet asianmukaisien pitoisuuksina käytettyinä toimivat edullisella varmalla, mutta hidastetulla tavalla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita rottien ja hiirien lukumäärän rajoittamiseen yleisesti. Niitä voidaan käyttää esimerkiksi seuraavien lajien torjuntaan.

Kotihiiri (*Mus musculus*)

Isorotta (*Rattus norvegicus*)

Mustarotta (*R. rattus rattus*)

Lattiarotta (*R.r. frugivorus*)

Valkojalkahiiri (*Peromyscus leucopus*)

Kulkurotta (*Neotoma cinerea*)

Peltohiiri (*Microtus pennsylvanicus*)

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös muidenkin jyrsijöiden kuin rottien ja hiirien torjuntaan.

Keksinnön mukaiset yhdisteet säätävät tehokkaasti rottien ja hiirien lukumäärää sekä akuutin että kroonisen myrkyllisyyden avulla. Yhdisteen pitoisuuden sopiva säätö rodentisidikoostumuksessa

sallii rottien ja hiirien lukumäärän alentamisen myrkyttämällä välittömästi eläimet tai aiheuttaen kroonisen myrkytyksen lukuisten annosten vaikutuksesta.

Kuitenkin kuten on esitetty, yhdisteiden hidastunut tappava vaikutus on tärkeä seikka niiden käyttökelpoisuuden suhteen rodentisidaina. Tämän keksinnön maksimaalinen etu saavutetaan sijoittamalla rottien ja hiirien käyttämiin paikkoihin rodentisidikoostumusta, joka sisältää yhdistettä pitoisuutena, joka ei ole akuutisti kuolettava yhden ruokailun vaikutuksesta, mutta joka aiheuttaa tappavan vaikutuksen vähintään kahden ruokailun kuluessa ja edullisesti useampien ruokailujen vaikutuksesta. Täten on edullista käyttää riittävän suuri määrä rodentisidikoostumusta niin, että yhdyskunnan kaikki jäsenet saavat koostumusta kahdesti tai useammin.

Rotta käyttää noin 5-50 grammaa ravintoa päivässä; hiiri kuluttaa noin 1-5 grammaa päivässä riippuen kussakin tapauksessa eläimen iästä, koosta ja terveystilasta. Vahinkoeläinten torjuntaan perehtynyt ammattimies voi arvioida eläinten lukumäärän yhdyskunnassa ja voi sijoittaa eläinten kulkuteille sopivan määrän käsiteltyä ravintoa tai muita koostumuksia tehokkaan määrän saamiseksi jokaista eläintä kohti.

Vaikka edellä on käytetty termiä "ruokailu", voidaan rodentisidia myös levittää tartuntajauheina ja koostumuksina juomavedessä.

Rodentisidikoostumukset perustuvat inertteihin kantajiin, joihin kuuluvat ravintoaineet, juomavesi ja hienojakoiset kiinteät aineet. Ravintoaineisiin perustuvat koostumukset, jotka ovat suositeltavia inerttejä kantajia, voivat muodostua mistä tahansa syötävästä aineesta, sillä rotat ja hiiret ovat kaikkiruokaisia. Nämä koostumukset voivat sisältää esimerkiksi viljaa, lihasivutuotteita tai rasvoja. Viljaravintoaineisiin, joita voidaan käyttää jyrsijänmyrkkukoostumuksissa, kuuluvat sellaiset aineet, kuin kaurajauhot, jauhettu tai murskattu maissi, soijapapautuotteet, vehnä ja vehnän sivutuotteet, jäteriisi ja vastaavat. Kaikki jyvät voivat olla näiden koostumusten perustana. Makeuttavia ja makua parantavia aineita voidaan myös lisätä syötin parantamiseksi.

Rasvaan perustuvat rodentisidikoostumukset valmistetaan yleensä inerteistä aineosista kuten maapähkinävoista, muista pähkinävoista, maidosta saatavista kiinteistä aineista, eläinrasvoista, kasviöljyistä ja vastaavista. Rodentisidikoostumukset perustuvat joskus myös eläintuotteisiin kuten luojaan ja lihatuotteisiin, mukaanluettuna eläinsivutuotteet.

Tartuntajauheet muodostavat jauhettuihin kiinteisiin aineisiin dispergoiduista rodentisidikoostumuksista. Lähes kaikkia jauheita voidaan käyttää, mukaanluettuna talkki, liitu, jauhetut savet, jauhot, pähkinänkuorijauhe ja vastaavat mukaanluettuna jauhettu kivi.

Juomavedessä käytetyt rodentisidikoostumukset ovat yhdisteiden suspensioita tai dispersioita. Yhdisteet liukenevat verrattain niukasti veteen ja siten on tavallisesti välttämätöntä jauhaa yhdiste hienojakoiseksi ja suspendoida se. Farmaseuttisella alalla käytetään yleisesti suspendoivia aineita ja ne valitaan sakeuttajien kuten karvoksimetyyliselluloosan, polyvinyylipyrrolidonin, gelatiinin ja alginaattien sekä pinta-aktiivisten aineiden kuten lesitiinin, alkyylifenolipolyetyleenioksidi-adduktien, alkyylisulfaattien, naftaleenisulfaattien, alkyylibentseenisulfaattien ja polyoksietyleenisorbitaaniesterien joukosta. Joskus on myös mahdollista käyttää vaahtoamista estäviä silikoneja, glykoleja, sorbitolia ja sokereita suspendoivina aineina.

Yhdisteen pitoisuus koostumuksessa riippuu käytetystä yhdisteestä, koska niiden teho vaihtelee, sen nopeuden mukaan, millä yhdyskunta halutaan vähentää ja myös muista tekijöistä. Esimerkiksi, jos yhdyskunta voidaan eristää siten, että niiden ainoa ravinto- ja vesivarasto on rodentisidikoostumus, voi pitoisuus ilmeisesti olla pienempi kuin jos useita ravintolähteitä on saatavilla. Yleensä rodentisidikoostumukset sisältävät noin 5-2000 miljoonasosaa (ppm) koostumusta. Edullisemmin käytetään noin 10-500 ppm olevia pitoisuuksia, vaikkakin on ymmärrettävä, että mainitun alueen sekä ylä- että alapuolella olevat pitoisuudet ovat tehokkaita ja ovat jopa suositeltavia määrätyissä olosuhteissa.

Seuraavat esimerkit valaisevat kaavan I mukaisten tyyppilisten yhdisteiden valmistusta. Esimerkkien tuotteet identifioitiin magneettisen ydinreseonanssianalyysin, mikroalkuaineanalyysin, ohutkerroskromatografian ja eräissä tapauksissa massaspektrofotometriian ja infrapuna-analyysin avulla.

Esimerkki 1

2,4,6-trikloori-N-etyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyyli-difenyylimamiini

Öljydispersiona saatu 3,5 gramman suuruinen määrä natriumhydridiä pestiin petrolieetterillä ja pantiin pulloon 20 millilitran kanssa vedetöntä dimetyyliformamidia. Suspensio jäähdytettiin noin -10°C:n lämpötilaan ja pulloon muodostettiin typpisuojaus. Liuos, joka sisälsi 8 grammaa N-etyyli-2,4,6-trikloorianiliinia 20 millilit-

rassa vedetöntä dimetyyli-formamidia, lisättiin 5 minuutin aikana ja seosta sekoitettiin 1 tunti pitäen lämpötilaa vakiona. Tämän jälkeen lisättiin liuos, joka sisälsi 8,1 grammaa 2-kloori-5-nitrobentsotrifluoridia 20 millilitrassa dimetyyli-formamidia 5 minuutin aikana ja saatua seosta sekoitettiin 6 tuntia, jona aikana lämpötilan annettiin nousta ympäristönlämpötilaan. Seos kaadettiin sitten jäille ja ja siihen lisättiin vettä, kunnes kokonaistilavuudeksi saatiin noin 1 litra. Muodostunut sakka erotettiin suodattamalla ja pestiin pentaanilla, jolloin saatiin 7,7 grammaa 2,4,6-trikloori-N-etyyli-4'-nitro-2'-trifluorimetyylidifenyyliamiinia.

Kaksi grammaa edellämainittua välituotetta lämmitettiin 15 millilitran kanssa etikkahappoa, kunnes se liukeni. Liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja 5 millilitraa väkevää typpihappoa lisättiin tipottain 10 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneenlämpötilassa. Kahden päivän kuluttua reaktioseokseen lisättiin suuri määrä vettä ja sakka erotettiin suodattamalla ja puhdistettiin kromatografoimalla piigeelipylväessä käyttäen tolueenia eluenttina. Haihduttamalla tuotetta sisältävät jakeet saatiin 0,2 grammaa puhdasta 2,4,6-trikloori-N-etyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiinia öljynä, NMR-huiput kohdissa 1,23, 4,01, 7,38, 8,55 ja 8,76 ppm.

Esimerkki 2

2,4,6-trikloori-N-metyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiini

10 gramman 2,4,6-trikloori-N-metyylianiiliinia annettiin reagoida 11 gramman kanssa 2-kloori-5-nitrobentsotrifluoridia edelläesitetyn menettelyn mukaisesti paitsi, että lämpötila oli huoneenlämpötila ja reaktioaika oli noin 2 tuntia. Saatiin 5 grammaa 2,4,6-trikloori-N-metyyli-4'-nitro-2'-trifluorimetyylidifenyyliamiinia, joka nitrattiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla. Saatiin 2 grammaa puhdasta tuotetta, jonka sulamispiste oli 125-126°C.

	<u>Teoreettinen</u>	<u>Havaittu</u>
C	37,80 %	37,98 %
H	1,57 %	1,54 %
N	9,45 %	9,52 %
Cl	23,96 %	24,05 %

Esimerkki 3

2,4-dibromi-N-metyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiini

27 grammaa 2-kloori-3,5-dinitrobentsotrifluoridia lisättiin

20 grammaan aniliinia ja 75 millilitraan etanolia. Lyhyen sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa reaktioseokseen pantiin siemeneksi pieni näyte haluttua välituotetta ja sakka muodostui välittömästi. Sakka erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin 28,5 grammaa 2,4-dinitro-6-trifluorimetyyliidifenyliamiinia.

Välituote N-metyloitiin kahdella eri tavalla, joista molemmat esitetään selvyiden vuoksi.

A. 3,3 framman määrä difenyliamiinivälituotetta pantiin 15 millilitraan dimetyyliformamidia ja lisättiin 1,3 grammaa natriumhydridiä, jolloin kehittyi lämpöä. 1 1/2 tunnin kuluttua lisättiin uusi 2 millilitran määrä metyylijodidia ja seosta lämmitettiin hieman. Kahden tunnin kuluttua seos lisättiin suureen määrään kylmää vettä ja vesikerros poistettiin dekantoimalla. Öljyjäänös pantiin dietyyli-etteriin ja sitä sekoitettiin magnesiumsulfaatin ja puuhiilen kanssa. Kun kiinteät aineet oli poistettu suodattamalla, liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2,4 grammaa tummanpunaista öljyä, joka jähmettyi jäädytettäessä. Kiinteää ainetta kuumennettiin petrolietterin kanssa, jäädytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin 2,4 grammaa N-metyyli-2,4-dinitro-6-trifluorimetyyliidifenyliamiinia, sp. 84-86°C.

B. 11 grammaa difenyliamiinivälituotetta yhdistettiin 45 millilitran kanssa dioksaania, 14 gramman kanssa natriumkarbonaattia ja 6 millilitran kanssa dimetyylisulfaattia ja seosta sekoitettiin refluksointilämpötilassa 24 tuntia. Tämän jälkeen lisättiin 12 millilitraa dimetyylisulfaattia ja 10 grammaa natriumkarbonaattia ja seosta sekoitettiin refluksointilämpötilassa edelleen 2 tuntia. Seos kaadettiin sitten veteen ja sitä sekoitettiin 4 tuntia. Vesikerros poistettiin dekantoimalla ja jäännös pantiin eetyleenikloridiin ja suodatettiin. Saatiin noin 10 grammaa raakaa N-metyyli-2,4-dinitro-6-trifluorimetyyliidifenyliamiinia.

Kohdassa B saatu metyleenikloridiliuos bromattiin puhdistamatta lisäämällä ylimäärä alkuainebromia. Liuosta sekoitettiin ja sen annettiin sitten seistä 1 tuntia ja pestiin vedellä sekä natriumbisulfiittiliuoksella. Orgaaninen liuos suodatettiin sitten ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudestaan etanolista, jolloin saatiin 11 grammaa 2,4-dibromi-N-metyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyyliidifenyliamiinia, sp. 110°C.

	<u>Teoreettinen</u>	<u>Havaittu</u>
C	33,70 %	22,95 %
H	1,62 %	1,86 %
N	8,42 %	8,52 %

Esimerkki 42,4-dibromi-6-kloori-N-metyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiini

2,5 grammaa esimerkin 3 mukaista tuotetta liuotettiin 10 millilitraan metyleenikloridia ja liuos kyllästettiin kaasumaisella alkuainekloorilla. 2 tunnin seisonta-ajan jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä ja jäännös kiteytettiin uudestaan etanolista, jolloin saatiin 2,1 grammaa tuotetta, sp. 139-141°C.

	<u>Teoreettinen</u>	<u>Havaittu</u>
C	31,52 %	31,78 %
H	1,32 %	1,35 %
N	7,88 %	8,10 %

Esimerkki 52,4,6-tribromi-N-metyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiini

2,5 grammaa esimerkin 3 tuotetta liuotettiin 25 millilitraan dietyylieetteriä ja 1,5 millilitraan väkevöityä rikkihappoa. Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa lisäten samalla 0,7 grammaa dibromi-isosyanuurihappoa. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin uudestaan 0,7 grammaa dibromiisocyanuurihappoa ja 1,5 millilitraa rikkihappoa ja lisäys toistettiin uudestaan 15 minuutin sekoittamisen jälkeen. 5 minuutin kuluttua viimeisestä lisäyksestä laimennettiin reaktioseos 50 millilitralla dietyylieetteriä ja suodatettiin. Orgaaninen kerros pestiin kolme kertaa 10 prosenttisella natriumkarbonaattiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudestaan etanolista, jolloin saatiin 2,4 grammaa 2,4,6-tribromi-N-metyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiinia, sp. 150-151°C.

	<u>Teoreettinen</u>	<u>Havaittu</u>
C	29,10 %	29,02 %
H	1,22 %	1,06 %
N	7,27 %	7,29 %

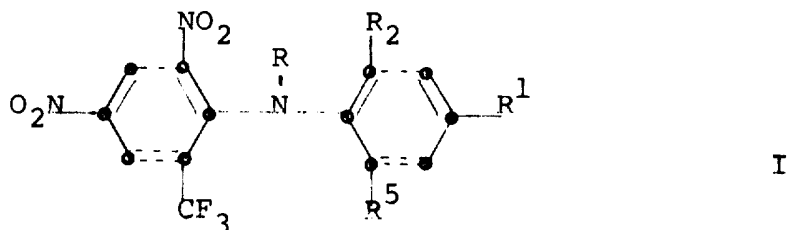
Esimerkki 62,4,6-trikloori-2',4'-dinitro-N-propyyli-6'-trifluorime-
tyylidifenyyliamiini

5 grammaa difenyyliamiinivälituotetta valmistettuna esimerkin 3 ensimmäisessä vaiheessa alkyloitiin propyylijodidilla 80 millilitrassa dimetyyliformamidia 20 gramman natriumkarbonaattimäärän läsnäollessa. Reaktioseosta sekoitettiin 110°C:ssa 72 tuntia. Välituote otettiin talteen jäädyttämällä reaktiotuote vedellä, uuttamalla metyleenikloridilla ja haihduttamalla liuotin tyhjössä. Jäännös pantiin etikkahappoon ja liuos kyllästettiin kloorilla ja sitä sekoitettiin refeluksointilämpötilassa 4 tuntia. Tuote puhdistettiin kaatamalla seos veteen, uuttamalla metyleenikloridilla, pesemällä uutosto- natriumbikarbonaattiliuoksella ja sitten vedellä ja lopuksi kromatografoimalla piigeelipylväessä pentaani:tolueeni-seoksella (5:1). Saanto oli 0,35 grammaa 2,4,6-trikloori-2',4'-dinitro-N-propyyli-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiinia, (öljymäinen neste).

	<u>Teoreettinen</u>	<u>Havaittu</u>
C	40,66 %	40,66 %
H	2,35 %	2,22 %
N	8,89 %	8,71 %
Cl	22,50 %	22,45 %

Patenttivaatimukset

1. Kaavan I mukaisten N-alkyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiinien käyttö jyrksijämyrkkynä



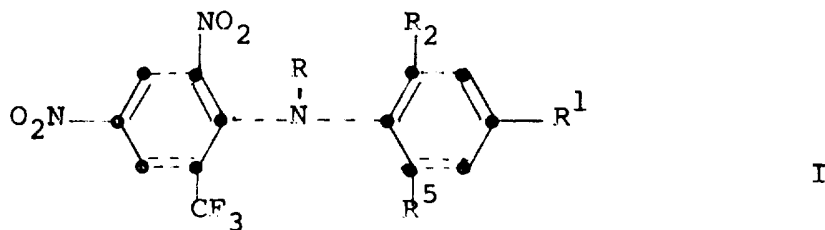
jossa R on metyyli, etyyli tai propyyli; R^1 on fluori, kloori, bromi, jodi tai trifluorimetyyli ja R^2 ja R^5 tarkoittavat toisistaan riippumatta fluoria, klooria, bromia tai trifluorimetyyliä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen 2,4-dibromi-6-kloori-N-metyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiinin käyttö jyrksijämyrkkynä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen 2,4,6-tribromi-N-metyyli-2',4'-dinitro-6'-trifluorimetyylidifenyyliamiinin käyttö jyrksijämyrkkynä.

Patenttkrav

Användning av N-alkyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylaminer med formeln I såsom rodenticider



vari R är metyl, etyl eller propyl, R^1 är fluor, klor, brom, jod eller trifluormetyl, R^2 och R^5 betecknar oberoende av varandra fluor, klor, brom, eller trifluormetyl.

2. Användning av 2,4-dibrom-6-klor-N-metyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylamin enligt patentkravet 1, såsom rodenticid.

3. Användning av 2,4,6-tribrom-N-metyl-2',4'-dinitro-6'-trifluormetyldifenylamin, såsom rodenticid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-