

Horst Böhme und Manfred Hilp

Über α -halogenierte Amine, XXIV¹⁾

Darstellung und Eigenschaften von Fluormethyl-dialkyl-aminen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

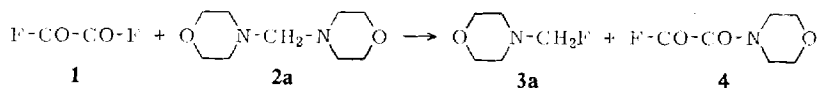
(Eingegangen am 21. August 1969)

Fluormethyl-dialkyl-amine (**3a–f**) werden durch Spaltung von Aminen mit Carbonsäurefluoriden oder 1-Fluor-2,4-dinitro-benzol gewonnen. Sie sind niedrigsiedende, durch eine kovalente Kohlenstoff-Halogen-Bindung charakterisierte Flüssigkeiten und zeigen ähnliche Reaktionsfähigkeit wie die analogen Carbimoniumchloride, -bromide oder -jodide.

Preparation and Properties of Fluoromethyldialkylamines

Fluoromethyldialkylamines (**3a–f**) are prepared from *N,N*-acetals (aminals) by cleavage with carboxylic acid fluorides or 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene. They are low-boiling liquids and are characterized by a covalent carbon-halogen bond. Their reactivity is similar to that of the analogous carbimonium chlorides, bromides and iodides.

Chlormethyl-, Brommethyl- und Jodmethyl-dialkyl-amine sind heute gut untersucht und auf verschiedenen Wegen zugängliche Verbindungen, deren salzartige Eigenschaften auf die Struktur von Carbimoniumhalogeniden hindeuten^{2,3)}. Nicht beschrieben wurden bisher die analogen Fluorverbindungen; Versuche, diese durch Spaltung von Aminen, von α -Amino-äthern oder von Acyloxymethylaminen mit Fluorwasserstoff oder Carbonsäurefluoriden darzustellen, brachten zunächst keinen Erfolg. Erst als wir gleichmolare Mengen des sehr reaktiven Oxalylfluorids (**1**) und Bis-morpholino-methans (**2a**) bei -20° in Äther als Lösungsmittel zusammengaben und anschließend auf Raumtemperatur erwärmten, gelang es, durch fraktionierte Destillation unter vermindertem Druck *N*-Fluormethyl-morpholin (**3a**) als farblose Flüssigkeit neben Oxalsäure-fluorid-morpholid (**4**) zu isolieren.



Die Tatsache, daß **3a** im Gegensatz zu den bisher bekannten α -halogenierten Aminen keinen salzartigen Charakter hat, sondern eine niedrigsiedende, mit Äther, Pentan sowie Schwefelkohlenstoff mischbare Flüssigkeit ist, ließ verstehen, daß die ersten Gewinnungsversuche ergebnislos verlaufen waren. An Stelle des relativ schlecht zugänglichen **1** haben wir deshalb frühere Spaltungsversuche³⁾ mit dem gut handzu-

¹⁾ XXIII. Mitteil.: H. Böhme und P. Wagner, Chem. Ber. 102, 2651 (1969).

²⁾ H. Böhme, E. Mundlos und O.-E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2003 (1957).

³⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960).

habenden Trichloracetylfluorid (**5**) wieder aufgenommen. Dessen Einwirkung auf Bis-morpholino-methan (**2a**) konnte im IR-Spektrum durch Abnahme seiner Carbonylbande (1870/cm) und das Auftreten der Carbonsäureamidbande (1684/cm) verfolgt werden. Die Geschwindigkeit der Reaktion hing stark vom verwendeten Lösungsmittel ab; in Methylchlorid war die Spaltung ausweislich des IR-Spektrums nach 6 Minuten beendet, wozu es in Äther etwa eines Tages bedurfte. Ein präparativer Ansatz in Methylchlorid lieferte das α -fluorierte Amin **3a** mit 74% Ausbeute.

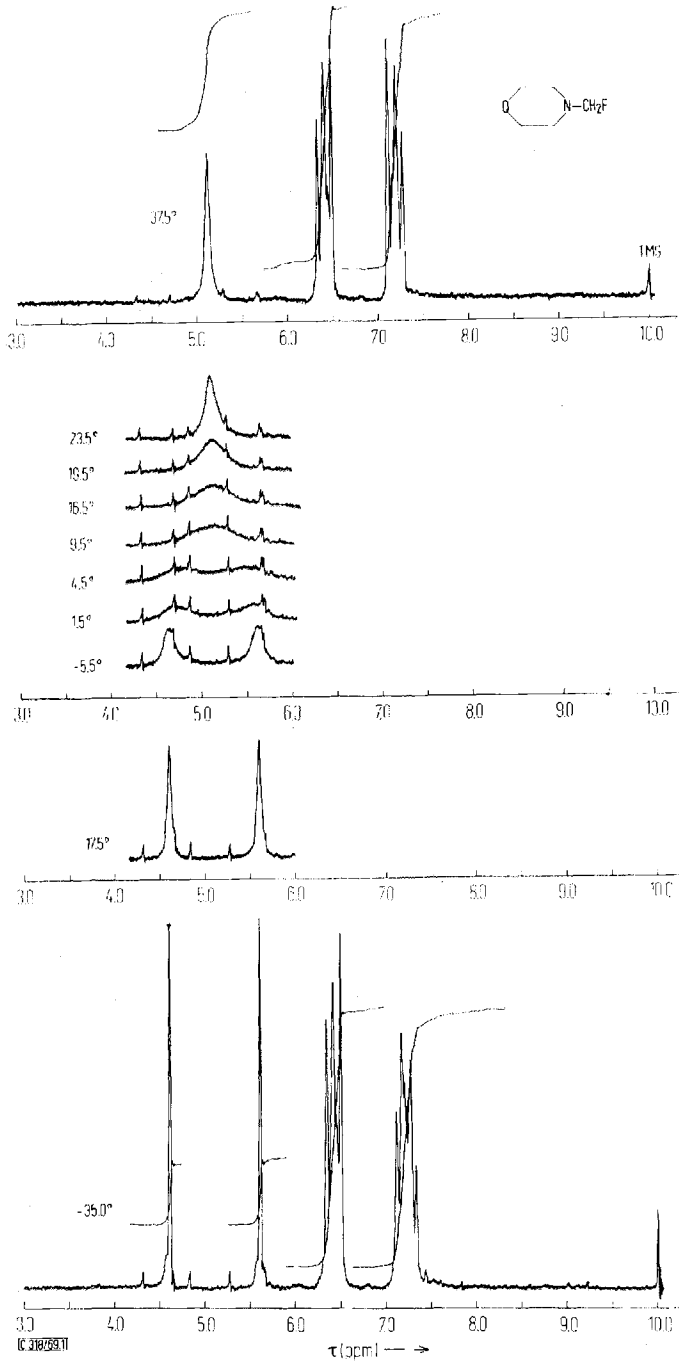
An der Luft zerfällt **3a** wie die anderen α -halogenierten Amine schnell unter Hydrolyse und Abgabe von Formaldehyd, aber auch unter Luftausschluß ist die Substanz wenig stabil und bei Raumtemperatur nach einigen Tagen völlig zersetzt im Gegensatz zu den analogen Chloriden und Bromiden, die unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur jahrelang unzersetzt aufbewahrt werden können. Die physikalischen Eigenschaften von **3a** sprechen für einen kovalenten Bau. Das Protonenresonanzspektrum in Schwefelkohlenstoff (Abbild. 1) weist im richtigen Flächenverhältnis neben den Signalen der Morpholinprotonen um τ 6.4 und 7.2 ein Singulett bei 5.1 auf, das den FCH₂-Protonen zuzuordnen ist. Da Fluor eine Spinquantenzahl von $1/2$ besitzt, war dies unerwartet. Messungen bei tieferen Temperaturen zeigten dann aber, daß das Singulett sich zuerst verbreitert, um unterhalb $+7^\circ$ in ein Dublett ($J = 60$ Hz) überzugehen (Abbild. 1). Das Fluor-Resonanzspektrum von **3a** in Schwefelkohlenstoff wies ein Singulett auf, das bei tiefer Temperatur in ein Triplett mit der gleichen Kopplungskonstante überging (Abbild. 2). Als Erklärung für dieses unseres Wissens weder bei α -fluorierten Äthern⁴⁾ noch bei α -difluorierten Aminen⁵⁾ beschriebene Verhalten bot sich die Annahme eines bei tiefer Temperatur eintretenden Überganges von ionischer zu kovalenter Bindung an. Hiergegen spricht aber neben der Tatsache, daß **3a** eine mit Pentan mischbare Flüssigkeit ist, die Lage des Signals der FCH₂-Protonen um τ 5.0, das bei Carbimoniumhalogeniden um τ 1.5 gefunden wird⁶⁾, sowie schließlich das IR-Spektrum, in dem die für Carbimoniumhalogenide charakteristische C=N-Doppelbindungsbande um 1670/cm fehlt (Abbild. 3)⁷⁾. Auffallend ist eine breite Bande um 835/cm, die in Vergleichsspektren weder von *N*-Methyl-morpholin noch von Carbimoniumhalogeniden zu finden ist, jedoch auch in allen Spektren der übrigen von uns dargestellten α -fluorierten Amine in die Augen fällt; sie könnte der C-F-Valenzschwingung zukommen, die bei diesen sehr reaktiven Verbindungen extrem langwellig liegt. Ohne genauere Vorstellungen zu entwickeln, möchten wir auf Grund aller dieser Befunde annehmen, daß die Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren auf einen schnellen Austausch der Fluoratome unter den Molekeln zurückzuführen ist.

4) U. Schöllkopf und H. Görth, Liebigs Ann. Chem. **709**, 97 (1967).

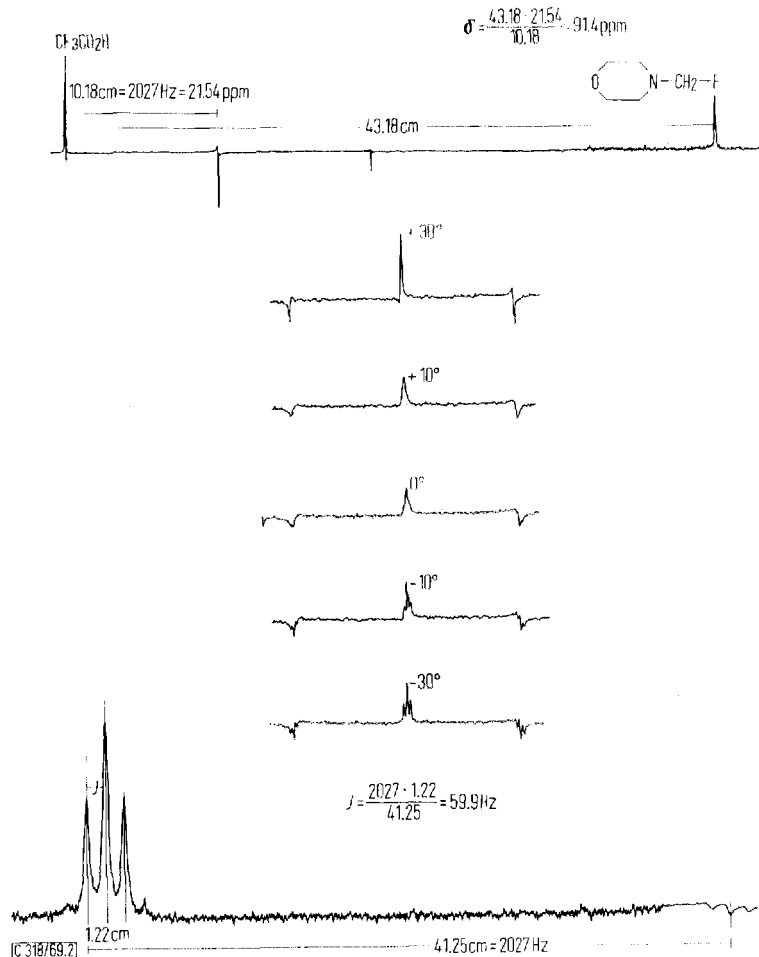
5) F. S. Fawcett, C. W. Tullock und D. D. Coffman, J. Amer. chem. Soc. **84**, 4275 (1962).

6) G. Martin und M. Martin, Bull. Soc. chim. France **1963**, 1637.

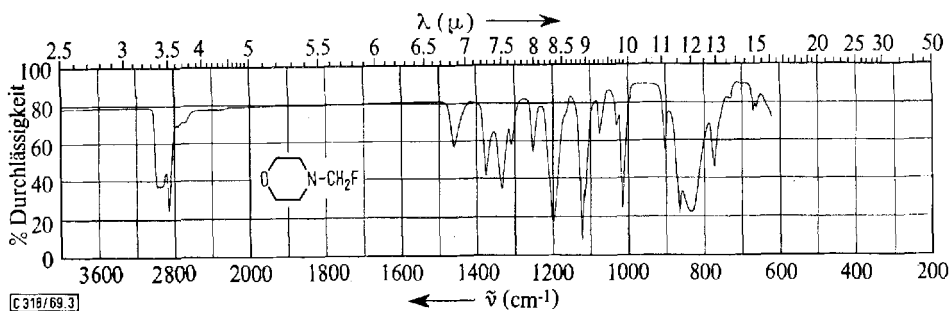
7) Bei IR-Messungen kann die Beschaffenheit der Fenster eine Rolle spielen. So beobachteten wir bei der Untersuchung reaktiver Fluormethylamine als Film zwischen Natriumchloridfenstern das Auftreten einer im Laufe der Zeit stärker werdenden C=N-Doppelbindungsbande; die Ursache hierfür ist eine chemische Umsetzung unter Bildung von Carbimoniumchlorid, da keine C=N-Doppelbindungsbande beobachtet wird, wenn die gleichen Substanzen als Film zwischen Bariumfluoridfenstern oder in Kohlenstofftetrachloridlösung zwischen Natriumchloridfenstern untersucht werden.



Abbild. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N*-Fluormethyl-morpholin (3a) bei verschiedenen Temperaturen (ungefähr 2 *m* in CS_2 , TMS als innerer Standard, Temperatureichung mit CH_3OH)

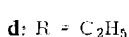
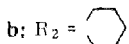
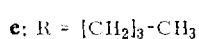
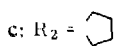
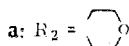
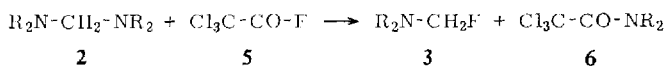


Abbild. 2. ^{19}F -NMR-Spektrum von *N*-Fluormethyl-morpholin (3a) bei verschiedenen Temperaturen (ungefähr 2 m in CS_2 , Trifluoressigsäure als äußerer Standard, Seitenbanden-Kalibrierung)

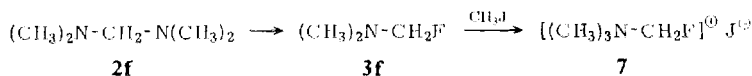


Abbild. 3. IR-Spektrum von *N*-Fluormethyl-morpholin (3a) als Film zwischen NaCl-Fenstern

Trichloracetylfluorid (**5**) eignete sich auch zur Spaltung anderer Aminale. Es reagierte mit Bis-piperidino-methan (**2b**), das wesentlich stärker basisch als Bis-morpholino-methan (**2a**) ist, in äther. Lösung ausweislich des IR-Spektrums bereits innerhalb 20 Minuten bei Raumtemperatur vollständig; ein präparativer Ansatz lieferte *N*-Fluormethyl-piperidin (**3b**) in 86proz. Ausbeute. *N*-Fluormethyl-pyrrolidin (**3c**) gewannen wir durch Aminalspaltung in Pentanlösung (Ausb. 91 %); es zeigte geringere Beständigkeit als das Morpholin- und Piperidin-Derivat. Fluormethyl-diäthyl-amin (**3d**) konnte mit Äther als Lösungsmittel in 74% Ausb. gewonnen werden; vereinigte man das Aminoal und **5** tropfenweise bei 0° ohne Lösungsmittel, so betrug die Ausbeute an **3d** nur 20%. Auch in Tetrahydrofuranlösung kann man arbeiten, wie die Darstellung von Fluormethyl-dibutyl-amin (**3e**) zeigt (Ausb. 77%).



Während Benzoylchlorid wie alle anderen Carbonsäurechloride oder -bromide praktisch momentan mit Aminalen reagiert, verläuft die Spaltung mit Benzoylfluorid so langsam, daß das gebildete α -fluorierte Amin in der Zwischenzeit praktisch vollständig zersetzt wird. Auch Propionylfluorid war zu reaktionsträge, um beispielsweise die Gewinnung von *N*-Fluormethyl-piperidin (**3b**) zu gestatten. Aus einer Mischung von Bis-dimethylamino-methan (**2f**) und Propionylfluorid ließ sich hingegen nach 3tägigem Stehenlassen in nahezu quantitativer Ausbeute Dimethyl-fluormethyl-amin (**3f**), das Anfangsglied dieser Reihe, isolieren. Diese unter Normaldruck bei 46° siedende Verbindung ist nämlich unvergleichlich stabiler als die bisher genannten α -Fluoramine; im Einschlußrohr bei Raumtemperatur aufbewahrt, blieb sie in 6 Wochen zu 90% unzersetzt. Man kann zur Aminalspaltung schließlich auch 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol verwenden. Da die Umsetzung relativ langsam erfolgt, hat diese Methode nur zur Gewinnung des relativ beständigen Dimethyl-fluormethyl-amins (**3f**) Bedeutung (Ausb. 91%).



Durch Vermischen mit Methyljodid ließ sich **3f** in Trimethyl-fluormethyl-ammoniumjodid (**7**) überführen. Im NMR-Spektrum zeigte dieses beständige Salz für die Methylenprotonen wie erwartet ein Dublett mit der Kopplungskonstante J_{HF} 45 Hz. Das Signal der Methylprotonen war durch Fernkopplung gleichfalls zum Dublett (J'_{HF} 2.5 Hz) aufgespalten. Im IR-Spektrum erkennt man die C-F-Valenzschwingung als starke Bande bei 1089/cm. Trimethyl-fluormethyl-ammoniumbromid, analog **7** aus **3f** und Methylbromid zu gewinnen, bildet hygroskopische Nadeln.

Den *Farbwerken Hoechst AG* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, Herrn Prof. Dr. H. Nöth für eine anregende Diskussion sowie die Möglichkeit der Aufnahme von Fluorresonanzspektren im Anorganisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn.

Beschreibung der Versuche

Zu den Umsetzungen wurden die verwendeten Apparaturen soweit als möglich von anhaltender Feuchtigkeit befreit. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden stets sorgfältig gereinigt und, wenn zugänglich, direkt in die Reaktionsgefäße hineindestilliert.

Zur Analyse wurden die Fluormethylamine in Wasser eingewogen und Fluorid-Ionen als Bleichloridfluorid⁸⁾ sowie Formaldehyd mit Dimedon⁹⁾ gravimetrisch bestimmt.

N-Fluormethyl-morpholin (3a)

1. Zu 9.3 g *Bis-morpholino-methan* (2a) in 50 ccm Äther tropfte man bei -20° eine Lösung von 4.7 g *Oxalylfluorid* (1) (aus *Oxalylchlorid* mit überschüss. *Fluorwasserstoff* bei Gegenwart von *Antimon(V)-chlorid* dargestellt). Man ließ auf Raumtemp. erwärmen, destillierte den Äther über einen Rückflußkühler (0 bis $+4^{\circ}$) bei 165 Torr ab und fraktionierte den Rückstand. Zunächst gingen 4.7 g (79%) 3a als farblose, leicht bewegliche, an der Luft infolge Hydrolyse nach Formaldehyd riechende Flüssigkeit über, die sich auch mit unpolaren Lösungsmitteln in jedem Verhältnis mischte. Sdp.₂₁ $54-55^{\circ}$.

$C_5H_{10}FNO$ (119.1) Ber. F 15.96 $1CH_2O$ 25.21 Gef. F 15.47 CH_2O 24.82

Es folgten bei 0.03 Torr/Luftbad $75-80^{\circ}$ 4.0 g (50%) *Oxalsäure-fluorid-morpholid* (4) als farblose Flüssigkeit, die durch Wasser unter Erwärmen hydrolysiert wird. 205.3 mg Substanz: gef. 24.9 ccm 0.1 *n* NaOH (Phenolphthalein), ber. 25.5 ccm. Zur Charakterisierung wurde 4 in *Methanol* getropft, nach 3 Stdn. gebildeter Fluorwasserstoff durch zugesetztes *Natriumhydrogencarbonat* gebunden und fraktioniert. *Oxalsäure-methylester-morpholid* ist eine ölige Flüssigkeit, Sdp._{0.01} 96° , n_D^{20} 1.4771.

$C_7H_{11}NO_4$ (173.2) Ber. C 48.55 H 6.40 N 8.09 Gef. C 48.59 H 6.58 N 8.37

2. *Trichloracetylfluorid* (5) wurde durch Destillation eines äquimolaren Gemisches von *Trichloressigsäure* und *3-Trifluormethyl-benzoylfluorid* bei 140° Badtemp./140 Torr in eine auf -35° gekühlte Falle gewonnen. Zu 9.3 g *Bis-morpholino-methan* (2a) in 50 ccm Methylenchlorid wurden bei 5° 8.3 g 5 gegeben und innerhalb 20 Min. auf Raumtemp. erwärmt. Bei 115–120 Torr/ $4-5^{\circ}$ Badtemp. wurde eingeeengt, sodann auf 100° erwärmt und 3a bei 10^{-2} Torr in eine auf -60° gekühlte Vorlage übergetrieben, wo es kristallin erstarrte. Sdp.₁₆ 48° , Sdp.₂₄ 59° , Ausb. 4.4 g (74%).

$C_5H_{10}FNO$ (119.1) Ber. F 15.96 $1CH_2O$ 25.21 Gef. F 15.83 CH_2O 25.54

Aus dem Rückstand destillierten bei $95-96^{\circ}/10^{-1}$ Torr 9.43 g (81%) *N-Trichloracetyl-morpholin* (6a)³⁾, farblose Blättchen, Schmp. $82-83^{\circ}$ (aus Methanol/Wasser).

$C_6H_8Cl_3NO_2$ (232.5) Ber. C 30.99 H 3.47 Cl 45.75 N 6.03
Gef. C 31.18 H 3.58 Cl 46.19 N 5.96

Analog wurden durch Aminalspaltungen mit 5 bei Raumtemp. gewonnen:

⁸⁾ Vgl. G.-O. Müller, Praktikum der quantitativen chemischen Analyse, S. 311, S. Hirzel-Verlag, Leipzig 1951.

⁹⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. II, S. 456, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

N-Fluormethyl-piperidin (**3b**), Lösungsmittel Äther, farblose Flüssigkeit von gleichen Eigenschaften wie **3a**, Sdp.₃₀ 46° (Ausb. 86%).

C₆H₁₂FN (117.2) Ber. F 16.22 1 CH₂O 25.63 Gef. F 16.09 CH₂O 24.75

Daneben erhielten wir 98% bei 96°/10⁻² Torr destillierendes *N*-Trichloracetyl-piperidin (**6b**)¹⁰⁾, farblose Nadeln vom Schmp. 44° (aus Petroläther).

C₇H₁₀Cl₃NO (230.5) Ber. C 36.47 H 4.37 Cl 46.14 N 6.07
Gef. C 36.73 H 4.40 Cl 44.74 N 5.99

N-Fluormethyl-pyrrolidin (**3c**), Lösungsmittel Pentan, farblose Flüssigkeit von geringerer Beständigkeit als **3a**, Sdp.₅₅ 38°, Ausb. 91%.

C₅H₁₀FN (103.1) Ber. F 18.42 1 CH₂O 29.12 Gef. F 18.48 CH₂O 28.02

Daneben fielen 93% bei 106–108°/0.05 Torr destillierendes *N*-Trichloracetyl-pyrrolidin (**6c**), Schmp. 32° (aus Petroläther), an.

C₆H₈Cl₃NO (216.5) Ber. C 33.28 H 3.72 Cl 49.13 N 6.46
Gef. C 33.75 H 3.89 Cl 48.35 N 6.17

Fluormethyl-diäthyl-amin (**3d**), Lösungsmittel Äther, farblose, sich bald zersetzende Flüssigkeit, Sdp.₈₆ 39–40°, Ausb. 74%.

C₅H₁₂FN (105.2) Ber. F 18.07 1 CH₂O 28.56 Gef. F 18.65 CH₂O 26.57

Daneben wurden 92% *N,N*-Diäthyl-trichloracetamid (**6d**)¹¹⁾, Sdp.₆ 89–90°, Erstarrungs-P. 23°, gewonnen.

C₆H₁₀Cl₃NO (218.5) Ber. C 32.98 H 4.61 Cl 48.67 N 6.41
Gef. C 33.18 H 4.52 Cl 48.01 N 6.19

Fluormethyl-dibutyl-amin (**3e**), Lösungsmittel Tetrahydrofuran, farblose, wenig beständige Flüssigkeit, Sdp.₄ 46–47°, Ausb. 77%.

C₉H₂₀FN (161.3) Ber. F 11.78 1 CH₂O 18.62 Gef. F 11.98 CH₂O 17.64

Daneben isolierten wir 60% *N,N*-Dibutyl-trichloracetamid (**6e**)¹²⁾, Sdp._{1.5} 124–125°, *n*_D²⁰ 1.4842.

C₁₀H₁₈Cl₃NO (274.6) Ber. C 43.74 H 6.61 Cl 38.73 N 5.10
Gef. C 43.73 H 6.59 Cl 38.39 N 5.06

Dimethyl-fluormethyl-amin (**3f**)

1. Propionylfluorid wurde durch Destillation eines äquimolaren Gemisches von Propionsäure und 3-Trifluormethyl-benzoylfluorid bei 160° Badtemp. über eine Vigreux-Kolonnen dargestellt. Zu 11.4 g Propionylfluorid gab man 15.3 g Bis-dimethylamino-methan (**2f**) und ließ 3 Tage stehen. Anschließend destillierte man **3f** bei Raumtemp. über einen Rückflußkühler (0°) bei 10⁻² Torr in eine auf –70° gekühlte Vorlage. Farblose, unter Luftabschluß beständige Flüssigkeit, die an der Luft unter Formaldehydabgabe hydrolysiert wird und bei –70° kristallin erstarrt ist. Sdp.₇₄₇ 45–46°, Ausb. 10.6 g (91%).

C₃H₈FN (77.1) Ber. F 24.64 1 CH₂O 38.94 1. Gef. F 24.09 CH₂O 38.45
2. Gef. F 24.66 CH₂O 38.81

Als Rückstand hinterblieb *N,N*-Dimethyl-propionsäureamid¹³⁾, Sdp.₃₂ 84–85°, *n*_D²⁰ 1.4402, Ausb. 13.3 g (88%).

C₅H₁₁NO (101.2) Ber. C 59.37 H 10.96 N 13.85 Gef. C 59.43 H 11.06 N 13.56

¹⁰⁾ A. P. N. Franchimont und H. J. Taverne, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **15**, 70 (1896).

¹¹⁾ A. P. N. Franchimont und E. A. Klobbie, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **6**, 236 (1887).

¹²⁾ J. H. Robson und J. Reinhart, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2453 (1955).

¹³⁾ J. R. Ruhoff und E. E. Reid, J. Amer. chem. Soc. **59**, 401 (1937).

2. Im Gemisch von 38.3 g *Bis-dimethylamino-methan* (**2f**) und 250 ccm Nitrobenzol löste man unter Kühlen mit Eiswasser 70.7 g *1-Fluor-2.4-dinitro-benzol* und ließ 32 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Anschließend destillierte man **3f** aus dem Gemisch bei 10^{-2} Torr/70° Badtemp. über einen Rückflußkühler (0°) in eine Falle von -70° . Ausb. 26.3 g (91%).

Der Rückstand wurde bei 10^{-2} Torr vom Nitrobenzol befreit und nach Zugabe von Äther 73.9 g (93%) *2.4-Dinitro-N.N-dimethyl-anilin*¹⁴⁾ vom Schmp. 88° (aus Schwefelkohlenstoff sowie Methanol) isoliert.

$C_8H_9N_3O_4$ (211.2) Ber. C 45.50 H 4.30 N 19.89 Gef. C 45.50 H 4.30 N 19.57

Trimethyl-fluormethyl-ammoniumjodid **7**: 15.4 g (**3f**) und 85 g *Methyljodid* reagierten nach dem Zusammengeben unter Abscheiden farbloser Kristalle. Nach 12 Stdn. wurde das Gemisch in Äther suspendiert und gewaschen, anschließend wurde aus Äthanol unter geringem Wasserzusatz umkristallisiert. Nicht hygroskopische Blättchen, die sich leicht in Wasser und flüssigem Ammoniak, schwer in Äthanol lösen, und sich bei 220°, ohne zu schmelzen, zersetzen. Ausb. 41.3 g (94%).

$C_4H_{11}FNJ$ (219.0) Ber. F 8.68 J 57.95 Gef. F 8.56¹⁵⁾ J 57.93

160.3 mg Substanz wurden in wäßr. Lösung über stark basischen Anionenaustauscher (Merck III) gegeben und im Eluat Hydroxyl-Ionen titriert. Gef. 7.21 ccm 0.1 *n* HCl (Methylrot), ber. 7.32 ccm.

Analog wurde das hygroskopische *Trimethyl-fluormethyl-ammoniumbromid* gewonnen. Farblose, hygroskopische Nadeln aus Äthanol, die ähnliche Eigenschaften wie **7** aufweisen und sich bei 200–220°, ohne zu schmelzen, zersetzen.

$C_4H_{11}FN]Br$ (172.1) Ber. F 11.04 Br 46.44 Gef. F 10.59¹⁵⁾ Br 46.30

105.0 mg Substanz wurden über stark basischen Anionenaustauscher gegeben, gef. 6.15 ccm 0.1 *n* HCl (Methylrot), ber. 6.10 ccm.

¹⁴⁾ H. Leymann, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 1233 (1882).

¹⁵⁾ Nach Aufschluß mit Natrium/Ammoniak [Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. II, S. 218, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953] und Ausfällen störender Jodid- oder Bromid-Ionen mit der berechneten Menge Silbernitrat.