

Received: July 12, 1982

TRIAETHYLAMIN-REAKTANT UND HCl-FAENGER IN SUBSTITUTIONSREAKTIONEN  
MIT  $CF_nCl_{3-n}SCl$  ( $n = 1-3$ )

Michael R.C. GERSTENBERGER und Alois HAAS

Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum  
(B.R.D.)

## Zusammenfassung

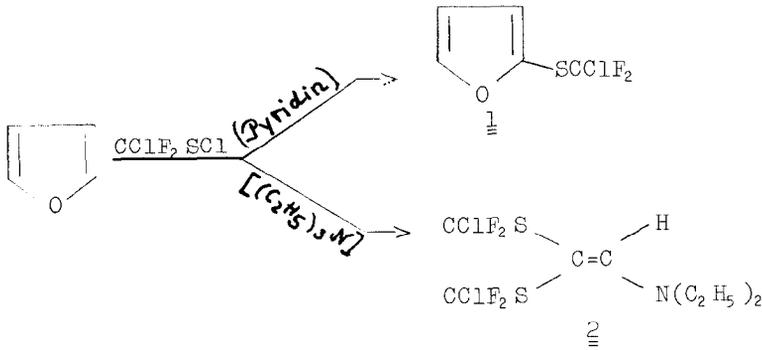
Umsetzungen von  $CF_nCl_{3-n}SCl$  mit  $(C_2H_5)_3N$  liefern  $(CF_nCl_{3-n}S)_2C=CHN(C_2H_5)_2$ , wobei mit fallendem  $n$  die Ausbeuten abnehmen. Spektroskopische und physikalische Daten sowie biologische Testergebnisse werden angegeben.

## Summary

Reaction of  $CF_nCl_{3-n}SCl$  with  $(C_2H_5)_3N$  gives  $(CF_nCl_{3-n}S)_2C=CHN(C_2H_5)_2$ , whereby the yields decrease with decreasing  $n$ . Spectroscopical and physical data as well as results of some biological tests are presented.

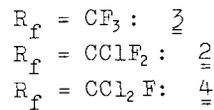
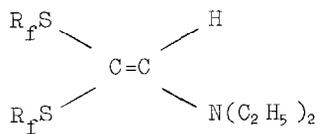
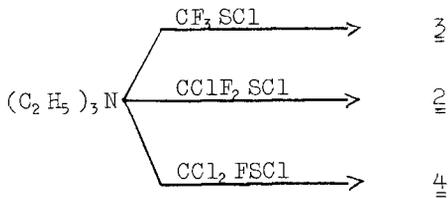
## EINLEITUNG

Bei der Kondensation von Perhalogenmethansulfensäurechloriden mit Aminen, Iminen, Amiden und Aromaten ist der Einsatz tertiärer Amine als HCl-Fänger notwendig. Die am häufigsten verwendeten Basen sind wegen der guten Verfügbarkeit und der problemlosen Handhabung Pyridin und Triäthylamin. Beispiele aus einer Fülle von Literaturzitaten sind die Reaktion von Benzimidazolen mit  $CCl_2FSCl$  (Base: Triäthylamin) [1], von Carbamidsäurefluoriden mit  $CCl_2FSCl$  (Triäthylamin) [2] und 4-Methoxy-phenol mit  $CF_3SCl$  (Pyridin) [3]. Läßt man in analoger Weise Furan mit  $CCl_2F_2SCl$  in Gegenwart einer Base reagieren, so erfolgt die Bildung des erwarteten 2-Difluorchlormethylmercaptofuran 1 nur bei Verwendung von Pyridin [4]:



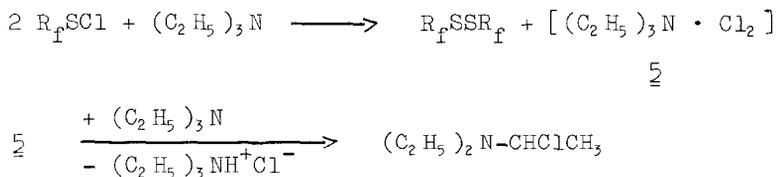
Ersetzt man jedoch Pyridin durch Triäthylamin, so wird anstelle des gewünschten Substitutionsprodukts 1 in etwa 15% Ausbeute eine hochsiedende, gelbgefärbte Flüssigkeit isoliert, die sich eindeutig als ein Reaktionsprodukt des Triäthylamins, nämlich als das 1,1-Bis(chlordifluormethylmercapto)-2-diäthylamino-äthen 2 ausweist. Daneben wird eine ungefähr äquivalente Menge  $\text{CCl}_2\text{F}_2\text{SSCClF}_2$  gebildet. 2 läßt sich auch direkt aus  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  und  $\text{CCl}_2\text{F}_2\text{SCl}$  in Benzol herstellen. Letzteres legt den Schluß nahe, daß Umsetzungen von Furan mit  $\text{CCl}_2\text{F}_2\text{SCl}$  in Gegenwart von  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  konkurrierende Reaktionen darstellen. Bei gleichzeitiger Anwesenheit aller drei Partner bildet sich ausschließlich 2.

Analog gelingt die Darstellung der Homologen 1,1-Bis(trifluormethylmercapto)-2-diäthylamino-äthen (3) und 1,1-Bis(dichlorfluormethylmercapto)-2-diäthylamino-äthen (4):



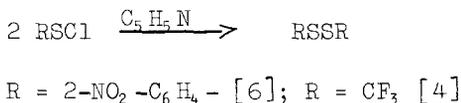
Alle drei Verbindungen sind bei 20°C unbegrenzt haltbar, luft-, licht- und feuchtigkeitsstabil.

Das formal noch fehlende Glied dieser Klasse, das 1,1-Bis(trichlormethylmercapto)-2-diäthylamino-äthen wurde bereits von Senning auf die gleiche Art aus  $\text{CCl}_3\text{SCl}$  und  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  dargestellt [5]. Der dort postulierte Reaktionsmechanismus kann in seinen wesentlichen Teilen (Chlorierung des  $\alpha$ -ständigen C-Atoms, Dehydrohalogenierung, Addition von  $\text{R}_f\text{SCl}$  an die Doppelbindung, abermalige Dehydrohalogenierung gefolgt von nochmaliger  $\text{R}_f\text{SCl}$ -Addition und abschließender  $\text{HCl}$ -Abspaltung) übernommen werden [5]. Die bei der Synthese von 2, 3 und 4 beobachtete Bildung der entsprechenden Disulfane  $\text{R}_f\text{SSR}_f$  ( $\text{R}_f = \text{CClF}_2, \text{CF}_3, \text{CCl}_2\text{F}$ ) legt jedoch eine Abwandlung des Anfangsschritts der Reaktionssequenz nahe, gemäß



Der Bildung von 5, das unter  $\alpha$ -Chlorierung einer Äethylgruppe zerfällt, wird vor einem radikalischen Mechanismus aus folgenden Gründen der Vorzug gegeben.

a) Die analoge Reaktion verschiedener Sulfensäurechloride mit Pyridin verläuft nach

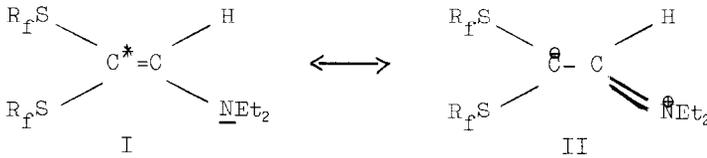


Zwar wurde das dabei zu erwartende  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{Cl}_2$  nicht isoliert, doch handelt es sich bei diesem um eine auf direktem Wege leicht zugängliche, wenn auch recht unbeständige Verbindung [7].

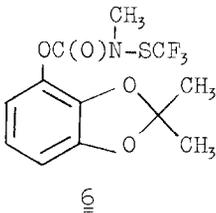
b) Das analoge Chloraddukt des Trimethylammins,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{Cl}_2$ , wurde bereits beschrieben, seine salzartige Natur nachgewiesen und der Zerfall unter  $\alpha$ -Chlorierung des  $\text{CH}_3$ -Kohlenstoffs beobachtet [8].

Die von Senning [5] für das  $\text{CCl}_3\text{S}$ -Amino-äthen vorgeschlagene und anhand einer Röntgenstrukturanalyse belegte Konstitution wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen. Gestützt wird die Struktur durch die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von 2, 3 und 4, deren hervorsteckendes Merkmal, die chemische Verschiebung der Aethylen-Kohlenstoffatome einen tieferen Einblick in die Bindungsverhältnisse gestattet:

	CH	C*
$\delta (^{13}\text{C})$	<u>2</u> 159,80	69,30
in ppm	<u>3</u> 159,90	62,96
	<u>4</u> 160,10	76,62



Obwohl die Interpretation von chemischen Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum im Sinne von Ladungsdichten nicht unproblematisch ist (vgl. z.B. Lit. [9]), messen diese spektroskopischen Befunde der mesomeren Grenzstruktur II eine große Beteiligung am Grundzustand des Moleküls bei. Eine Stabilisierung der negativen Ladung auf dem C-Atom mit zwei Substituenten von hoher Elektronegativität ( $\text{R}_f\text{S}$ ) [10] mag die Begünstigung der zwitterionischen Struktur erhalten: eine notwendige Bedingung stellt sie, wie Beispiele aus der Literatur belegen [11], jedoch nicht dar. - Abschließend sollte daraufhingewiesen werden, daß die Bildung vorstehend beschriebener Aminoäthene auch im Verlauf anderer Umsetzungen beobachtet wurde. So wurden bei der Darstellung von 6 aus dem analogen Carbamid und  $\text{CF}_3\text{SCl}$  in Gegenwart



6

von Triäthylamin die sehr charakteristischen Signale von  $\underline{2}$  im  $^{19}\text{F}$ - und IR-Spektrum (direkt aus dem abreagierten Reaktionsgemisch) in einer Intensität beobachtet, die auf eine Entstehung vergleichbarer Mengen von  $\underline{2}$  und  $\underline{6}$  hindeuten. Diese Nebenreaktion führte zum Ersatz von Triäthylamin durch Pyridin, was einen eindeutigeren Reaktionsablauf gewährleistet [12]. Damit muß angenommen werden, daß die Bildung derartiger Aminoäthene allgemein bei der Umsetzung verschiedenartiger Substrate mit  $\text{R}_f\text{SCl}$  in Gegenwart von Triäthylamin erfolgt.

## BIOLOGISCHE TESTERGEBNISSE

Gemäß der Beobachtung, daß  $\text{R}_f\text{S}$ -haltige Verbindungen häufig ausgeprägte Aktivitäten im biologischen Screening aufweisen [12, 14, 15], wurden auch die neuhergestellten Substanzen  $\underline{2}$ ,  $\underline{3}$ , und  $\underline{4}$  entsprechenden Tests unterzogen. Untersuchungen auf lipidsenkende Eigenschaften sind in Tabelle 1, auf anorexigene (appetitzügelnde) Wirkung in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die erste Aufstellung zeigt, daß Verbindung  $\underline{2}$  ein deutliches Maximum an Aktivität als Lipidsenker aufweist. Sie ist jedoch nicht verfolgenswert. Die anorektischen Eigenschaften sind nur wenig ausgeprägt.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 125. Die IR-Daten sind auf Wunsch bei den Autoren erhältlich.  $^1\text{H}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben, auf einem Bruker HX-60/5-Spektrometer mit etwa 80proz. Lösungen in  $\text{C}_6\text{F}_6$  bei  $20^\circ$  registriert. Die Messung der chemischen Verschiebungen erfolgte in ppm relativ zum inneren Standard TMS (= 0 ppm) bzw.  $\text{C}_6\text{F}_6$ . Die in den  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren angegebenen chemischen Ver-

---

Die Ermittlung und Interpretation der biologischen Daten wurde von den Herren Dr. H. Lengsfeld und Dr. W. Pirson aus der Forschungsabteilung der Sparte Pharma der F. Hoffmann-La Roche u. Co. AG, Basel, durchgeführt. Beiden Herren sei dafür bestens gedankt. Dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danken wir für eine finanzielle Unterstützung der präparativen Arbeiten.

**TABELLE 1**  
Lipidsenkende Aktivitäten a) von 2, 3 und 4 (Daten von je 2 Experimenten)

LD <sub>50</sub> * mg/kg	Dosis μ mol/kg 5x in 2 1/2 Tagen	Gefastete Ratte		Gefütterte Ratte			
		Plasma- Tri- Glyceride	Plasma- Choleste- rin	Plasma- Tri- Glyceride	Plasma- Choleste- rin	LDL- Choleste- rin	HDL- Choleste- rin
2	300	30 24	25 30	61 89	49 70	73 99	35 59
3	300	64 60	47 72	50 103	69 95	86 136	59 79
4	300	27 63	31 49	82 119	83 86	93 145	61 78

**TABELLE 2**  
Anorexigene Aktivitäten a) von 2, 3 und 4 (Daten von je 2 Experimenten)

LD <sub>50</sub> * mg/kg	Dosis μ mol/kg 4x in 2 Tagen	Nahrungsaufnahme	
		1./2. Tag	1./2. Tag
2	300	48/45	72/74
3	300	26/13	73/68
4	300	69/59	68/61

a) Resultate in Prozent von Kontrollen (Unbehandeltes Tier = 100);

\* LD<sub>50</sub> in mg/kg Körpergewicht (Maus)

schiebungen sind auf den Standard  $\text{CFCl}_3$  (= 0 ppm) umgerechnete Werte, wobei positive Werte einer Verschiebung feldaufwärts von  $\text{CFCl}_3$  entsprechen.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden als ca. 50%ige Lösungen in  $\text{C}_6\text{D}_6$  als Locksubstanz an einem Bruker WH 90-Spektrometer bei ca.  $20^\circ\text{C}$  aufgenommen. Die Verschiebungen wurden in ppm gegen den internen Standard  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  angegeben. Positive ppm-Werte bedeuten Verschiebungen feldabwärts von  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ . Angabe der Kopplungskonstanten J in Hz.

Darstellung von 1,1-Bis(trifluormethylmercapto)-2-N,N-(diäthylamino)-äthen (3)

In einem 1-l-Dreihalskolben, ausgestattet mit KPG-Rührer, Intensivkühler ( $-30^\circ\text{C}$ ) mit Trockenrohr und Gaseinleitungsrohr, werden 30,3 g (0,3 mol)  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$  in ca. 600 ml Benzol vorgelegt. Binnen einer halben Stunde werden 40,2 g (0,29 mol)  $\text{CF}_3\text{SCl}$  einkondensiert, wobei das Reaktionsgefäß so mit einem Eisbad gekühlt wird, daß das Benzol gerade noch flüssig bleibt. Nach beendetem Einleiten läßt man auf  $20^\circ\text{C}$  erwärmen und rührt ca. 60 h nach. Danach wird der Niederschlag abfiltriert, mehrfach mit Benzol gewaschen und das gesammelte Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt (Entfernen von  $\text{CF}_3\text{SSCF}_3$  und Benzol). Ein abermals auftretender Niederschlag wird erneut abfiltriert und das Filtrat über eine Fischer-Spaltrohrkolonne HMS 300 mit automatischer Rücklaufsteuerung destilliert. Nach etwas Benzol und wenig anderem Vorlauf destilliert das gewünschte Produkt als klare, schwachgelbe Flüssigkeit über.

Sdp.:  $71^\circ\text{C}/2.3$  Torr Auswaage: 11,6g (26% d.Th.)

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NS}_2$  (299,3)

Ber.: C 32,11 H 3,71 N 4,68 S 21,43

Gef.: C 32,41 H 3,72 N 4,71 S 21,50

$^{19}\text{F}$ -NMR:  $\delta(\text{CF}_3\text{S}) = 47,27$  (q),  $\delta(\text{CF}_3\text{S}) = 49,49$  (q),  $J(\text{F-F}) = 1,1$  Hz;

$^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\text{CH}_3) = 1,22$  (t),  $\delta(\text{CH}_2) = 3,56$  (q),  $\delta(=\text{CH}) = 7,31$  (s);

$J(\text{CH}_3-\text{CH}_2) = 7,0$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $^1\text{H}$ -entkoppelt):  $\delta(\text{CH}_3) = 13,46$  (s),  $\delta(\text{CH}_2) = 47,24$  (s),

$\delta(\text{C}^*) = 62,96$  (s),  $\delta(\text{CF}_3) = 130,46$  (q),  $\delta(\text{CF}_3) = 131,24$  (q),

$\delta(=\text{CH}) = 159,90$ ,  $J(\text{C-F}) = 310,56$  Hz,  $J(\text{C-F}) = 309,08$  Hz.

Darstellung von 1,1-Bis(chlordifluormethylmercapto)-2-N,N(di-  
äthylamino)-äthen 2

Wie bei 2 angegeben werden 44,37 g (0.29 mol)  $\text{CClF}_2\text{SCl}$  innerhalb von 45 min. zu 30,2 g (0.3 mol)  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ , gelöst in 600 ml Benzol bei  $20^\circ\text{C}$  (20 h) zugetropft und nach beendeter Zugabe nachgerührt. Destillation über eine Fischer-Spaltröhrenkolonne HMS 300 liefert nach wenig Vorlauf (Benzol,  $\text{CClF}_2\text{SSCClF}_2$ ) eine klare gelbe Flüssigkeit.

Sdp.:  $92^\circ\text{C}/0.02$  Torr, Auswaage: 7,8 g (16% d.Th.)

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{NS}_2$  (332,2)

Ber.: C 26,26 H 3,46 S 20,03 Cl 22,14

Gef.: C 26,50 H 3,39 S 20,29 Cl 22,33

$^{19}\text{F}$ -NMR:  $\delta(\text{CClF}_2\text{S}) = 32,60$  (t),  $\delta(\text{CClF}_2\text{S}) = 34,66$  (t),  $J(\text{F-F}) = 1,1$  Hz;

$^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\text{CH}_3) = 1,20$  (t),  $\delta(\text{CH}_2) = 3,54$  (q),  $\delta(=\text{CH}) = 7,31$  (s)  
 $J(\text{CH}_3-\text{CH}_2) = 7,1$  Hz;

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $^1\text{H}$ -entkoppelt):  $\delta(\text{CH}_3) = 13,2$  (s),  $\delta(\text{CH}_2) = 46,5$  (s),  
 $\delta(\text{C}^*) = 69,3$  (s),  $\delta(\text{CClF}_2) = 132,27$ ,  $\delta(\text{CClF}_2) = 133,24$ ,  $\delta(=\text{CH}) = 159,8$ ,  
 $J(\text{C-F}) = 323,73$  Hz,  $J(\text{C-F}) = 326,66$  Hz.

Darstellung von 1,1-Bis(fluordichlormethylmercapto)-2-N,N(di-  
äthylamino)-äthen 4

Wie bereits angegeben werden 49,13 g (0.29 mol)  $\text{CCl}_2\text{FSCl}$  bei  $20^\circ\text{C}$  binnen 3 h zu 30,3 g (0.3 mol)  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ , gelöst in 600 ml Benzol zugetropft. Anschließend rührt man 66 h nach, filtriert den Niederschlag ab, engt am Rotationsverdampfer ein, filtriert abermals und destilliert alle leichter flüchtigen Bestandteile bei  $100^\circ\text{C}/10^{-3}$  Torr (hauptsächlich Benzol und  $\text{CCl}_2\text{FSSCCl}_2\text{F}$ ) ab. Den viskosen dunklen Rückstand füllt man in eine Mikrodestille und treibt das Produkt bei  $10^{-3}$  Torr und einer Badtemperatur von ca.  $240^\circ\text{C}$  über. Ein genauer Siedepunkt konnte auf diese Weise nicht ermittelt werden. Bei der erhaltenen Verbindung handelt es sich um eine orangefarbene viskose Flüssigkeit.

Auswaage: 3 g (3,3% d.Th.)

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{F}_2\text{NS}_2$  (365,1)

Ber.: C 26,32 H 3,04 S 17,56 Cl 38,84

Gef.: C 26,76 H 2,93 S 17,62 Cl 38,92

$^{19}\text{F}$ -NMR:  $\delta(\text{CCl}_2\text{FS}) = 24,65$  (s, br),  $\delta(\text{CCl}_2\text{FS}) = 27,11$  (s, br);  
 $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\text{CH}_3) = 1,22$  (t),  $\delta(\text{CH}_2) = 3,58$  (q),  $\delta(=\text{CH}) = 7,35$  (s),  
 $J(\text{CH}_3-\text{CH}_2) = 7,4$  Hz;  
 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $^1\text{H}$ -entkoppelt):  $\delta(\text{CH}_3) = 13,20$  (s),  $\delta(\text{CH}_2) = 47,30$  (s),  
 $\delta(\text{C}^*) = 76,62$  (s),  $\delta(\text{CCl}_2\text{F}) = 129,62$ ,  $\delta(\text{CCl}_2\text{F}) = 130,20$ ,  $\delta(=\text{CH}) = 160,10$  (s),  
 $J(\text{C}-\text{F}) = 331,06$  Hz,  $J(\text{C}-\text{F}) = 331,05$  Hz.

#### LITERATUR

- 1 Farbenfabriken Bayer AG, Neth. Appl. 6516360 (1966); C.A. 66 (1967) 115708
- 2 Farbenfabriken Bayer AG, E. Klauke, E. Kühle, Deut. Pat. 1297095 (1967/69); C.A. 71 (1969) 91057
- 3 R.M. Scribner, J. Org. Chem. 31 (1966) 3671/82
- 4 M.R.C. Gerstenberger, A. Haas, in Vorb.
- 5 A. Senning, P. Kelly, Acta Chem. Scand. 26 (1972) 2877/82
- 6 M.L. Moore, T.B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 57 (1935) 1517
- 7 D.M. Williams, J. Chem. Soc. 1931, 2783
- 8 H. Böhmke, W. Krause, Chem. Ber. 84 (1951) 170
- 9 R.W. Hoffmann, H. Kurz, Chem. Ber. 108 (1975) 113
- 10 A. Blaschette, A. Haas, W. Klug, Monatsh. Chem. 101 (1970) 1089/97
- 11 M. Herberhold, G.O. Wiedersatz, C.G. Kreiter, Z. Naturforschg. 31b (1976) 35
- 12 U. Niemann, Dissertation 1974, Bochum
- 13 S. Dorn, P. Eggenberg, M.R.C. Gerstenberger, A. Haas. U. Niemann, P. Zobrist, Helv. Chim. Acta 62 (1979) 1442/50
- 14 M.R.C. Gerstenberger, A. Haas, H. Pauling, Helv. Chim. Acta, 65 (1982) 490