



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **280 130 A1**

4(51) C 25 B 3/08

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

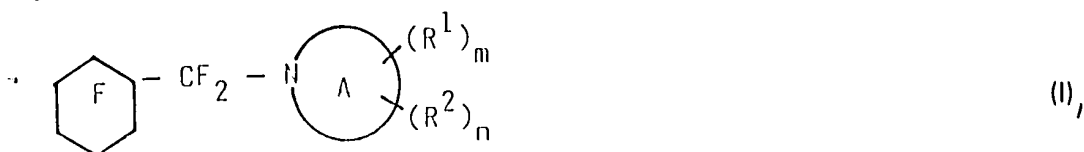
(21)	WP C 25 B / 316 114 6	(22)	26.05.88	(44)	27.06.90
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD				
(72)	Groß, Udo, Dr. rer. nat.; Rüdiger, Stephan, Dr. rer. nat.; Jonethal, Uwe, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung perfluorierter N-Cyclohexylmethyl-Derivate cyclischer Amine				

(55) Perfluorierung; Elektrofluorierung; N-Cyclohexylmethyl-Derivate; Benzylamine; N-Benzylamine; cyclische Perfluoramine; heterocyclische Perfluoramine; Gastransport; Sauerstoffüberträger; Emulsionen; Blutersatzstoffe

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer perfluorierter N-Cyclohexylmethyl-Derivate cyclischer Amine der allgemeinen Formel I entweder aus den entsprechenden strukturanalogen Ausgangsverbindungen durch Elektrofluorierung oder durch Ringschluß von Benzylderivaten eines ungesättigten aliphatischen sekundären Amins während und bei gleichzeitiger Elektrofluorierung oder durch Ringverkleinerung eines benzylierten Hexamethylenimins oder benzylierten Caprolactams während und bei gleichzeitiger Elektrofluorierung. Die Reaktion verläuft mit erhöhten Ausbeuten bei Spannungserhöhung. Die Verbindungen weisen sehr gute Gaslöslichkeiten und verbesserte Emulgierereigenschaften in wäßrigen Systemen auf.

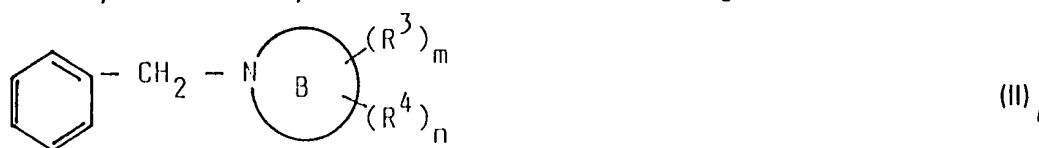
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung perfluorierter N-Cyclohexylmethyl-derivate cyclischer Amine der allgemeinen Formel I



worin F ein perfluorierter 6gliedriger Ring ist; A ist ein 5- bis 7gliedriger perfluorierter Ring, der gegebenenfalls als weiteres Heteroatom Stickstoff oder Sauerstoff enthält; R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, sind jeweils perfluorierte Alkylreste mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen; m und n sind jeweils null oder eins; **dadurch gekennzeichnet**, daß man entweder

- a) ein Benzylderivat eines cyclischen sekundären Amins der allgemeinen Formel II



worin B ein 5- bis 7gliedriger Ring ist, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom enthält; R^3 und R^4 sind jeweils Alkylreste mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, die gleich oder verschieden sein können; m und n sind jeweils null oder eins; oder

- b) ein Benzylderivat eines ungesättigten aliphatischen sekundären Amins der allgemeinen Formel III



worin R^5 und R^6 jeweils ein geradkettiger oder verzweigter ungesättigter Alkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist, der gleich oder verschieden sein kann; oder

- c) ein Benzylderivat eines cyclischen sekundären Amins der allgemeinen Formel IV



worin D entweder CH_2 oder CO darstellt;

elektrochemisch in wasserfreiem Fluorwasserstoff bei einer Spannung von 5 bis 14V an Nickelanoden fluoriert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^3 und R^4 jeweils Methyl darstellen.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß m und n null sind.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß B ein Morpholinring ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^5 und R^6 jeweils Prop-2-enyl, 2-Methyl-Prop-2-enyl, But-3-enyl oder But-2-enyl darstellen.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Benzylderivat gemäß Formel IV N-Benzylcaprolactam eingesetzt wird.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Spannung 8 bis 14V beträgt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Spannung 9 bis 14V beträgt.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ausgangsverbindungen teilfluoriert sind.

10. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Perfluor-N-Cyclohexylmethylmorpholin herstellt.
11. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Perfluor-N-Cyclohexyl-N-alkylpiperazin herstellt.
12. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Perfluor-N-Cyclohexylmethyl-3,4-dimethylpyrrolidin herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer perfluorierter N-Cyclohexylmethylsubstituierter Amine. Die erfindungsgemäß hergestellten Derivate sekundärer cyclischer Amine sind chemisch inerte Verbindungen, die auch in vivo enzymatisch nicht angreifbar sind. In Form von wäßrigen Emulsionen sind sie physiologisch unbedenklich. Wegen der hohen Gaslöslichkeit sind solche Emulsionen geeignet, biologische Systeme mit Sauerstoff zu versorgen oder andere Gastransporte zu übernehmen. Aufgrund ihrer hohen chemischen und thermischen Beständigkeit sind sie in vielfältiger Weise als Arbeitsmittel, z. B. bei Produktions- und Kontrollprozessen der Mikroelektronik, einsetzbar.

Stand der Technik

Die Herstellung vollständig fluorierter Verbindungen ist sowohl über chemische Reaktionen von fluorierter monomeren Verbindungen möglich, wie z. B. durch die bekannten Oligomerisierungs- und Telomerisationsverfahren, als auch durch Fluorierung von Kohlenwasserstoffverbindungen mit Fluorierungsmitteln, wie elementares Fluor, Cobalt(III)-Fluorid u. a. m. Mit dem als Simons-Prozeß bekannten Verfahren werden üblicherweise Kohlenwasserstoffverbindungen unter Erhaltung der chemischen Struktur bei 6–8 V in die perfluorierten Analoga überführt.

Die elektrochemische Fluorierung von z. B. Carbonsäuren, Alkansulfonsäuren und tertiären aliphatischen Aminen ist ein seit Jahrzehnten im technischen Maßstab eingeführter Prozeß (S. Nagase u. T. Abe in „Preparation, Properties and Applications of Selected Organofluorine Compounds“, ed. R. E. Banks, Ellis Horwood, Chichester 1982).

In Verbindung mit der Entwicklung von Blutersatzstoffen auf Fluorcarbonbasis ist in jüngster Zeit die Elektrofluorierung N-haltiger Heterocyclen verstärkt bearbeitet worden. Die Fluorierung von Benzyl dimethylamin und Benzyl diethylamin ist in den Patentschriften US-P 4.325.972 (Geyer u. Hermann, Air Products 1981) und US-P 2.490.099 (J. H. Simons, 3M-Comp. 1948) beschrieben worden. Das japanische Patent JP 58-096061 (K. Yokoyama et al., Green Cross Corp. 1981) beansprucht perfluorierte cyclische Amine als Sauerstoffträger für Blutersatzstoffe, ohne nähere Einzelheiten zur Herstellung über den Weg der Elektrofluorierung.

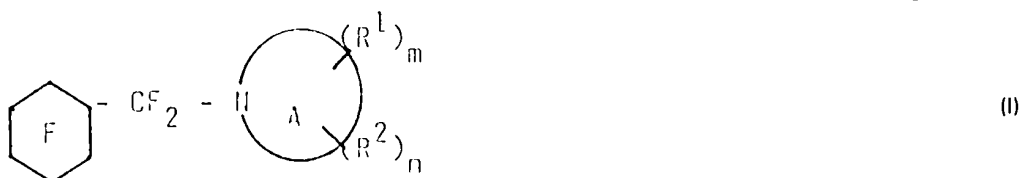
Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, neue perfluorierte cyclische Amine bereitzustellen sowie teilweise neue Wege zur Herstellung dieser Verbindungen zu zeigen.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung von perfluorierten N-Cyclohexylmethyl-Derivaten cyclischer Amine zu entwickeln.

Erfindungsgemäß hergestellt werden perfluorierte N-Cyclohexylmethyl-Derivate cyclischer Amine der allgemeinen Formel I



worin F ein perfluorierter 6gliedriger Ring ist und worin A ein 5- bis 7gliedriger perfluorierter Ring ist, der gegebenenfalls als weiteres Heteroatom: im Ring Sauerstoff oder ein zweites Stickstoffatom enthält.

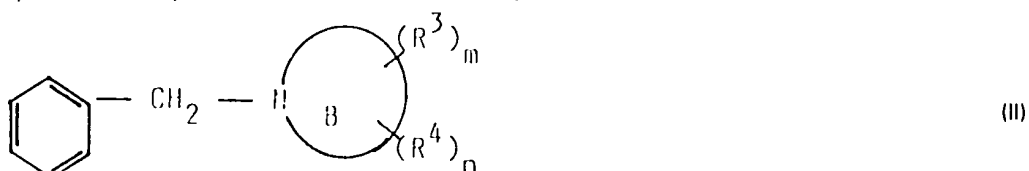
Die Reste R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, sind jeweils perfluorierte Alkylreste mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen; m und n können jeweils null oder eins sein.

Bevorzugte Vertreter für den Ring A sind Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, Piperazin und Hexamethylenimin, wobei Morpholin besonders bevorzugt ist.

Vorzugsweise ist R^1 und R^2 jeweils Methyl oder R^1 ist Methyl und n ist gleich null.

Man erhält die neuen perfluorierten N-Cyclohexylmethyl-Derivate, indem man

a) ein Benzylderivat eines cyclischen sekundären Amins der allgemeinen Formel II



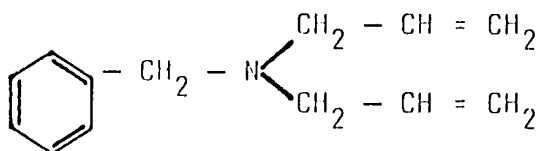
worin B ein 5- bis 7gliedriger Ring ist, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom enthält;
 R^3 und R^4 sind jeweils Alkylreste mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, die gleich oder verschieden sein können;
 m und n sind jeweils null oder eins;
 elektrochemisch in wasserfreiem Fluorwasserstoff bei 5 bis 14V an Nickelanoden fluoriert.
 Eine weitere Herstellungsmöglichkeit besteht darin, daß man
 b) ein Benzylderivat eines ungesättigten aliphatischen sekundären Amins der allgemeinen Formel III



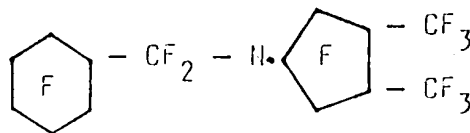
worin R^5 und R^6 jeweils ein geradkettiger oder verzweigter ungesättigter Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist, wobei R^5 und R^6 gleich oder verschieden sein können;
 elektrochemisch in wasserfreiem Fluorwasserstoff bei 5 bis 14V an Nickelanoden fluoriert.
 Eine weitere Herstellungsmöglichkeit besteht darin, daß man
 c) ein Benzylderivat eines cyclischen sekundären Amins der allgemeinen Formel IV



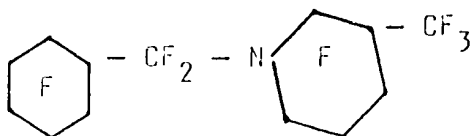
worin D entweder CH_2 oder $\text{C} = \text{O}$ darstellt;
 elektrochemisch in Anwesenheit von wasserfreiem Fluorwasserstoff bei 5 bis 14V an Nickelanoden fluoriert.
 Alle Fluorierungen können in einer Simons-Zelle bekannter Bauart erfolgen, wobei die Ausgangsverbindung in einer Konzentration zwischen 5–20% in wasserfreiem Fluorwasserstoff bei einer Spannung von 5–14V und einer Stromdichte von 0,01–0,03 A/cm² an Nickelanoden elektrofluoriert wird. Während normalerweise Aromaten nur sehr schwer elektrofluoriert werden und zu Verharzungen führen, ergeben die erfindungsgemäßen Benzylderivate überraschend gute Ausbeuten bei der Elektrofluorierung.
 Im Gegensatz zur herkömmlichen Elektrofluorierung bei 6V wurde die Fluorierung für alle Verfahrensvarianten erfindungsgemäß vorteilhaft mit höheren Spannungen im Bereich von 9 bis 14V, insbesondere 10–14V betrieben, wobei eine Erhöhung der Produktausbeute beobachtet wird.
 Nach der Verfahrensvariante a) wird das eingesetzte cyclische N-Benzylamin fluoriert, und man erhält das korrespondierende perfluorierte F-Cyclohexylmethylamin als Endprodukt. So kann man bei der Elektrofluorierung von Benzylmorpholin das korrespondierende perfluorierte F-Cyclohexylmethyl-Morpholin als das wesentliche Fluorierungsprodukt erhalten. Demgegenüber kann der Simons-Prozeß aber auch zu einer überraschenden Strukturveränderung führen. Das ist der Fall bei der Verfahrensvariante b), wo statt der erwarteten Perfluorierung des Amins zwischen den C-Atomen des Amins, die eine Doppelbindung aufweisen, ein Ringschluß stattfindet. Dieser Ringschluß erfolgt in der Weise, daß z. B. ein Benzyl-di-(prop-2-enyl)-amin der Formel



im wesentlichen zu Elektrofluorierungsprodukten der Formel



und/oder



führt.

In den Ausgangsverbindungen sind R^5 und R^6 vorteilhaft jeweils Propen-3-yl, 2-Methyl-propen-3-yl, Buten-2-yl oder Buten-4-yl. Das Verfahren kann aber auch im Falle der Variante c) zu Ringverkleinerungen führen, indem der Siebenring zu substituierten 6- oder 5gliedrigen Ringen aufgespalten wird.

Erfindungswesentlich für die vorliegenden Verfahren ist es, daß die nichtfluorierten Ausgangsverbindungen aus technisch verfügbaren, billigen und unkomplizierten Chemikalien hergestellt werden können. Das Grundprinzip besteht in der N-Benzilylierung von sekundären aliphatischen und cyclischen Aminen, wobei das reaktive Benzylchlorid verwendet wird. Diese Reaktionen verlaufen im allgemeinen mit hohen Ausbeuten im wäßrigen Medium mit einem Alkalihydroxid als Säurefänger. Bevorzugt einzusetzende sekundäre aliphatische Amine sind

Diallylamin

Dimethallylamin

Bevorzugte cyclische Amine sind

Morpholin und ringalkylierte Morpholine

Hexamethylenimin

N-Alkylpiperazin

Caprolactam

Eine weitere Ausbeutesteigerung erhält man, indem man von entsprechenden teilfluorierten Ausgangsverbindungen ausgeht, die gegebenenfalls als Nebenprodukte anderer Verfahren anfallen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden bei der Elektrofluorierung als in Fluorwasserstoff unlösliche Produkte abgeschieden und isoliert. Die reaktiven wasserstoffhaltigen Verunreinigungen im Fluorcarbon werden durch Behandlung mit einem Gemisch von konzentrierter Kalilauge – sekundäres Amin auf chemischem Wege abgetrennt. Durch abschließende fraktionierte Destillation mit einer wirksamen Destillationskolonne wird das Perfluorcarbon in reiner Form erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen hervorragende Gaslöslichkeiten auf und eignen sich daher besonders als Sauerstoffträger in Emulsionen mit Wasser, um z. B. biologische Systeme mit Sauerstoff zu versorgen (z. B. Blutersatzstoffe). Solche Emulsionen, die mit bekannten Blockpolymeremulgatoren hergestellt werden können, sind über Monate bei Zimmertemperatur stabil.

Besonders vorteilhaft ist auch, daß die erfindungsgemäß hergestellten bicyclischen Amine im Gemisch mit Perfluordekalin eine wesentliche Stabilitätssteigerung der wäßrigen Perfluorcarbonemulsionen im Vergleich zu den bekannten Emulsionen vom Typ Fluosol DA-20 aufweisen.

Während Fluosol DA als Emulsion der 1. Generation nur im gefrorenen Zustand aufbewahrt und transportiert werden kann, sind die erfindungsgemäß hergestellten Emulsionen über längere Zeiträume bei Raumtemperatur stabil, wobei alle relevanten anwendungsbezogenen Eigenschaften unbeeinflusst bleiben. Die verwendeten neuartigen Fluorcarbone besitzen gleich gute Gaslöslichkeiten, Viskositäten und Dampfdrücke wie die bekannten bisher angewendeten Fluorcarbone.

Alle Verbindungen sind im reinen Zustand nicht toxisch.

Bevorzugte erfindungsgemäß herzustellende perfluorierte N-Cyclohexylmethyl-derivate sekundärer Amine sind:

N-Cyclohexylmethyl-Morpholin

N-Cyclohexylmethyl-2,6-dimethylmorpholin

N-Cyclohexylmethyl-2,5-dimethylmorpholin

N-Cyclohexylmethyl-3,4-dimethylpyrrolidin

N-Cyclohexylmethyl-3,3,4,4-tetramethylpyrrolidin

N-Cyclohexylmethyl-3,4-methylethylpyrrolidin

N-Cyclohexylmethyl-hexamethylenimin

N-Cyclohexylmethyl-4,5-dimethylhexamethylenimin

N-Cyclohexylmethyl-4-methylpiperidin

N-Cyclohexylmethyl-3-methylpiperidin

N-Cyclohexylmethyl-N'-methylpiperazin

N-Cyclohexylmethyl-N'-ethylpiperazin

N,N'-Di-cyclohexylmethyl-piperazin

Beispiel 1

1150g Benzylmorpholin wurden portionsweise in eine 5-l-Elektrolysezelle mit flüssigem Fluorwasserstoff überführt und bei 10°C an Nickelanoden bei 5V und einer Gesamtstrommenge von 5700Ah elektrolysiert. Es wurden 939g Fluorierungsprodukt erhalten, das im Zuge des Aufarbeitungsprozesses zunächst mit wäßriger Bicarbonatlösung gewaschen wurde. Zur Entfernung der wasserstoffhaltigen teilfluorierten Verbindungen wurde anschließend unter Rühren mit einem Gemisch von 8n Kalilauge/Dibutylamin am Rückfluß erhitzt. Die Fluorcarbonphase wurde abgetrennt, mit halbkonzentrierter Schwefelsäure behandelt und danach mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach Trocknung wurde mit einer wirksamen Destillationskolonne fraktioniert destilliert.

F-Cyclohexylmethyl-Morpholin siedet bei 172°C und wurde gemäß GC-Untersuchungen an QF 1 in 98%iger Reinheit erhalten. Die chemische Struktur wurde durch ¹⁹F-NMR und MS bestätigt. Die erfindungsgemäße Verbindung hat eine Sauerstofflöslichkeit von 43ml O₂/100ml Fluorcarbon. Als ein Nebenprodukt der Elektrofluorierung wurde F-heptyl-Morpholin nachgewiesen.

Versuch 1

Zur Herstellung einer Emulsion für medizinische Zwecke wurden 280g Perfluordekalin, 120g F-Cyclohexylmethylmorpholin, 64g Blockpolymeremulgator 23/80 (theor. MG 11.500, entspricht Pluronic F 88) mit deionisiertem und sterilem Wasser auf 1,6l aufgefüllt und die Mischung mit einem hochtourigen Rührer voremulgiert. Anschließend wurde mit einem Hochdruckhomogenisator 30 Minuten bei 550atm. homogenisiert. Die 25%ige Fluorcarbonemulsion hat einen mittleren Teilchendurchmesser von 140nm, der sich auch nach mehrmonatiger Lagerung bei Raumtemperatur nur unwesentlich ändert. Die kritische Löslichkeitstemperatur von F-Cyclohexylmethylmorpholin in n-Hexan beträgt 39,5°C. Damit ergibt sich eine akzeptable Verweilzeit dieser Substanz im Körper nach intravenöser Applikation der Emulsion.

Versuch 2

30g F-Cyclohexylmethyl-Morpholin, 3,8g Blockpolymeremulgator (bzw. nichtionogenes höhermolekulares Fluortensid), ergänzt zu 100ml mit dest. Wasser, wurden einer 15minütigen Ultraschallbehandlung unterzogen. Die Emulsion ist bei Raumtemperatur stabil und wurde mit gutem Ergebnis als Standard zur Blutgaskontrolle angewendet.

Beispiel 2

Es wurde die im Beispiel 1 erwähnte Fluorierungszelle verwendet. Abweichend von der beschriebenen Verfahrensweise wurde mit einer Elektrolysespannung von 10–11 V gearbeitet. Unter diesen Bedingungen stiegen sowohl Produktausbeute wie Raum-Zeit-Ausbeute drastisch an. Der Anteil an F-Cyclohexylmethyl-Morpholin im Rohprodukt erhöhte sich um 19 %. Die Aufarbeitung, Abtrennung und analytische Charakterisierung erfolgte nach den bekannten Verfahren.

Beispiel 3

In einer PTFE-Elektrolysezelle mit 700 ml Volumeninhalt, ausgestattet mit einer Innenkühlung, wurden 107 g Diallylbenzylamin mit einer durchschnittlichen Spannung von 7 Volt und 1 100 Ah elektrolysiert. Als flüssiges aus der HF-Phase abgesondertes Rohprodukt wurden 165 g isoliert und chemisch gereinigt. Nach GC- und ^{19}F -NMR-Untersuchungen besteht das Gemisch perfluorierter Verbindungen zu 55 % aus F-Cyclohexylmethyl-3,4-dimethylpyrrolidin, 30 % F-Cyclohexylmethyl-4-methylpiperidin, 10 % F-Cyclohexylmethyldipropylamin und einigen weiteren Spaltprodukten.

Beispiel 4

In der in Beispiel 3 beschriebenen Apparatur wurden 95 g Benzylhexamethylenimin bei 8 Volt Zellenspannung und einer Strommenge von 644 Ah elektrofluoriert. Nach Aufarbeitung und Destillation an einer Drehbandkolonne wurden 46 g F-Cyclohexylmethyl-Hexamethylenimin erhalten, dessen Struktur durch ^{19}F -NMR- und massenspektrometrische Untersuchungen bestätigt wurde.