



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 281 187 A5

4(51) C 07 D 241/46

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 311 023 2

(22) 22.12.87

(44) 01.08.90

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

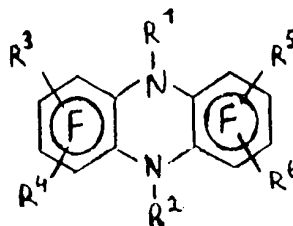
(72) Radeck, Wolfgang, Dr. rer. nat., DD; Platonov, Vjacheslav E., Dr. sc. nat., SU; Popkova, Nina V., Dr. rer. nat., SU

(73) siehe (71)

(54) Verfahren zur Herstellung polyfluorierter N,N'-disubstituierter Phenazine

(55) Phenazine; fluorierte Verbindungen; Verfahren; polyfluorierte Phenazine; Medizin; Biochemie

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Herstellungsverfahren neuer N,N'-disubstituierter Phenazine der allgemeinen Formel I, worin R¹ und R² ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist; R³ bis R⁶ sind jeweils Fluor oder ein perfluorierter C₁-C₄-Alkylrest; oder R³ und R⁴ und/oder R⁵ und R⁶ bilden gemeinsam mit dem fluorierten Phenylteil des Phenazins einen vollständig fluorierten alicyclischen Ring mit insgesamt 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch CF₃ substituiert ist. Die Verbindungen werden aus N-alkylierten Anilinen mit Natriumhydrid hergestellt und eignen sich zur Herstellung polyfluorierter Verbindungen mit Anwendungsbereich in Medizin und Biochemie. Formel I



I

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung polyfluorierter N,N'-disubstituierter Phenazine der allgemeinen Formel I,

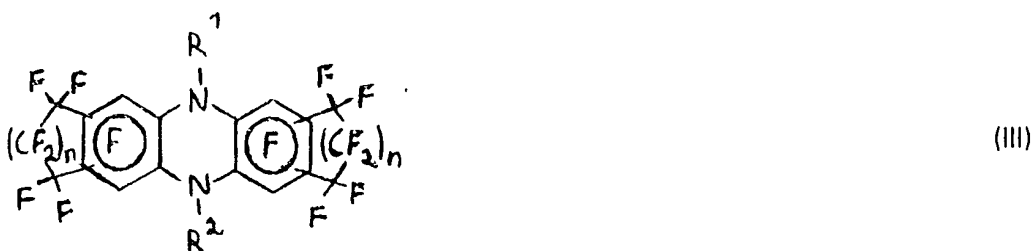


worin R¹ und R² ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist; R³, R⁴, R⁵ und R⁶ sind jeweils Fluor oder ein perfluorierter geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; oder R³ und R⁴ und/oder R⁵ und R⁶ bilden gemeinsam mit dem fluorierten Phenylteil des Phenazins einen vollständig fluorierten alicyclischen Ring mit insgesamt 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch Trifluormethyl substituiert sein kann, **dadurch gekennzeichnet**, daß polyfluorierte N-alkylierte Aniline der allgemeinen Formel II,



worin R⁷ die für R¹ und R² genannte Bedeutung hat und R⁸ und R⁹ die für R³ bis R⁶ genannte Bedeutung aufweisen, in einer Konzentration von wenigstens 1,5 mol/l mit Natriumhydrid in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R³ bis R⁶ jeweils Fluor ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R³ und R⁵ geradkettige oder verzweigte perfluorierte Alkylgruppen sind und R⁴ und R⁶ Fluor ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß R³ und R⁵ jeweils Trifluormethyl ist und R⁴ und R⁶ jeweils Fluor ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R³ bis R⁶ jeweils geradkettige oder verzweigte perfluorierte Alkylgruppen sind.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß R³ bis R⁶ jeweils Trifluormethyl ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R³ und R⁶ gemeinsam mit dem fluorierten Phenylteil des Phenazins jeweils einen alicyclischen Ring bilden und in den entstandenen Verbindungen der Formel III



n Werte von 0, 1 oder 2 annehmen kann.

8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß n = 1 ist.
9. Verfahren nach Anspruch 1-8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion bei einer Konzentration der Ausgangskomponenten von 2 mol/l bis 10 mol/l und Temperaturen von -10°C bis +40°C in dipolar aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion bei einer Konzentration der Ausgangskomponenten von 2-3 mol/l und bei einer Temperatur von 20-30°C in DMF durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer polyfluorierter N,N'-disubstituierter Phenazine. Die erfindungsgemäß hergestellten Phenazine können als Ausgangsstoffe für die Herstellung neuer polyfluorierter Verbindungen eingesetzt werden, die in Biologie und Medizin angewendet werden können.

Charakteristik der bekannten Lösungen

Polyfluorierte N,N'-Dihydrophenazine werden in zwei Stufen durch Oxidation von polyfluorierten Anilinen oder polyfluorierten Diphenylaminen mit anschließender N-Reduktion hergestellt.

Als Oxidationsmittel kommen Bleitetraacetat (J. M. Birchall et al., J. chem. Soc. [C] [1970], 449) oder die elektrochemische Oxidation (A. G. Hudson et al. Tetrahedron 26 (1979) 3791, 5781) zur Anwendung. Die Ausbeuten betragen 28–40 %.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue polyfluorierte N,N'-disubstituierte Phenazine einfacher und mit höherer Ausbeute herzustellen.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Verfahren zur Herstellung neuer polyfluorierter N,N'-disubstituierter Phenazine bereitzustellen.

Erfindungsgemäß hergestellt werden Verbindungen der allgemeinen Formel I,

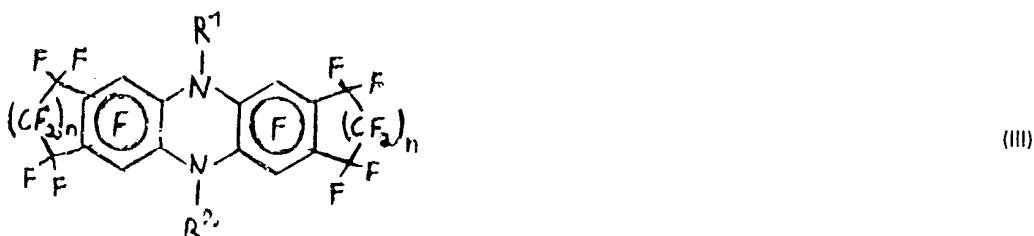


worin R¹ und R² jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit ein bis vier Kohlenstoffatomen ist; R³, R⁴, R⁵ und R⁶ sind jeweils Fluor oder ein perfluorierter geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit ein bis vier Kohlenstoffatomen; oder R³ und R⁴ und/oder R⁵ und R⁶ bilden gemeinsam mit dem fluorierten Phenylteil des Phenazins einen vollständig fluorierten Ring mit insgesamt 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch Trifluormethyl substituiert sein kann.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen R³ bis R⁶ jeweils Fluor ist. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, in denen R³ und R⁴ geradkettige oder verzweigte perfluorierte Alkylgruppen sind und R⁵ und R⁶ Fluor ist, wobei davon Verbindungen mit R⁴ und R⁵ gleich Trifluormethyl besonders bevorzugt sind.

Bevorzugte Verbindungen sind auch solche, in denen R³ bis R⁶ jeweils geradkettige oder verzweigte perfluorierte Alkylgruppen sind, insbesondere sind R³ bis R⁶ jeweils Trifluormethyl.

Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäß herstellbare Gruppe stellen solche Verbindungen der Formel I dar, in denen R³ und R⁴ sowie R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem jeweiligen fluorierten Phenylteil des Phenazins einen alicyclischen Ring bilden, wobei die in den dadurch entstehenden Verbindungen der Formel III



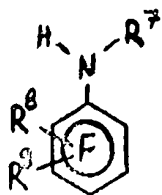
n vorzugsweise 0, 1 oder 2 ist. Besonders bevorzugt ist n = 1.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung bedeutet „geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen“, nämlich Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert. Butyl.



stellt einen aromatischen Ring dar, an dem Wasserstoff vollständig durch Fluor ersetzt ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen N,N'-disubstituierten Phenazine der allgemeinen Formel I besteht darin, daß man polyfluorierte N-alkylierte Aniline der allgemeinen Formel II



(II)

worin R⁷ die für R¹ oder R² genannte Bedeutung hat und R⁸ und R⁹ die für R³ bis R⁶ genannte Bedeutung aufweisen, in einer Konzentration von wenigstens 1,5 mol/l mit Natriumhydrid in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln umgesetzt.

Erfindungsgemäß können unterschiedliche Verbindungen der Formel II bei einer Reaktion eingesetzt werden, um zu Endprodukten der Formel I zu gelangen z. B. R¹ und R² oder auch R³ und R⁶ jeweils unterschiedliche Bedeutungen haben. Dies ist jedoch für den Fachmann leicht je nach gewünschtem Endprodukt variierbar.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind bekannt und nach bekannten Verfahren herstellbar.

Man erhält sie z. B. durch Umsetzung von Polyfluoraromaten mit Alkylaminen oder mit Tetrafluorethylen unter den jeweiligen, in der Literatur dazu beschriebenen Bedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind neu und eignen sich besonders zur Herstellung neuer perfluorierter Verbindungen für Medizin und Biologie. Die Herstellung dieser Verbindungen nach bekannten Verfahren ist mit großen Schwierigkeiten verbunden und nur mit geringer Ausbeute möglich. Neben der einfachen Herstellbarkeit der neuen Verbindungen mit Hilfe des neuen Verfahrens weist dieses Verfahren den Vorteil auf, daß auch bekannte Verbindungen in einer Stufe erhältlich sind, die sonst nur in Mehrschrittreaktionen hergestellt werden können. Die Ausbeute ist im allgemeinen wesentlich höher als bei den bekannten Verfahren; sie liegt im Falle der neuen N,N'-Dialkylphenazine über 80%.

Bevorzugte Verbindungen sind

- solche der Formel I, in denen R¹ und R² für eine Alkylgruppe mit ein bis drei Kohlenstoffatomen von R³ bis R⁶ für Trifluormethylgruppen stehen, z. B.
 - 2,7-Bis(trifluormethyl)-5,10-dimethylhexafluorphenazin
 - 2,7-Bis(trifluormethyl)-5,10-diethylhexafluorphenazin
 - 2,7-Bis(trifluormethyl)-5,10-dipropylhexafluorphenazin
 - 2,7-Bis(trifluormethyl)-5,10-diisopropylhexafluorphenazin
 - 5,10-Dimethyl-tetrakis(trifluormethyl)-tetrafluorphenazin
 - 5,10-Diethyl-tetrakis(trifluormethyl)-tetrafluorphenazin
 - 5,10-Dipropyl-tetrakis(trifluormethyl)-tetrafluorphenazin
 - 5,10-Diisopropyl-tetrakis(trifluormethyl)-tetrafluorphenazin
- solche der Formel III, in denen R¹ und R² für einen Alkylrest mit ein bis drei Kohlenstoffatomen stehen und n = 0, 1 oder 2 ist, z. B.
 - 5,10-Dimethyl-bis(tetrafluorocyclobutano)-tetrafluorphenazin
 - 5,10-Diethyl-bis(tetrafluorocyclobutano)-tetrafluorphenazin
 - N,N'-Dimethyl-bis(hexafluorocyclopentano)-tetrafluorphenazin
 - N,N'-Dimethyl-bis(octafluorocyclohexano)-tetrafluorphenazin
 - N,N'-Diethyl-bis(hexafluorocyclopentano)-tetrafluorphenazin
 - N,N'-Dimethyl-bis(octafluorocyclohexano)-tetrafluorphenazin

Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Konzentration der Ausgangskomponenten von 2 mol/l bis 10 mol/l, insbesondere bei 2-3 mol/l und Temperaturen von -10°C bis 40°C in dipolaraprotischen Lösungsmitteln vorzugsweise in DMF durchgeführt.

Die polyfluorierten Phenazine fallen als in DMF unlösliche Substanzen an. Sie werden nach Beendigung der Reaktion abfiltriert und Aceton/Wasser unkristallisiert. Die Identifizierung erfolgt mittels ¹H- und ¹⁹F-NMR sowie MS und Elementaranalyse.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5,10-Dimethyl-2,4,7,9-tetrakis(trifluormethyl)-tetrafluorphenazin

1,2 g (50 mmol) NaH wurden in einem Dreihalskolben ausgerüstet mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter in 15 ml getrocknetem DMF suspendiert. Zu dieser Suspension tropfte man unter Rühren eine Lösung von 14,5 g (49 mmol) N-Methylamino-m-perfluorxytol in 10 ml DMF. Es trat eine stark schäumende exotherme Reaktion ein. Durch Eiskühlung wurde die Temperatur auf etwa 20°C gehalten. Nach Beendigung des Zutropfens rührte man noch eine weitere Stunde. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Nach dem Trocknen erhielt man 11 g (84%) eines hellgelben Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 185°C. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum wurden zwei Multipletts bei -107,0 ppm (CF, Phenyl) und -123,8 ppm (CF, Phenyl) sowie zwei Singulets bei 3,2 ppm (-CF₂) und 53,7 ppm (-CF₃) im Verhältnis von 1:1:3:3 beobachtet. Im ¹H-NMR-Spektrum trat nur ein Singulett bei 3,48 ppm auf. Massenspektroskopisch wurde eine Molmasse von 554 g/mol bestimmt.

Bei dem Feststoff handelt es sich um 5,10-Dimethyl-2,4,7,9-tetrakis(trifluormethyl)-tetrafluorphenazin.

Beispiel 2

2,7-Bis(trifluormethyl)-5,10-dimethylhexafluorphenazin

1,9 g (79 mmol) Natriumhydrid wurden in 20 ml DMF suspendiert. Zu dieser Suspension tropfte man eine Lösung von 20 g (81 mmol) 4-(N-Methylamino)-heptafluortoluen in 10 ml DMF. Nach Beendigung des Zutropfens und Abkühlen der stark schäumenden und exothermen Reaktion rührte man noch eine Stunde nach. Anschließend wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Man erhielt 12,3 g (90%) eines Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 170°C. Im ^{19}F -NMR-Spektrum traten ein Triplett bei –56,1 ppm (CF_3 , 6F) und zwei Multipletts bei –144,3 ppm (CF, 4F) und –153,3 ppm (CF, 2F) auf. Im ^1H -NMR-Spektrum tritt ein Singulett bei 3,47 auf.

Bei der hergestellten Verbindung handelt es sich um 2,7-Bis(trifluormethyl)-5,10-dimethylhexafluorphenazin.

Beispiel 3

N,N'-Dimethyl-bis(hexafluorpentano)tetrafluorphenazin

0,5 g NaH wurden in einem Dreihalskolben wie in Beispiel 1 beschrieben in 7 ml getrocknetem DMF suspendiert. Zu dieser Suspension tropfte man unter Rühren eine Lösung von 6,5 g (20 mmol) 5-(Methylamino)-nonafluorindan in 50 ml DMF. Nach Beendigung des Eintropfens rührte man noch weitere fünf Stunden. Es wurden 5 g (86,2%) (Fp: 270°C) N,N'-Dimethyl-bis(hexafluorpentano)tetrafluorphenazin erhalten.