

## LEONHARD BIRKOFER und GERHARD DAUM

„*o*-Amino-phenol-Umlagerung“  
(Umlagerung von Acyl-furan-Enaminen)<sup>1)</sup>

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

(Eingegangen am 27. Juni 1961)

2-Acyl-furane reagieren mit sekundären Aminen zu Enaminen, die bei der Destillation Umlagerung in *N*-disubstituierte *o*-Amino-phenole erleiden. So werden z. B. 2-Acetyl- bzw. 2-Propionyl-furan mit Piperidin über die Enamine in *o*-Piperidino-phenol bzw. 2-Piperidino-*m*-kresol übergeführt. Die Umlagerung wird erklärt mit der Tendenz des Furanringes, in ein stärker aromatisches System überzugehen, und der verhältnismäßig leichten Spaltbarkeit des Furankerns.

Während sich aus cyclischen Ketonen, wie z. B. Cyclopentanon, auch ohne Säurezusatz mit sekundären Aminen Enamine in guter Ausbeute bilden<sup>2,3)</sup>, war bei Alkylfuryl- bzw. Alkyl-phenylketonen unter diesen Bedingungen kaum eine Reaktion zu erkennen. Setzte man jedoch z. B. 2-Acetyl-furan<sup>1)</sup> (I) oder Acetophenon<sup>4)</sup> mit sekundären Aminen in Gegenwart katalytischer Mengen Eisessig oder Salzsäure um, machte sich die für Enaminbildung charakteristische Wasserabscheidung bemerkbar. Während sich das Enamin des Acetophenons durch Destillation isolieren ließ, lagerten sich hierbei die Enamine des 2-Acetyl-furans zu *N*-disubstituierten *o*-Amino-phenolen<sup>1)</sup> um.

Die aus Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin und Di-*n*-butylamin mit 2-Acetyl-furan (I) gebildeten, aber nicht isolierbaren Enamine VI–IX gingen in *o*-Piperidino- (X), *o*-Pyrrolidino- (XI), *o*-Morpholino- (XII) bzw. *o*-[Di-*n*-butyl-amino]-phenol (XIII) über.

Die jeweiligen *o*-Amino-phenole wurden als Hydrochloride, *O*-Acetyl- und *O*-Benzoylderivate charakterisiert.

Zur Feststellung, ob die Umlagerung der Enamine schon vor oder erst während der Destillation erfolgt, haben wir vergeblich versucht, die substituierten *o*-Amino-phenole direkt nach Beendigung der Wasserabscheidung aus dem Reaktionsgemisch, z. B. als Hydrochloride, zu isolieren. Die Umlagerung tritt wohl erst während der Destillation ein, also bei höherer Temperatur, als die Enaminbildung sich vollzieht.

Die Umlagerung der Acetyl-furan-Enamine in *o*-Amino-phenol-Derivate, die ja mit einer Ringerweiterung verbunden ist, erinnert an andere Ringerweiterungen von Furylketonen. So werden  $\alpha$ -Furylketone durch Ammoniak oder Ammoniumacetat

<sup>1)</sup> II. Mitteil. über Acyl-furan-Enamine; I. Mitteil.: L. BIRKOFER und G. DAUM, *Angew. Chem.* **72**, 707 [1960].

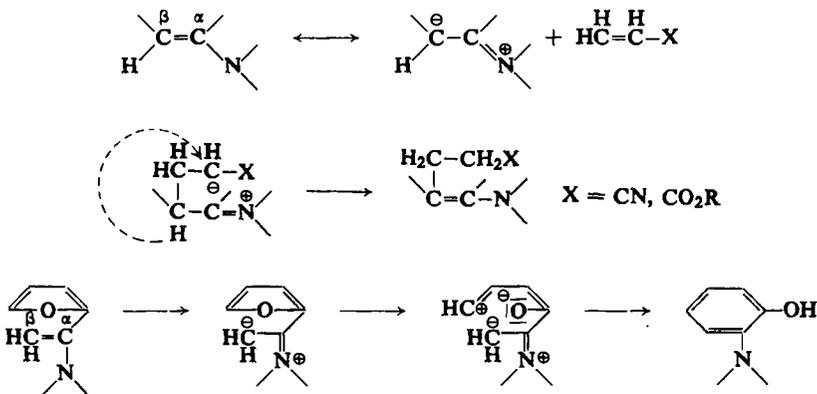
<sup>2)</sup> L. BIRKOFER und C.-D. BARNIKEL, *Chem. Ber.* **91**, 1996 [1958].

<sup>3)</sup> S. HÜNIG und W. LENDLE, *Chem. Ber.* **93**, 909 [1960].

<sup>4)</sup> R. DULOU, E. ELKIK und A. VEILLARD, *Bull. Soc. chim. France* **1960**, 967, stellten aus Acetophenon das Enamin  $\alpha$ -Pyrrolidino-styrol her.



kerns. Wir nehmen für die *o*-Amino-phenol-Bildung folgenden Mechanismus an, den man als Variante einer bekannten Enamin-Reaktion<sup>8,2)</sup>, und zwar der Addition ungesättigter Verbindungen an ein Enamin- $\beta$ -C-Atom, auffassen kann.



Zur Erhärtung unserer Anschauung über den Reaktionsverlauf haben wir weitere 2-Acyl-furane mit sekundären Aminen umgesetzt. Erwartungsgemäß erhielten wir aus 2-Propionyl-furan (II) durch Einwirkung von Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin bzw. Di-*n*-butylamin 2-Piperidino- (XIV), 2-Pyrrolidino- (XV), 2-Morpholino- (XVI) bzw. 2-[Di-*n*-butyl-amino]-*m*-kresol (XVII); diese Verbindungen wurden als Hydrochloride identifiziert.

Bei Umsetzung von 2-Phenacetyl-furan (III) mit Morpholin entstand das erwartete 3-Hydroxy-2-morpholino-biphenyl (XVIII). Auch substituierte 2-Acyl-furane, wie z. B. 2-Methyl-5-acetyl-furan (IV) und 3-Methyl-2-acetyl-furan (V) reagieren in gleicher Weise. So läßt sich IV z. B. mit Pyrrolidin oder Morpholin und V mit Piperidin umsetzen. Es konnten aus den Reaktionsprodukten 2-Pyrrolidino- (XIX) und 2-Morpholino-*p*-kresol (XX) bzw. 6-Piperidino-*o*-kresol (XXI) isoliert werden.

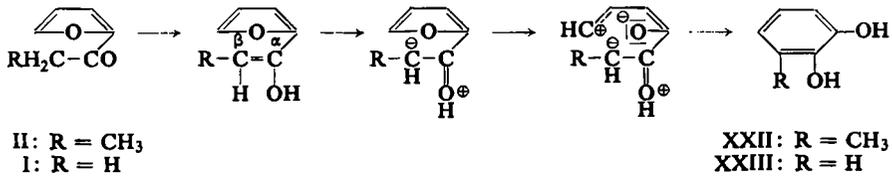
Die Umlagerung der hier beschriebenen 2-Acyl-furane in Aminophenole zeigt, daß die Reaktion offenbar bei allen 2-Acyl-furanen gleichartig verläuft.

Bei der Isolierung von XIV–XVII fiel auf, daß die Analysen zunächst stets einen zu tiefen Stickstoffwert aufwiesen. Es gelang, von all diesen Kresolen ein stickstoff-freies Produkt abzutrennen, das zwar nach der Bruttoformel ( $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ ) auf 2-Propionyl-furan (II) deutete, während der Siedepunkt (Sdp.<sub>11</sub> 125–128°) und die positive Eisenchlorid-Reaktion dagegen sprachen. Die Verbindung erwies sich als 2,3-Dihydroxy-toluol (Iso-homobrenzcatechin) (XXII). Wir halten es für möglich, daß XXII durch Umlagerung von nicht umgesetztem II herrührt.

Falls in 2-Stellung acylierte Furane generell zu einer derartigen Umlagerung befähigt sind, war aus 2-Acetyl-furan (I) Brenzcatechin zu erwarten. Die Umsetzung von I mit Morpholin unter Zusatz von etwas Salzsäure ergab neben dem *o*-Morpholino-

<sup>8)</sup> G. STORK, R. TERRELL und J. SZUMSKOVICZ, J. Amer. chem. Soc. 76, 2029 [1954]; G. STORK und H. R. LANDESMAN, ebenda 78, 5128 [1956].

phenol (XII) etwas Brenzcatechin (XXIII). Offenbar werden die als Vorstufe zur Enaminbildung auftretenden Enolformen der 2-Acyl-furane nach dem gleichen Mechanismus wie die Enamine selbst umgelagert.



Grundsätzlich müßte es möglich sein, die Umlagerung von 2-Acyl-furanen über die Enole in zweiwertige *o*-Phenole unabhängig von der Anwesenheit der Enamine durchzuführen. Die Voraussetzung wäre allerdings ein genügend hoher Enolisierungsgrad, wie er unter den Bedingungen der Enaminbildung erreicht wird. Wir haben deshalb mit tertiären Aminen, mit denen ja kein Enamin gebildet wird, eine Enolisierung zu erreichen versucht. Die 2-acylierten Furane lassen sich aber weder mit Pyridin noch Triäthylamin allein, noch bei Anwesenheit geringer Mengen Salzsäure oder Eisessig umlagern.

Gemeinsame Kennzeichen der 2-Acyl-furan-Enole bzw. -Enamine sind die in Konjugation zur Ringdoppelbindung stehende Doppelbindung der Seitenkette und ein Substituent am  $\alpha$ -C-Atom, der Oniumstruktur annehmen kann. Es ist nicht erwiesen, ob beide Bedingungen eine notwendige Voraussetzung für das Auftreten einer Umlagerung sind. Unser Befund, daß sich 2-Vinyl-furan, bei dem zwar die Ring- und Seitenketten-Doppelbindungen in Konjugation stehen, aber der Substituent fehlt, nicht in Phenol umlagern läßt, ist jedoch ein gewisser Hinweis dafür.

Für die Unterstützung der Arbeit danken wir dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, und den FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung N-disubstituierter o-Amino-phenole:* In einem 250-ccm-Rundkolben mit graduierem Wasserabscheider und Rückflußkühler wird eine Mischung von 0.2 Mol des jeweiligen 2-Acyl-furans, 80–100 ccm Benzol, 0.3 Mol des jeweils verwendeten sekundären Amins und 5–10 Tropfen Eisessig oder Chlorwasserstoffsäure als Katalysator solange unter Rückfluß erhitzt, bis die Wasserabscheidung merklich nachläßt. Bei einer Badtemperatur von 125–140° ist die Reaktion mit Pyrrolidin nach 3 Stdn. beendet. Morpholin, Piperidin und Di-*n*-butylamin reagieren wesentlich langsamer (Reaktionszeit bis zu 20 Stdn.). Benzol und das überschüssige Amin werden an einem absteigenden Kühler (Luftkühlung) unter Stickstoff und langsamer Verringerung des Druckes abdestilliert. Hierauf werden die jeweiligen *o*-Amino-phenole mit freier Flamme bei 11–15 Torr überdestilliert und anschließend fraktioniert. Liegen die rohen Destillate in fester Form vor, so werden sie in 18-proz. Salzsäure bei etwa 50° gelöst. Nach dem Erkalten und mehrmaligem Ausschütteln mit Äther wird mit Natriumcarbonat-Lösung schwach alkalisch gemacht, wobei die *o*-Amino-phenole fast rein ausfallen. Die endgültige Reinigung erfolgt durch Vakuumsublimation (Einzelheiten s. Tab. 1).

Tab. 1. Darstellung und Eigenschaften der o-Amino-phenole

0.2 Mol 2-Acetyl-furan	0.3 Mol Amin	Kataly- sator	Sdp./Torr	Schmp.	Ausbeute g u. % d. Th.	Bruttoformel Mol.-Gew. d. entst. o-Amino-phenols	Elementaranalyse C H N
22 g I <sup>9)</sup>	Piperidin	Eg <sup>a)</sup>	—	75 <sup>b)</sup> (Lit. 10): 72 <sup>c)</sup>	23	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO	Ber. 74.54 8.53 7.90 Gef. 74.52 8.51 7.49
	25.5 g Pyrrolidin	HCl	—	111 <sup>c)</sup>	65%	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO	Ber. 73.59 8.03 8.58 Gef. 73.72 8.01 8.49
	21.3 g Morpholin	HCl	—	131 <sup>c)</sup> (Lit. 12): 128 <sup>c)</sup>	80% 28.6	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	Ber. 67.02 7.31 7.82 Gef. 67.26 7.41 7.57
	26.1 g Di-n-butylamin	Eg	140°/12	—	80%	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NO	Ber. 75.97 10.47 6.33 Gef. 75.50 10.32 6.40
	38.7 g Piperidin	Eg	138°/12	65—66° (Nadeln)	47% 14 <sup>c)</sup>	(221.3) XIII	Ber. 75.35 8.96 7.32 Gef. 75.21 8.71 7.32
	25.5 g Pyrrolidin	Eg	133°/12	—	38%	(191.3) XIV	Ber. 74.54 8.53 7.90 Gef. 74.68 8.38 7.66
	21.3 g Morpholin	HCl	140—155°/12	65° (Nadeln)	51% 25.7 <sup>c)</sup>	(177.2) XV	Ber. 68.37 7.82 7.25 Gef. 68.17 7.94 7.21
	26.1 g Di-n-butylamin	Eg	151°/12	—	66% 9.3	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> NO	Ber. 68.17 7.94 7.21 Gef. 68.02 6.02 6.19
	38.7 g				20%	(235.4) XVII	
	25 g IV <sup>14)</sup>	Pyrrolidin	HCl	—	97° (Stäbchen)	12	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO
21.3 g Morpholin		Eg	—	102°	34%	(177.2) XIX	Ber. 68.37 7.82 7.25 Gef. 68.23 7.65 7.19
26.1 g Piperidin		HCl	140°/11	—	5.2% 8	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sup>15)</sup>	Ber. 75.35 8.96 7.32 Gef. 75.44 8.84 7.21
25.5 g Morpholin		Eg	185—208°/13	132—133° (Drusen)	21% 2.2	(191.3) XXI	Ber. 75.27 6.71 5.49 Gef. 75.74 6.87 5.41
11 g (0.12 Mol)					12%	(255.3) XVIII	

a) = Eisessig b) = Umkristallisiert aus Methanol c) = bezogen auf Destillat

9) Dargestellt nach Ss. A. GILLER und M. JA. BERKLAWA, Nachr. Akad. Wiss. Lett. S. S. R. 1956, Nr. 4, 53; ref. in C. 1959, 1106.

10) A. H. SOMMERS und S. E. AALAND, J. Amer. chem. Soc. 75, 5280 [1953].

11) A. H. SOMMERS, J. Amer. chem. Soc. 78, 2439 [1956].

12) A. W. CAMPBELL und M. C. REED, Ind. Engng. Chem. 28, 656 [1936].

13) Dargestellt nach G. OCSKAY und L. VARGHA, Tetrahedron [London] 2, 140 [1958].

14) Dargestellt nach N. J. SHUKIN, J. F. BELSKII und SIN-KHUA TYAN, Doklady Akad. Nauk. SSSR 116, 808 [1957]; ref. in C. A. 52, 6305 [1958].

15) F. KANTER, Diplomarbeit Univ. Köln 1961.

16) Dargestellt aus Phenacetylchlorid und Furan.

*Darstellung der Hydrochloride der o-Amino-phenole:* Die in Äther gelösten reinen o-Amino-phenole werden mit einer Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in Äther quantitativ als Salze ausgefällt (s. Tab. 2).

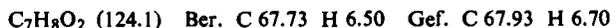
Tab. 2. Eigenschaften der Aminophenol-hydrochloride

Hydrochloride von	Schmp.	Bruttoformel u. Mol.-Gew.	Elementaranalyse			
			C	H	N	
X	175° (Lit. <sup>9)</sup> : 176–178°)	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO · HCl (213.7)	Ber.	61.82	7.55	6.56
			Gef.	62.08	7.58	6.77
XI	187–188° (Prismen aus Me/Esg)	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO · HCl (199.7)	Ber.	60.15	7.07	7.02
			Gef.	60.63	6.94	6.95 7.09
XII	219–220° (Prismen aus Me/Ae)	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> · HCl (215.7)	Ber.	55.68	6.54	6.52
			Gef.	55.67	6.63	6.12
XIII	181° (Prismen aus Esg/Me/Ae)	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NO · HCl (257.8)	Ber.	65.22	9.38	5.43
			Gef.	65.21	9.33	5.41
XIV	203° (Nadeln aus Esg/Me/Ae)	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO · HCl (227.7)	Ber.	63.28	7.96	6.15
			Gef.	62.99	7.76	6.46
XVI	211° (Prismen aus Me/Esg/Ae)	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> · HCl (229.7)	Ber.	57.52	7.02	6.10
			Gef.	57.76	6.98	6.12
XVII	180° (Stäbchen aus Esg/Me/Ae)	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> NO · HCl (271.8)	Ber.	66.27	9.64	5.15
			Gef.	66.55	9.73	5.18

Abkürzungen: Me = Methanol; Esg = Äthylacetat; Ae = Äther.

*Darstellung der O-Acetyl- und O-Benzoylderivate der Aminophenole:* 0.1 Mol der jeweiligen Aminophenole werden in Pyridin mit Acetyl- bzw. Benzoylchlorid umgesetzt, wie üblich aufgearbeitet und in die Hydrochloride übergeführt (s. Tab. 3 und 4).

*Isolierung von 2,3-Dihydroxy-toluol (Iso-homobrenzcatechin) (XXII):* Bei vorsichtigem Destillieren der Reaktionsmischungen aus 2-Propionyl-furan und den jeweiligen sekundären Aminen (s. Tab. 1) läßt sich das als Nebenprodukt anfallende 2,3-Dihydroxy-toluol (XXII) als Vorlauf in einer Menge von 0.5–3.5 g gewinnen. Löst man die rohen Amino-*m*-kresole XIV, XV, XVI und XVII in Salzsäure auf und äthert mehrmals aus, so erhält man pro Ansatz aus den Ätherauszügen zusätzlich 1–2 g XXII. Nach fraktionierter Destillation gelbes Öl vom Sdp.<sub>11</sub> 125–128°<sup>17)</sup>.



XXII läßt sich mit Benzoylchlorid in Pyridin in 2,3-Dibenzoyloxy-toluol vom Schmp. 121°<sup>17)</sup> überführen.



*Isolierung von Brenzcatechin (XXIII):* Löst man das rohe Destillat des o-Morpholino-phenols (XII) (s. Tab. 1) in Salzsäure und äthert mehrmals aus, so erhält man aus dem Ätherrückstand 200 mg XXIII, das nach zweimaligem Sublimieren bei 100–103° schmilzt. Der Misch-Schmelzpunkt mit reinem Brenzcatechin war nicht erniedrigt.

<sup>17)</sup> L. VARGHA und G. OCSKAY, Tetrahedron [London] 2, 151 [1958], geben als Sdp.<sub>0.5</sub> für XXII 99–100° und als Schmp. für das Dibenzoylderivat von XXII 122–123° an.

Tab. 3. Eigenschaften der O-Acetylaminophenole und von deren Hydrochloriden

O-Acetyl- verb. von	Bruttoformel u. Mol.-Gew.	Elementaranalyse			Sdp./Torr	Hydrochloride von	Schmp.	Bruttoformel u. Mol.-Gew.	Elementaranalyse		
		C	H	N					C	H	N
X	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (219.3)	Ber. 71.20 Gef. 71.60	7.82 7.97	6.39 6.73	156°/12	Acetyl-X	193° (Prismen aus Esg/Me/Ae)	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl (255.9)	Ber. 61.01 Gef. 61.04	7.09 7.07	5.47 5.20
XI	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (205.3)	Ber. 70.22 Gef. 70.52	7.37 7.69	—	111—113°/0.2						
XII	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (221.3)	Ber. 65.14 Gef. 65.24	6.83 6.88	6.33 6.26	Schmp. 87° (Zers.) (Prismen aus Me)	Acetyl-XII	57—60° (Pris- men aus Esg/Me)	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl (257.7)	Ber. 55.92 Gef. 56.05	6.26 6.43	5.43 5.21
XIII	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> (263.3)	Ber. 72.96 Gef. 72.74	9.57 9.51	5.32 5.25	106°/0.2	Acetyl-XIII	114—115° (Pris- men aus Esg)	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl (299.8)	Ber. 64.09 Gef. 64.03	8.74 9.16	4.67 4.64

Tab. 4. Eigenschaften der O-Benzoylaminophenole und von deren Hydrochloriden

O-Benzoyl- verb. von	Schmp.	Bruttoformel u. Mol.-Gew.	Elementaranalyse			Hydrochloride von	Schmp.	Bruttoformel u. Mol.-Gew.	Elementaranalyse		
			C	H	N				C	H	N
X	47° (Prismen aus Aceton/Wasser)	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (281.3)	Ber. 76.84 Gef. 76.79	6.81 6.53	4.98 4.64	Benzoyl-X	157° (Prismen aus Esg/Me/Ae)	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl (317.8)	Ber. 68.02 Gef. 67.93	6.34 6.34	4.41 4.13
XI	Sdp. 161°/ 0.35 Torr	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (267.3)	Ber. 76.38 Gef. 76.30	6.41 6.26	—	Benzoyl-XI	133° (Prismen aus Aceton/Ae)	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl (303.8)	Ber. 67.71 Gef. 67.61	6.34 6.34	4.61 4.72
XII	126° (Prismen aus Me)	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> (283.3)	Ber. 72.06 Gef. 72.24	6.05 6.04	4.94 4.88	Benzoyl-XII	167° (Prismen aus Esg/Me)	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl (319.8)	Ber. 63.85 Gef. 63.71	5.67 5.55	4.38 4.35
XIII	45—46° (Pris- men aus Me)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> (325.4)	Ber. 77.50 Gef. 78.29	8.36 8.48	4.30 4.84	Benzoyl-XIII	131° (Prismen aus Esg/Ae)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl (361.9)	Ber. 69.69 Gef. 69.78	7.80 7.96	—

*3-Methyl-furoyl-(2)-essigsäure-äthylester* \*): 140.1 g (1 Mol) *3-Methyl-furan-carbonsäure-(2)-methylester*<sup>18)</sup> und 176.2 g (2 Mol) *Äthylacetat* werden unter Erwärmen und Rühren mit 23 g Natrium und Zufügen von etwas Äthanol versetzt. Nach erfolgter Lösung des Natriums wird das Methanol abdestilliert und das Reaktionsprodukt 24 Stdn. erwärmt (Wasserbad). Hierauf wird es mit 1 Mol Eisessig und etwa 250 ccm Wasser versetzt. Das sich abscheidende Öl wird in Äther aufgenommen und nach Abdampfen des Äthers der äther. Rückstand fraktioniert. Hellgelbes Öl vom Sdp.<sub>11</sub> 141°; Ausb. 83 g (45% d. Th.).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (196.2) Ber. C 61.21 H 6.17 Gef. C 60.75 H 6.26

*3-Methyl-2-aceryl-furan (V)* \*): 98.1 g (0.5 Mol) *3-Methyl-furoyl-(2)-essigsäure-äthylester* werden mit einer Lösung von 50 g konz. Schwefelsäure in 1000 ccm Wasser unter Rückfluß bis zum Aufhören der Kohlendioxyd-Entwicklung gekocht. Nach Ausäthern des Reaktionsproduktes wird der Äther abgezogen und der äther. Rückstand fraktioniert. Farbloses Öl vom Sdp.<sub>11</sub> 62°; Ausb. 50 g (80% d. Th.).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (124.1) Ber. C 67.73 H 6.50 Gef. C 67.67 H 6.68

---

\*) Bearbeitet von F. KANTER.

<sup>18)</sup> Dargestellt nach D. M. BURNES, *Org. Syntheses* 39, 46 [1959].