

Franz Effenberger und Rolf Niess¹⁾

Aminobenzole, IV²⁾

N-Persubstituierte 3.5-Diamino-phenole und 1.3.5-Triamino-benzole³⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 24. Mai 1968)

Die Synthese von 3.5-Bis-dialkylamino-phenolen **2** und 1.3.5-Tris-dialkylamino-benzolen **3** gelingt durch Erhitzen von Phloroglucin (**1**) mit sek. Aminen im Autoklaven. Die UV- und insbesondere die ¹H-NMR-Spektren bestätigen die aus Mesomeriebetrachtungen und einfachen HMO-Berechnungen in der Literatur abgeleiteten besonderen elektronischen Verhältnisse in diesen Verbindungen.

Durch bestimmte Substituenten kann eine Annäherung im Reaktionsverhalten olefinischer und aromatischer Verbindungen erreicht werden. Enoläther sind gegenüber einem elektro-philien Angriff durch Sulfonylisocyanate vergleichbar aktiviert wie Benzol durch drei Alkoxy- bzw. eine Dialkylaminogruppe^{2,4,5)}. *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*m*-phenylendiamin reagiert mit Isocyanaten ähnlich leicht wie Keten-diäthylacetal⁶⁾.

Aus Mesomeriebetrachtungen und einfachen HMO-Berechnungen⁷⁾ ergibt sich für 1.3.5-Triamino-benzole im Vergleich zu anderen Benzolderivaten die kleinste Lokalisierungsenergie, d. h., die Delokalisierung der π -Elektronen ist hier am stärksten gestört, wodurch die Annäherung an ein olefinisches Verhalten am ehesten erwartet werden kann.

Am Stickstoff nichtsubstituierte aromatische Amine sind zur Untersuchung der elektronischen Einflüsse ungeeignet, da Tautomerie-Gleichgewichte vorliegen können und das benzoide System dann nicht mehr fixiert ist.

Ausgehend von diesen Überlegungen interessierten wir uns für das chemische und spektroskopische Verhalten von 1.3.5-Tris-dialkylamino-benzolen. Bisher ist kein Weg zur Darstellung dieser Verbindungsklasse beschrieben.

A. Synthese von 3.5-Bis-dialkylamino-phenolen (2**) und 1.3.5-Tris-dialkylamino-benzolen (**3**)**

Dialkylamino-benzole werden im allgemeinen durch Alkylierung der Aminoverbindungen erhalten⁸⁾. Die direkte Kerndialkylaminierung ist für eine Mehrfachsub-

¹⁾ Teil der Dissertat. R. Niess, Univ. Stuttgart 1967.

²⁾ III. Mittel.: F. Effenberger, R. Gleiter, L. Heider und R. Niess, Chem. Ber. 101, 502 (1968).

³⁾ Vorläufige Mittel.: F. Effenberger und R. Niess, Angew. Chem. 79, 1100 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 1067 (1967).

⁴⁾ F. Effenberger und R. Gleiter, Chem. Ber. 97, 1576 (1964).

⁵⁾ M. Seefelder, Chem. Ber. 96, 3243 (1963).

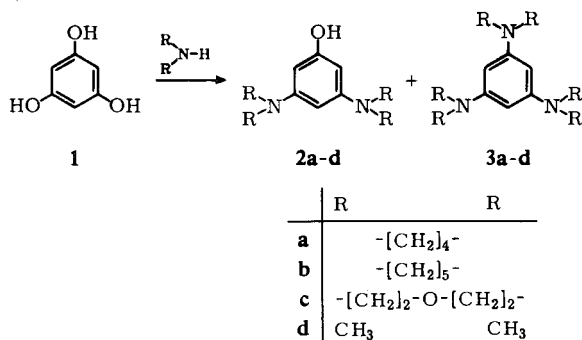
⁶⁾ F. Effenberger, R. Gleiter und G. Kiefer, Chem. Ber. 99, 3892 (1966).

⁷⁾ A. Zweig, J. E. Lancaster, M. T. Neglia u. W. H. Jura, J. Amer. chem. Soc. 86, 4130 (1964).

⁸⁾ H. Reinhardt und W. Staedel, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 29 (1883); J. Pinnow und M. Wegner, ebenda 30, 3110 (1897).

stitution ungeeignet⁹⁾. 1,3,5-Triamino-benzol ist wenig stabil¹⁰⁾, seine Alkylierung deshalb wenig erfolgversprechend. Die Umsetzung von Phloroglucin mit Ammoniak und aromatischen Aminen ist zur Darstellung von 1,3,5-Triamino-benzolen schon vielfach angewendet worden¹¹⁾.

Erhitzt man Phloroglucin (**1**) mit sek. aliphatischen Aminen (Molverhältnis 1:3–4), so entstehen 3,5-Bis-dialkylamino-phenole **2** oder 1,3,5-Tris-dialkylamino-benzole **3**, wobei das Ausbeuteverhältnis **2**:**3** von der Reaktionstemperatur und vom Amin abhängt (Tab. 1).



Tab. 1. *N*-Persubstituierte 3,5-Diamino-phenole **2a–d** und 1,3,5-Triamino-benzole **3a–d** aus Phloroglucin (**1**) mit sek. Aminen

Rk. Nr.	Eingesetztes Amin	Temp.	-phenol 2	% Ausb. a)	-benzol 3	% Ausb. a)
1	Pyrrolidin	80°	3,5-Dipyrrolidino- (2a)	quant.	—	
2	Pyrrolidin	180 – 200°	—		1,3,5-Tripyrrolidino- (3a)	95
3	Piperidin	180 – 200°	3,5-Dipiperidino- (2b)	98	—	
4	Piperidin	280 – 300°	—		1,3,5-Tripiperidino- (3b)	bis 40
5	Morpholin	180 – 200°	3,5-Dimorpholino- (2c)	91	—	
6	Morpholin	280 – 300°	—		1,3,5-Trimorpholino- (3c)	bis 37
7	Dimethylamin	130 – 150°	3,5-Bis-dimethylamino- (2d)	68	1,3,5-Tris-dimethylamino- (3d)	22
8	Dimethylamin	220°	3,5-Bis-dimethylamino- (2d)	14	1,3,5-Tris-dimethylamino- (3d)	69

a) Rohausbeuten.

Höhere Temperaturen ermöglichen die Bildung der Triaminobenzole **3**. Das Problem bei dieser Synthese besteht darin, auch die dritte OH-Gruppe noch gegen einen Dialkylaminorest auszutauschen, die daneben ablaufenden Kondensationsreaktionen

⁹⁾ H. Bock und K. L. Kompa, Chem. Ber. **99**, 1347 (1966).

¹⁰⁾ J. E. Gill, R. Mac Gillivray und J. Munro, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1753.

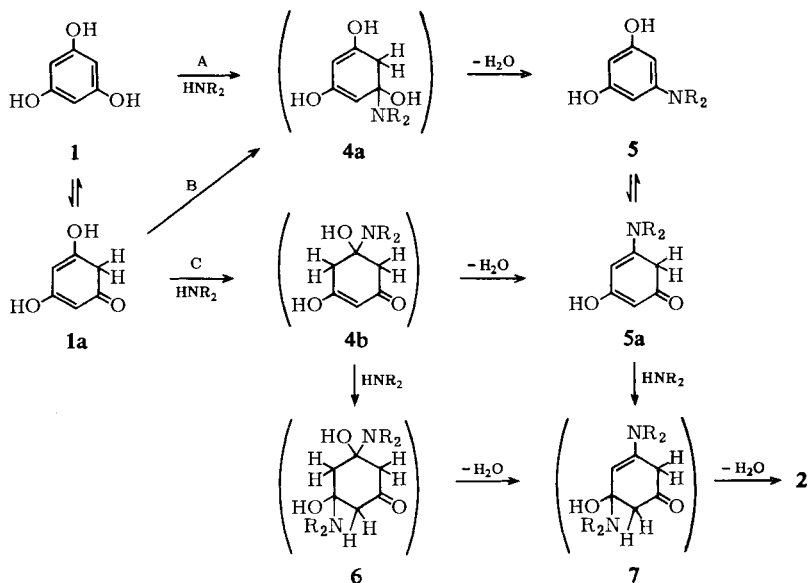
¹¹⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. XI/1, S. 117ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

jedoch in Grenzen zu halten. Versuche, durch Zugabe von Katalysatoren (z. B. Al_2O_3) die Reaktionstemperatur zu senken, verliefen negativ. Überraschend ist das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Amine. Pyrrolidin und Piperidin z. B. haben vergleichbare $\text{p}K$ -Werte¹²⁾, aber sehr verschiedene Reaktionsfähigkeit gegenüber Phloroglucin, während Piperidin und Morpholin trotz ihrer $\text{p}K$ -Differenz von mehr als 2 Einheiten vergleichbar reagieren¹²⁾.

Die Verbindungen **2a–d** und **3a–d** sind bei Ausschluß von Sauerstoff stabil. Die Oxydationsempfindlichkeit nimmt in der Reihenfolge Morpholino- < Piperidino- < Pyrrolidino- \ll Dimethylamino-Derivat zu. **2c** und **3c** verändern sich auch bei wochenlangem Liegen an der Luft nicht, während **2d** und **3d** bei Luftzutritt schon nach wenigen Sekunden dunkel werden.

B. Zum Mechanismus der Reaktion sek. Amine mit Phloroglucin

Folgende Reaktionswege sind zu diskutieren:



1. Ein Additions-Eliminierungsmechanismus, ausgehend von **1** über **4a** (Weg A)
2. Reaktion der tautomeren Dienonstruktur **1a** an der Carbonylgruppe über **4a** (Weg B)
3. Reaktion von **1a** an einer Kohlenstoffdoppelbindung über **4b** (Weg C)

Wir nehmen an, daß die ersten beiden OH-Gruppen im Phloroglucin über den Weg C substituiert werden und die dritte nach B reagiert. Phloroglucin-trimethyläther mit fixierter benzoider Struktur reagiert nämlich bei 200° noch nicht mit Dimethylamin. Da man **2d** und **3d** jedoch schon bei 150° aus Phloroglucin mit Dimethylamin erhält, können **2d** und **3d** nicht über Weg A entstehen.

¹²⁾ L. C. Craig and R. M. Hixon, J. Amer. chem. Soc. **53**, 4367 (1931); H. K. Hall jr., ebenda **78**, 2570 (1956).

Erhitzt man Phloroglucin-trimethyläther mit Dimethylamin auf 220–230°, so entsteht ein destillativ nicht trennbares Gemisch verschiedener Verbindungen. Die NMR-Spektren der einzelnen Fraktionen zeigen, daß neben noch vorhandenen Äthergruppen Dimethylaminorreste in den Ring eingetreten sind, daß jedoch auch eine Ätherspaltung zu Phenolen erfolgt ist. Es ist deshalb anzunehmen, daß mit dem Amin zunächst die Ätherspaltung zum Phenol erfolgt, das dann über B oder C zum Aminoaromaten reagiert.

Von den beiden Reaktionsmöglichkeiten (B oder C) der Form **1a** erscheint uns Weg C bevorzugt, der Addition von Aminen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen vergleichbar¹³). Auch unter milden Bedingungen (Raumtemp.) ist uns eine Isolierung der Aminoescorvine **5** nicht gelungen. Die Tatsache, daß die Ketoform **1a** weder IR-spektroskopisch¹⁴) noch mittels Kernresonanz¹⁵) nachgewiesen werden kann, spricht nicht gegen die Reaktion über **1a**.

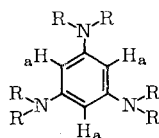
C. NMR- und UV-Spektren der Diaminophenole **2** und der Triaminobenzole **3**

Anhand der Spektren sollten einmal der elektronische Einfluß der Dialkylaminogruppen auf das benzoide π -Elektronensystem in **2** und **3** und zum anderen die Tautomerieverhältnisse in den 3.5-Diamino-phenolen **2** geklärt werden.

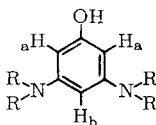
1) Kernresonanz-Spektren

Für die chem. Verschiebung der Ringprotonen in substit. Benzolen sind elektronische und Anisotropie-Effekte verantwortlich. Der Anisotropieeinfluß von Dimethylaminogruppen in *m*-Stellung zueinander ist zu vernachlässigen¹⁶), so daß die chem. Verschiebung direkt den elektronischen Einfluß der Substituenten wiedergibt. Dies müßte auch für die anderen von uns eingeführten Dialkylaminogruppen gelten.

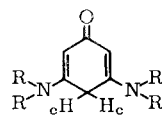
Tab. 2. Chem. Verschiebungen (τ -Werte) der Ringprotonen und des OH-Protons in den 3.5-Diamino-phenolen **2a–c** und den Triaminobenzolen **3a–d**^{a)}



3a–d



2a–c



Verbindung	Lösungsmittel	H _a	τ (relat. Int.) H _b	OH	J _{a,b} (Hz)
2a	(CD ₃) ₂ SO	4.65 (2)	4.82 (1)	1.52 (1)	1.9
2b	(CD ₃) ₂ SO	4.18 (2)	4.12 (1)	1.30 (1)	1.8
2c	(CD ₃) ₂ SO	4.15 (2)	4.06 (1)	1.11 (1)	1.8
3a	DCCl ₃	4.69 (3)			
3b	DCCl ₃	3.80 (3)			
3c	DCCl ₃	3.90 (3)			
3d	DCCl ₃	4.32 (3)			

^{a)} Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60A gemessen (Tetramethylsilan als innerer Standard).

¹³⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. XI/1, S. 172ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

¹⁴⁾ Farmer und Thomson, Chem. and Ind. **1956**, 86.

¹⁵⁾ R. J. Highet und T. J. Batterham, J. org. Chemistry **29**, 475 (1964).

¹⁶⁾ H. Spiessicke und W. G. Schneider, J. chem. Physics **34**, 1333 (1961).

Das bei den Triaminobenzolen beobachtete Singulett für die Ringprotonen beweist, daß die Aminosubstituenten in 1.3.5-Stellung vorliegen. Die im Vergleich zu Benzol höheren τ -Werte bestätigen die angestellten Mesomeriebetrachtungen. Der für **3d** gefundene Wert von τ 4.32 stimmt gut mit der nach der HMO-Methode berechneten chem. Verschiebung von τ 4.20 überein⁷⁾.

Überraschend ist die verhältnismäßig große Abhängigkeit der τ -Werte von der Art der Aminosubstituenten, die durch die unterschiedliche Mesomeriebeteiligung des freien Elektronenpaares am Stickstoff bedingt sein dürfte. Nach *Brown* ist bei 5-Ringen eine semicyclische Doppelbindung stabiler als bei 6-Ringen¹⁷⁾, d. h., die Mesomeriebeteiligung der Pyrrolidinogruppen wird unter sonst vergleichbaren Verhältnissen größer sein als die der Piperidinoreste, was mit unseren experimentellen Befunden gut übereinstimmt.

Die ¹H-NMR-Spektren erlauben auch eine eindeutige Aussage über das Tautomeriegleichgewicht bei 3.5-Bis-dialkylamino-phenolen. Besonders übersichtliche Spektren erhält man in Hexadeuterodimethylsulfoxid, während in Deuteriochloroform das OH-Signal mit dem Multipllett des Aromaten zusammenfällt. Die Ringprotonen geben ein typisches A₂B-System mit Kopplungskonstanten von 1.8–1.9 Hz. Die H_a-Protonen erscheinen als Dublett und H_b als Triplet. Damit ist für **2a–c** die benzoide Struktur gesichert. Methylenprotonen H_c, wie sie bei dem elektronisch vergleichbaren Phloroglucin-Dianion gefunden wurden¹⁵⁾, sind nicht nachweisbar.

2) UV-Spektren

Abgesehen von dem dunkelgrünen **2a**, das laut ¹H-NMR-Spektrum in der benzoide Form vorliegt, treten keine Absorptionen auf, die auf eine chinoide Struktur schließen lassen. Bei **2a** wird bei höheren Konzentrationen eine Absorption bei 614 m μ beobachtet, die auf einen geringen Anteil an chinoidem Produkt schließen läßt (Tab. 3).

Tab. 3. UV-Absorptionen der Verbindungen **2a–c** und **3a–d** in Methanol ($2.5 \cdot 10^{-5} m$)

Verbindung	λ_1 [m μ]	(ϵ)	λ_2 [m μ]	(ϵ)	λ_3 [m μ]	(ϵ)
2a	238	(41900)	373	(3050)	614	
2b	232	(26500)	—		—	
2c	232	(32700)	—		—	
3a	242	(27000)	306	(32300)	387	(19800)
3b	240	(34400)	301	(640)	—	
3c	241	(41000)	300	(500)	—	
3d	240	(35000)	304	(8900)	387	(2430)

Sämtliche 1.3.5-Triamino-benzole **3** und 3.5-Diamino-phenole **2** bilden mit Elektronenacceptoren wie Trinitrobenzol oder *p*-Chlor-anil charge transfer-Komplexe, die zum Teil in kristalliner Form isoliert werden können und über die in einer späteren Arbeit berichtet wird.

¹⁷⁾ *H. C. Brown, J. H. Brewster und H. Shechter, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 (1954).*

Tab. 4. 3,5-Diamino-phenole 2 und 1,3,5-Triamino-benzole 3 aus Phloroglucin (1) mit sek. Aminen

Rk. Nr.	Eingesetzt 1 g	Amin** g	Rk.- Zeit Stdtn.	Produkt (rein) % Ausb.	Schmp.	Form (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	Analyse
1	6.31	10.67	0.5	2a	174—185°	grüne Nadeln (C ₂ H ₅ OH/H ₂ O 1:1)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O (232.3)	Ber. 72.38 Gef. 72.18	8.68 8.64	12.06 12.13	
2	31.53	53.34	16	3a	179—181°	fast farblose Kristalle (Aceton/H ₂ O 1:1)	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ (285.4)	Ber. 75.74 Gef. 75.74	9.54 9.42	14.72 14.73	
3	31.53	42.57	17	2b	154—156°	farblose Nadel- chen (C ₂ H ₅ OH/ H ₂ O 3:1)	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O (260.4)	Ber. 73.80 Gef. 73.65	9.29 9.08	10.76 10.74	
4	12.61	25.56	17	3b	183—184°	farblose Kristalle (Aceton)	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ (327.5)	Ber. 77.01 Gef. 76.87	10.16 10.15	12.83 12.93	
5	31.53	43.56	17	2c	185—187°	farblose Kristalle (Essigester/ Petroläther)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ (264.3)	Ber. 63.61 Gef. 63.87	7.63 7.55	10.60 10.41	
6	12.61	26.14	17	3c	308—312°	farblose Kristalle (DMF)	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ (333.4)	Ber. 64.84 Gef. 64.64	8.16 7.88	12.60 12.72	
7	25.2	27.0	12	2d	Sdp _{0.003} 132—134°	hellgelber Farbstoff (frakt. Dest.)	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O (180.2)	Ber. 66.63 Gef. 66.92	8.95 8.98	15.54 15.56	
8	25.2	36.1	12	2d	Sdp _{0.01} 128—133°*						
				3d	Sdp _{0.01} 145—150°*						
				3d	Sdp _{0.005} 116—118°	hellgelber Farbstoff (Destillation)	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ (207.3)	Ber. 69.52 Gef. 69.14	10.21 9.96	20.27 20.26	

** Rohprodukt.
***) Siehe Tab. I.

Herrn Professor Dr. H. Brederick danken wir für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Bereitstellung von Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Synthese der 3.5-Bis-dialkylamino-phenole **2** und der 1.3.5-Tris-dialkylamino-benzole **3**

Allgemeine Arbeitsweise (s. Tab. 4): Das bei 100° getrocknete *Phloroglucin* (**1**) wird mit dem sek. Amin in einem Laborautoklaven auf die in Tab. 1 angegebenen Badtemperaturen erhitzt.

Die meist dunklen Reaktionsprodukte kristallisieren entweder beim Erkalten oder können nach Abdestillieren des restlichenamins und des Reaktionswassers nach mehrtägigem Stehenlassen kristallin erhalten werden.

Die Ansätze mit *Dimethylamin* (Nr. 7 und 8) werden destillativ aufgearbeitet. Die als zähe, hellgelbe Öle anfallenden *Dimethylaminoderivate* **2d** und **3d** erstarren nach einiger Zeit.

Umsetzung von *Phloroglucin-trimethyläther* mit *Dimethylamin*

a) Bei 200°: 16.8 g (0.1 Mol) *Phloroglucin-trimethyläther* und 18.1 g (0.4 Mol) *Dimethylamin* werden 12 Stdn. im Autoklaven auf 200° erhitzt und anschließend fraktioniert destilliert. 16.7 g *Phloroglucin-trimethyläther* (Sdp.₈ 126°) werden unverändert zurückerhalten.

b) Bei 220°: 33.7 g (0.2 Mol) *Phloroglucin-trimethyläther* und 36.1 g (0.8 Mol) *Dimethylamin* werden 14 Stdn. im Autoklaven auf 220° erhitzt und anschließend fraktioniert destilliert:

Frakt.	Sdp. _{0.001}	Ausb. [g]	aromat. H	Protonenverhältnis ^{a)}		
				OH	OCH ₃	NCH ₃
I	115–120°	8.8	3 (4.07)	0.95 (2.6)	3.5 (6.3)	9.2 (7.15)
II	125–133°	11.4	3 (4.07)	0.9 (2.6)	3.4 (6.3)	9 (7.15)
III	135–150°	7.2	3 (4.1)	0.9 (2.6)	2.6 (6.3)	10.7 (7.15)

^{a)} Das Protonenverhältnis bezieht sich auf die Aromatenprotonen, die gleich 3 gesetzt wurden. In den Klammern sind die τ -Werte angegeben.