

Franz Effenberger, Eberhard Auer¹⁾ und Peter Fischer

Aminobenzole, VI²⁾

Darstellung *N*-persubstituierter 1.3.5-Triamino-benzole über Dehydrobenzol-Zwischenstufen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 24. Oktober 1969)

Über die Reaktion von Halogenbenzolen mit sek. Aminen und Phenyllithium sind die Tris-dialkylamino-benzole **1a–j** und **4**, die halogenierten *m*-Phenylendiamine **2a–g** und **9a, b** sowie die Halogen-tris-dialkylamino-benzole **10a–i** zugänglich. — Aus der Struktur und der Isomerenverteilung der erhaltenen Produkte werden Schlüsse auf die einzelnen Reaktionsschritte (Metallierung, Eliminierung und Addition) gezogen.

Amino Benzenes, VI²⁾

Preparation of *N*-persubstituted 1,3,5-Triaminobenzenes via Dehydrobenzene Intermediates

Tris(dialkylamino)benzenes **1a–j** and **4**, halo-*m*-phenylene diamines **2a–g** and **9a, b**, and halo-tris(dialkylamino)benzenes **10a–i** are synthesized by the reaction of halobenzenes with sec. amines and phenyl lithium. Conclusions are drawn about the reaction steps, i.e., metalation, elimination, and addition to the benzyne, from the structure and isomer distribution of the products.

Die Synthese *N*-persubstituierter 1.3.5-Triamino-benzole **1** aus Phloroglucin und sek. Aminen³⁾ ist in der Anwendung begrenzt. So gelingt es nicht, verschiedenartige Dialkylaminogruppen in einen Benzolring einzuführen. Auch sterisch anspruchsvollere (Diäthyl-, Diisopropyl-) Amine können nicht eingesetzt werden, da die notwendigen schärferen Reaktionsbedingungen zu Polykondensationen des Phloroglucins bzw. der Mono- und Diaminophenole führen.

Da wir an einer definierten sterischen und elektronischen Beeinflussung des Benzolsystems durch Substituenten interessiert sind, suchten wir einen Syntheseweg für bisher nicht zugängliche *N*-persubstituierte Triaminobenzole. Die Umsetzung von Halogenbenzolen mit Lithiumdialkylamiden erschien uns hierfür am besten geeignet.

Reaktionen von Halogenbenzolen mit Metallamiden sind im Zusammenhang mit dem Dehydrobenzol-Problem schon intensiv untersucht worden⁴⁾. Bei der Addition von Aminen an 1-Dialkylamino-2.3-dehydro-benzole entstehen fast ausschließlich 1.3-Diamino-benzole^{5,6)}. Die Reaktion von Polyhalogenbenzolen mit Lithium-dialkylamiden sollte gleichfalls bevorzugt *m*-Polyamino-benzole liefern.

¹⁾ Diplomarb. und Dissertat. E. Auer, Univ. Stuttgart 1969.

²⁾ V. Mittel.: R. Niess, K. Nagel und F. Effenberger, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 4265.

³⁾ F. Effenberger und R. Niess, Chem. Ber. **101**, 3787 (1968).

⁴⁾ Zusammenfassende Übersicht: R. W. Hoffmann in Dehydrobenzene and Cycloalkynes, Verlag Chemie und Academic Press 1967.

⁵⁾ G. B. R. de Graaff, H. J. den Hertog und W. C. Melger, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 963; H. Gilman, R. H. Kyle und R. A. Benkeser, J. Amer. chem. Soc. **86**, 143 (1964).

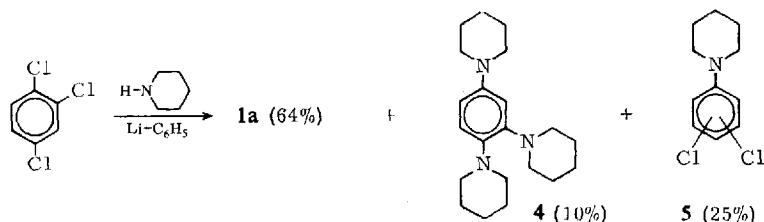
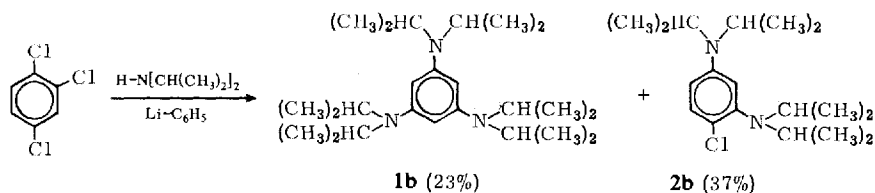
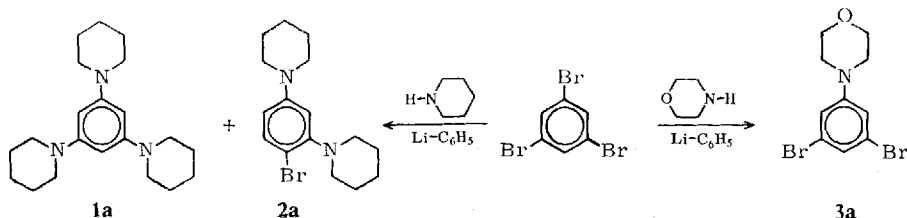
⁶⁾ R. Huisgen und J. Sauer, Angew. Chem. **72**, 91 (1960).

Entsprechend den von *Huisgen* und *Sauer* beschriebenen Bedingungen⁷⁾ wird der Halogenaromat zusammen mit der vierfach molaren Menge sek. Amin, bezogen auf ein auszutauschendes Halogen, in Äther vorgelegt und in die siedende Lösung 2.2 Mol Phenyllithium (ca. 1 *m* in Äther), bezogen auf auszutauschendes Halogen, getropft. Nach Hydrolyse werden die Aminobenzole säulenchromatographisch über Kieselgel getrennt.

Bei dieser Arbeitsweise wird das Li-Dialkylamid im Reaktionsgemisch erzeugt. Die Arin-Freisetzung erfolgt mit dem Li-Dialkylamid meist viel rascher als mit Phenyllithium⁸⁾. Obwohl Phenyllithium wesentlich rascher an das Arin addiert als Li-Piperidin⁹⁾, führt der hohe Amin- bzw. Amidüberschuß gegenüber Phenyllithium fast ausschließlich zur Amin-Addition. Schwach basische Amide, etwa Morpholid, reagieren unter diesen Bedingungen schlecht oder gar nicht, da die Reaktivität sek. Amine bei Arinreaktionen mit abnehmenden pK_a -Werten sinkt⁸⁻¹⁰⁾.

1. Umsetzungen von Trihalogenbenzolen mit Li-Dialkylamiden

1.3.5-Tribrom-benzol ergibt mit Piperidin und Phenyllithium unter den oben angegebenen Bedingungen 69% 1.3.5-Tripiperidino-benzol (**1a**) und 9% 4-Brom-1.3-



7) *R. Huisgen* und *J. Sauer*, Chem. Ber. **91**, 1453 (1958).

8) *R. Huisgen* und *J. Sauer*, Chem. Ber. **92**, 192 (1959).

9) *R. Huisgen*, *J. Sauer* und *A. Hauser*, Chem. Ber. **91**, 2366 (1958).

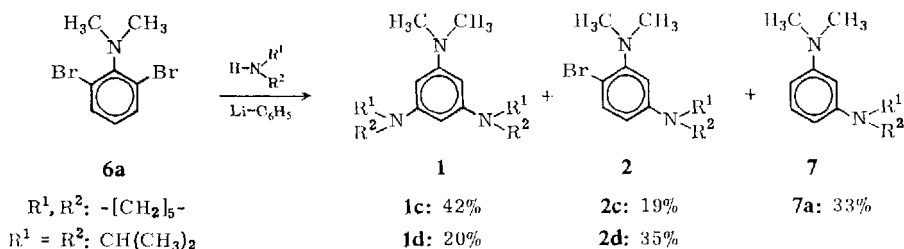
10) *J. F. Bunnet* und *T. K. Brotherton*, J. org. Chemistry **22**, 832 (1957).

dipiperidino-benzol (**2a**). Das weniger basische Morpholin führt unter vergleichbaren Bedingungen nur zum Ersatz eines Broms durch einen Morpholinrest. **3a** entsteht in 8proz. Ausbeute.

Neben dem relativ teuren 1.3.5-Tribrom-benzol haben wir noch technisches 1.2.4-Trichlor-benzol mit Li-Dialkylamiden umgesetzt. Auch hierbei entstehen symm. Triaminobenzole; selbst die sterisch anspruchsvollen Aminobenzole **1b** und **2b** sind zugänglich.

2. Reaktionen von Dibrom-dialkylamino-benzolen mit Li-Dialkylamiden

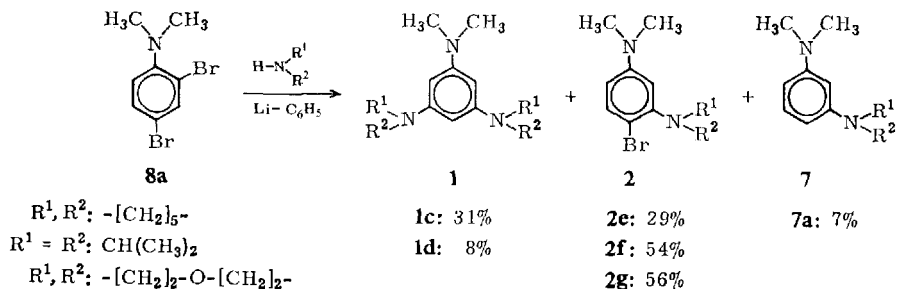
Klare Produktverhältnisse sind bei den 2.6-Dibrom-anilinen **6** zu erwarten, da die Eliminierung beider Bromatome das gleiche Dehydrobenzol liefert, an das sich das Amin, bedingt durch die stark orientierende Wirkung von Dialkylaminogruppen, einheitlich in *meta*-Stellung zu **1** bzw. **2** addieren sollte. Die experimentellen Befunde bestätigen dies.



Neben den Aminobenzolen **1** und **2** isoliert man **7**, das aus **2** wahrscheinlich über einen Halogen-Metall-Austausch entsteht.

2.6-Dibrom-*N,N*-dialkyl-aniline **6** sind infolge starker sterischer Hinderung schwer zugänglich; **6a** ist als einzige Verbindung dieses Typs ohne Angabe von Eigenschaften und physikal. Daten beschrieben¹¹⁾. Die direkte Bromierung von *N,N*-Dialkyl-anilinen zu den 2.6-Dibromverbindungen gelingt nicht. So wird aus *N,N*-Dimethyl-anilin zwar sehr leicht die 2.4-Dibromverbindung gebildet, vor Eintritt des Broms in 6-Position erfolgt jedoch Entalkylierung zum Monomethylanilin, das dann zum 2.4.6-Tribrom-*N*-methyl-anilin weiter bromiert wird¹²⁾. Wir synthetisierten **6a** durch Abwandlung des beschriebenen Verfahrens¹¹⁾ in reiner Form.

Die Darstellung der 2.4-Isomeren **8** bereitet keine Schwierigkeiten. Durch Umsetzung von **8a** mit Phenyllithium und sek. Aminen lassen sich mit den reaktions-



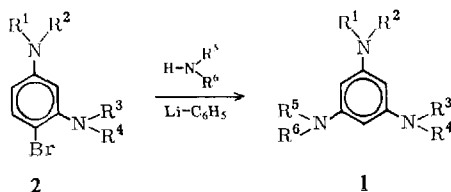
¹¹⁾ W. L. Borkowski und E. C. Wagner, J. org. Chemistry 17, 1128 (1952).

¹²⁾ Dissertat. A. Steinbach, Univ. Stuttgart 1969.

fähigen Aminen in einem Schritt Triaminobenzole **1** darstellen. Daneben sind auf diesem Weg auch die Verbindungen **2e–g** zugänglich, Ausgangsprodukte für die Synthese von Triaminobenzolen mit drei verschiedenen Dialkylaminogruppen.

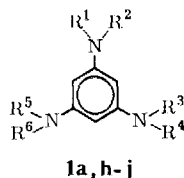
3. Reaktionen von *N,N,N',N'*-Tetraalkyl-4-brom-1,3-diamino-benzolen mit Li-Dialkylamiden

Die Ausgangsverbindungen **2** können einmal über eine partielle Umsetzung von Trihalogenbenzolen oder *N,N*-Dialkyl-dibrom-anilinen **6** bzw. **8**, zum anderen durch

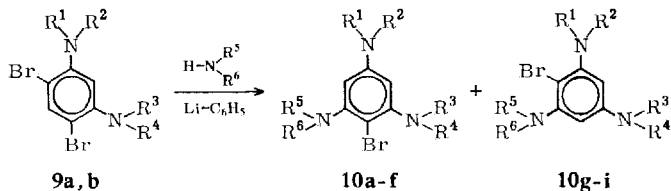


2g bzw. **2a**

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1e	CH ₃	CH ₃	-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -		-[CH ₂] ₅ -	
f		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₄ -
g		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₅ -	H	H



1) Li-C₆H₅, 2) Hydrolyse



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
9a, 10a, 1a		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₅ -
9a, 10b		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₄ -
9a, 10c, 1h		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₅ -		-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -
9b, 10d, 10g, 1i	CH ₃	CH ₃	-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -			-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -
9b, 10e, 10h	CH ₃	CH ₃	-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -			-[CH ₂] ₅ -
9b, 10f, 10i, 1j	CH ₃	CH ₃	-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -			-[CH ₂] ₄ -

Bromierung von *m*-Phenylendiaminen **7** erhalten werden¹²⁾. Bei der Bromierung der *m*-Phenylendiamine **7** entstehen neben den Monobromverbindungen **2** stets auch die Dibromderivate **9**¹²⁾, die säulenchromatographisch abzutrennen sind.

Da nur ein Arin entstehen kann und auch die Amin-Addition eindeutig verlaufen sollte, ist bei der Umsetzung von **2** mit Li-Dialkylamiden ausschließliche Bildung von 1.3.5-Triamino-benzolen **1** zu erwarten. Die Umsetzung von **2** zu **1** auf dem beschriebenen Weg gelingt nur mit stark basischen Aminen. Die weniger basischen Li-Dialkylamide reichen für die Metallierung nicht aus.

1g ist extrem oxydationsempfindlich. Seine Synthese ist insofern bedeutungsvoll, als über die Diazoniumverbindung die Einführung verschiedener Substituenten möglich wird. Unser Interesse gilt dabei vor allem elektronenanziehenden Substituenten, die polare Valenzisomerisierungen ermöglichen könnten.

Über **9** ist auch die Einführung schwach basischer Amide in guten Ausbeuten möglich. Bei längerem Erhitzen der Verbindungen **10** mit Phenyllithium in Äther erfolgt Brom-Lithium-Austausch. Nach der Hydrolyse lassen sich in sehr guten Ausbeuten die Triaminobenzole **1** isolieren.

4. Struktursicherung

Die Struktur aller synthetisierten Verbindungen ist kernresonanzspektroskopisch gesichert. Die ¹H-NMR-Daten der Dialkylamino-benzole (**1**, **4**, **7**) sind in Tab. 1, die der Halogen-dialkylamino-benzole (**2**, **3**, **9**, **10**) in Tab. 2 zusammengefaßt.

Die first order-Analysen sind, soweit sich dies bei einer Überprüfung als erforderlich erwies, durch Störungsrechnung optimiert worden (second order perturbation approach nach Garbisch^{12a)}). Die Iteration wurde jeweils abgebrochen, wenn die Abweichung der berechneten Frequenzen von den beobachteten Resonanzen weniger als ± 0.2 Hz betrug. Die Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Intensitäten ist nicht so gut, da in unseren Systemen oft drei und mehr Linien zusammenfallen und bei $\Delta\nu < 1.0$ Hz die Signalhöhe kein verlässliches Maß mehr für die relative Intensität darstellt (zu hoch im Vergleich zu nicht überlappenden Signalen^{12a)}).

Die 1.3.5-Anordnung der Substituenten in den Verbindungen **1** ist durch die AB₂- bzw. ABK-Struktur des Spektrums der aromatischen Protonen mit Kopplungskonstanten von 1.6 – 1.9 Hz eindeutig nachgewiesen. Das 1.2.4-isomere Tripiperidino-benzol **4** zeigt ein charakteristisch anderes ABK-Spektrum (J_{ij} 2.4, 0.4, 8.8 Hz). Die Bildung eines 1.2.3-Isomeren ist aufgrund der Spektren auszuschließen.

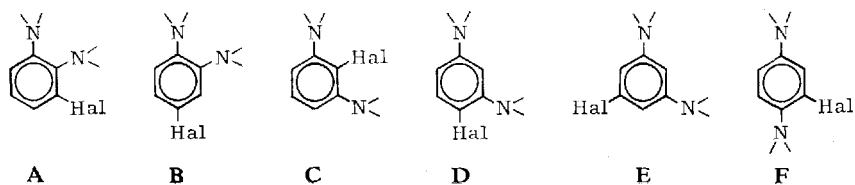
Wie die Spektren der Verbindungen mit zwei gleichen Substituenten (**1c**, **d**, **f**, **h**) zeigen, ist die Abschirmung durch einen Dialkylamino-Substituenten für ein zu diesem *o*-ständiges Proton etwas höher als für ein *p*-Proton. (Dies folgt auch aus HMO-Berechnungen der π -Elektronendichte¹³⁾). Berücksichtigt man dazu noch die abgestufte Mesomerieeteiligung der einzelnen Aminogruppen, sind auch die Signale des dreifach verschieden substituierten **1j** exakt zuzuordnen.

Für die Halogen-bis-dialkylamino-benzole **2** sind sechs Stellungsisomere denkbar, von denen keines in jedem Fall aufgrund chemischer Überlegungen ausgeschlossen werden kann.

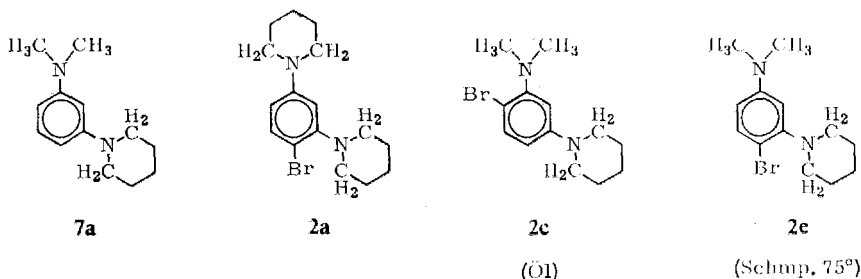
^{12a)} E. W. Garbisch jr., J. chem. Educat. **45**, 311, 402, 480 (1968).

¹³⁾ Dissertat. W. D. Stohrer, Univ. Stuttgart 1969; Dissertat. W. Schoeller, Univ. Stuttgart 1969.

Bei allen Verbindungen beobachtet man für die aromatischen Protonen ABX-Spektren mit *o*-, *m*- und *p*-Kopplung. Damit fallen **A**, **C** und **E** als Strukturmöglichkeiten weg; desgleichen kommen **B** und **F** nicht in Betracht, da für das bei tiefstem Feld gelegene einzelne Proton die große *o*-Kopplung beobachtet wird. Eindeutige



Zuordnung zu den beiden Stellungsisomeren von **D** ermöglicht die Berücksichtigung der sterischen Mesomeriehemmung bei 1,2-Substitution. Die zum Halogen *o*-ständigen Dialkylaminogruppen sind nicht mehr völlig coplanar mit dem Aromaten. Aufgrund der verminderten mesomeren Wechselwirkung ist die Elektronendichte am Stickstoff erhöht, wodurch die Signale der α -ständigen Alkylprotonen zu höherem Feld verschoben werden.



τ -Werte (0,5 *m* in CCl₄, TMS als int. Standard)

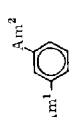
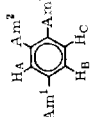
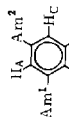
N-CH ₃	7.117		7.267	7.097
N-CH ₂	6.917	6.927	6.917	7.067
		7.062		

In **7a** ist die Wechselwirkung des Dimethylamino- und Piperidino-Substituenten mit dem Aromaten nicht gestört. Das ABCX-Spektrum beweist das Vorliegen einer *m*-Diamino-Verbindung, da das *o*- bzw. *p*-Isomere ein charakteristisches AA'BB'-Spektrum zeigen müßte. In **2c** (Struktur aufgrund der Bildung aus **6a** gesichert) ist die N(CH₃)₂, in **2a** eine Piperidino-Gruppe verdreht (die zwei deutlich getrennten N-CH₂-Signale schließen die symmetrische Struktur **E** aus). Durch einen Vergleich der τ -Werte der zum Stickstoff α -ständigen Alkylprotonen läßt sich die Position des Br im mit **2c** isomeren **2e** eindeutig festlegen.

Die typische Verschiebung der N-CH₂-Signale aller Dialkylamino-Reste um 0,15 ppm zu höherem Feld bei *o*-Halogen-Substitution erlaubt auch bei den Bromtris-dialkylamino-benzolen **10** sichere Zuordnung. (Die Signallage für einen coplanaren Morpholin-Rest zeigt **3a**.)

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten der Dialkylamino-benzole **1a–j**, **4** und **7a** in τ (0.5–1.0 m in CCl₄, TMS als int. Standard)

	Am ¹	Am ²	Am ³	Me ^{b)} N-CH ₃ (s)	Pr N-CH ₂ (h)	Pyr N-CH ₂ (m)	Pip N-CH ₂ (m)	Mor N-CH ₂ (m)	H _A ^{c)}	H _B	H _C	J _{AB}	J _{AC}	J _{BC}	Typ	
1a	Pip	Pip	Pip				6.962		4.093 (s)							
1b	Pr	Pr	Pr	7.167	6.417		6.965		4.273 (d)		4.167 (t)			1.6	AB ₂	
1c	Me	Pip	Pip						4.033 (d)		3.923 (4)			1.6	AB ₂	
1d	Me	Pr	Pr	7.130	6.410				Multipl. zwischen 4.18–4.28					1.6–1.9	ABC d)	
1e	Me	Pip	Mor	7.130			6.953		4.455 (d)		4.237 (t)			1.8	AB ₂	
1f	Pyr	Pip	Pip			6.753	6.943	(NH ₂)	4.388 (d)		4.210 (t)			1.6	AB ₂	
1g	NH ₂	Pip	Pip				6.960	6.683							AB ₂	
1h	Mor	Pip	Pip				6.958	6.858	4.050 (Multipl.)		4.127			1.9	AB ₂	
1i	Me	Mor	Mor	7.087 e)				6.854 e)	unstrukturiertes Multipl. um 4.085 e)						AB ₂ d)	
1j	Me	Mor	Pyr	7.097 e)		6.712 e)		6.860 e)	4.257 (t) e)		4.423 e)	1.9	1.9	1.9	ABK	
4	Pip	Pip	Pip				~7.03		3.592		3.342 (dd)	2.4	0.4	8.8	ABK	
7a	Me	Pip	Pip	7.117			6.917								ABCX d)	



a) Für die Dialkylamino-Substituenten werden folgende Symbole verwendet: Me = Dimethylamino; Pr = Diisopropylamino; Pyr = Pyrrolidino; Pip = Piperidino; Mor = Morpholino.
 b) In den Spalten 6–10 sind die τ-Werte der zum Stickstoff α-ständigen Protonen der Amino-Substituenten angegeben. Bei den cyclischen Aminen wird das Zentrum des jeweils charakteristisch strukturierten Multipl. angegeben.
 c) s = Singlett; d = Dublett; dd = doppeltes Dublett; t = Triplet; h = Heptett; m = Multipl.; (3), (4) = Zahl der beobachteten Linien.
 d) Spektrum nicht analysierbar.
 e) Spektrum in CDCl₃.

Tab. 2. ¹H-NMR-Daten der Halogen-dialkylamino-benzole **2a–g**, **9a**, **b**, **3a** und **10a–h** in τ (0.5–1.0 m in CCl₄, TMS als int. Standard)

	Hal	Am ¹	Am ²	Am ³	Me ^{b)} N-CH ₃ (s)	Pr N-CH ₂ (h)	Pyr N-CH ₂ (m)	Pip N-CH ₂ (m)	Mor N-CH ₂ (m)	H _A ^{c)}	H _B	H _C ^{d)}	J _{AB}	J _{BC}	J _{AC}	Typ	
2a	Br	Pip	Pip				6.375 (p) 6.508 (o)	6.927 (p) 7.062 (o)		3.500 (d)	3.647 (dd)	2.732 (d)	2.8	8.2	0.4	ABX	
2b	Cl	Pr	Pr							3.180 (d)	3.372 (dd)	2.837 (d)	2.6	8.2	0.4	ABX	
2c	Br	Pip	Me		7.267		6.917			3.487 (d)	3.658 (dd)	2.750 (d)	2.7	8.7	0.4	ABX	
2d	Br	Pr	Me		7.273					3.468 (d)	3.645 (dd)	2.778 (d)	2.7	8.6	0.4	ABX	
2e	Br	Me	Pip		7.097		7.067			3.692 (dd)	3.817 (dd)	2.755 (dd)	3.0	8.8	0.4	ABX	
2f	Br	Me	Pr		7.103					3.438 (d)	3.643 (dd)	2.657 (d)	3.0	8.8	0.4	ABX	
2g	Br	Me	Mor		7.097				7.030	3.727 (s)	3.803 (s)	2.758 (o)	3.0	8.6	0.4	ABX	
10a	Br	Pip	Pip	Pip				6.933 (p) 7.092 (o) 6.925 (p) 7.083 (o)									
10b	Br	Pip	Pip	Pip			6.750										
10c	Br	Pip	Pip	Mor				6.917 (p)	7.083 (o)	3.783 (d)	3.750 (d)		3.0			AB	
10d	Br	Me	Mor	Mor		7.097			7.063								
10e	Br	Me	Pip	Mor		7.108			7.078 (o)	3.971 (d)	3.963 (s)					AB	
10h	Br	Mor	Me	Pip		7.278				~3.78							
10g	Br	Mor	Me	Mor		7.270											
9a	Br	Pip	Pip					7.100		3.387 (s)	2.387 (s)		0.0				
9b	Br	Me	Mor		7.240				7.022	3.343 (s)	2.347 (s)		0.0				
3a	Br	Mor	Mor						6.875	3.133 (d)	2.905 (t)		1.4			A ₂ B	

a), b), c) siehe Tab. 1.

d) Die Aufspaltung des X-Doublets in 4 Linien beruht nur in geringem Maße auf p-Kopplung; vielmehr wirkt sich die Störung durch das eng gekoppelte AB-Spin-System aus.

In den Triamino-benzolen **1a**, **1c** und **1e** ist sterische Wechselwirkung der zueinander *m*-ständigen Dialkylamino-Gruppen auszuschließen¹³⁾. Wie die Verschiebung des N-CH-Protonensignals zu höherem Feld zeigt, trifft dies bei 1,3-ständigen Diisopropylamino-Resten nicht mehr zu.

	τ -NCH<	(1.0 <i>m</i> in CCl ₄ , TMS als int. Standard)
Diisopropylaminobenzol ¹⁾	6.313	
1,3-Bis-diisopropylamino-benzol ¹⁾	6.378	
4-Chlor-1,3-bis-diisopropylamino-benzol (2b)	6.375 (p)	6.508 (o)
1,3,5-Tris-diisopropylamino-benzol (1b)	6.417	
6-Brom-3-dimethylamino-1-diisopropylamino-benzol (2f)	6.510	

Die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen von **1b** zeigt stark verringerte Lösungsmittelabhängigkeit (CCl₄ τ 3.73, CHCl₃ τ 3.66) im Vergleich etwa zu **1a** (CCl₄ τ 4.10, CHCl₃ τ 3.80). Dies kann auf stärkerer Abschirmung des p-Elektronenpaares am Stickstoff durch die zwei Isopropyl-Reste und dadurch verringerter Wechselwirkung mit dem H-Donor HCCl₃ beruhen. Man könnte auch Abschirmung der Ringprotonen vom Solvens durch die *m*-ständigen Diisopropylamino-Substituenten vermuten. Dies wird zur Zeit anhand der Lösungsmittelabhängigkeit aller NMR-Signale von **1a** und **1b** in einer Reihe von Solventien untersucht.

Diskussion

Bisher sind nur wenige Beispiele¹⁴⁾ für die nucleophile Substitution mehrerer Halogenatome an einem aromatischen Ring durch Dialkylaminogruppen beschrieben; meist wurden die Umsetzungen auf den Austausch nur eines Halogens hingelenkt¹⁵⁻¹⁷⁾. Bei mehrfacher Substitution werden die Reaktionsverhältnisse sehr komplex, da Metallierung, Eliminierung und Addition bei jedem Schritt in eine jeweils bevorzugte Richtung erfolgen können.

1. Metallierung

Das Metall substituiert den acidesten Wasserstoff am Aromaten. Huisgen und Mitarbb.¹⁸⁾ haben für die Metallierung von Brom- und Dimethylaminobenzolen partielle Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten angegeben, mit denen sich auch unsere experimentellen Befunde zwanglos deuten lassen. Die unerwartet hohe Acidität der 2-Stellung in 3-Brom-dimethylanilin wird durch Komplexbildung des Metalls mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff erklärt¹⁸⁾.

¹⁴⁾ O. Kym, J. prakt. Chem. **51**, 325 (1894); C. Haeussermann und E. Bauer, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1912 (1899).

¹⁵⁾ J. A. Zoltewicz und J. F. Bunnet, J. Amer. chem. Soc. **87**, 2640 (1965).

¹⁶⁾ Dissertat. K. Herbig, Univ. München 1961.

¹⁷⁾ R. A. Benkeser und E. Schroll, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3196 (1953); R. Huisgen in Organometallic Chemistry, Herausg. H. Zeiss, S. 36, Reinhold Publ. Co., New York 1960; H. Gilman und R. M. Kyle, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3027 (1952).

¹⁸⁾ R. Huisgen, W. Mack, K. Herbig, N. Ott und E. Anneser, Chem. Ber. **93**, 412 (1960).

HMO-Berechnungen ergeben eine induktive Destabilisierung von Phenyl-Kationen durch *o*-ständige Dialkylaminogruppen¹⁹⁾, Phenyl-Anionen müßten deshalb induktiv stabilisiert sein, was die erhöhte Acidität in obigem Beispiel erklären würde.

Für die induktive Stabilisierung von Phenyl-Anionen durch *o*-ständige Dialkylamino-Substituenten spricht auch der leichte Brom-Lithium-Austausch in den Verbindungen **10**, da das Halogen wohl kationisch abgelöst wird²⁰⁾.

2. Eliminierung

Die Eliminierung sollte umso rascher erfolgen, je stärker basisch das Aryl-Anion ist⁴⁾. Für die Dialkylaminogruppe ist nach den oben angeführten Gründen eine induktive Stabilisierung des Phenyl-Anions zu erwarten, wie sie für Halogen-²¹⁾ und Methoxy-²²⁾Substituenten nachgewiesen ist. Überraschenderweise beobachtet man jedoch eine beschleunigte Eliminierung²²⁾. In den *o*-halogen-substituierten Aminobenzolen ist dafür der „sterische Druck“ der Dialkylaminogruppen entscheidend, die nur in coplanarer Anordnung mit dem Aromaten in maximale mesomere Wechselwirkung treten können. Außer für die Eliminierungsgeschwindigkeit ist dieser sterische Einfluß auch für die Orientierung der Eliminierung maßgebend²²⁾, was für die hier beschriebenen Umsetzungen noch wichtiger ist.

3. Addition

Über die quantitative Beeinflussung der Polarisierung der orthogonal zum aromatischen π -System stehenden Arinbindung herrscht noch keine vollkommene Klarheit⁴⁾. Qualitativ lassen sich jedoch die Ergebnisse unserer Untersuchungen wie folgt zusammenfassen.

Die δ^{\ominus} -Ladung auf dem Arylamin-Stickstoff erhöht dessen Elektronegativität und löst damit indirekt, über den induktiven Effekt, eine Aciditätssteigerung des *o*-ständigen Wasserstoffs aus. Desgleichen ist die Arin-Doppelbindung in 1-Dialkylamino-2,3-dehydro-aromaten durch den $-I$ -Effekt des Substituenten so stark polarisiert, daß ausschließlich *m*-Substitution beobachtet wird^{5,6,23)}.

Demgegenüber ist das π -Elektronenpaar eines Halogensubstituenten sehr viel weniger vom π -System des Aromaten in Anspruch genommen (kleiner $+M$ -Effekt); der durch die Elektronegativitätsdifferenz gegebene induktive Zug in der σ -Ebene erfährt keine wesentliche Verstärkung.

Trotz der höheren Elektronegativität etwa von Cl gegenüber NR_2 ist also der induktive Einfluß von Halogensubstituenten auf das σ -System eines Aromaten und damit die dirigierende Wirkung bei Arin-Reaktionen erheblich geringer: es entstehen Isomerenmische.

Nachfolgend werden die Beeinflussung von Metallierung, Eliminierung und Addition an den wichtigsten der von uns untersuchten Umsetzungen diskutiert.

Reaktionen von 2 und 9: Aus **2** können ausschließlich die Triaminobenzole **1** entstehen, da sich nur *ein* Arin bilden kann und die Addition eindeutig *m*-orientiert wird. **9** wird praktisch nur *o*-ständig zu den beiden Bromsubstituenten metalliert. Die Eliminierungsrichtung entscheidet darüber, welches **10** gebildet wird. Aus dem

¹⁹⁾ R. Gleiter, Diskussionsvortrag auf der GDCh-Hauptversammlung, Hamburg 1969.

²⁰⁾ G. Wittig und G. Fuhrmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1197 (1940).

²¹⁾ H. Heaney und J. M. Jablonski, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 4529.

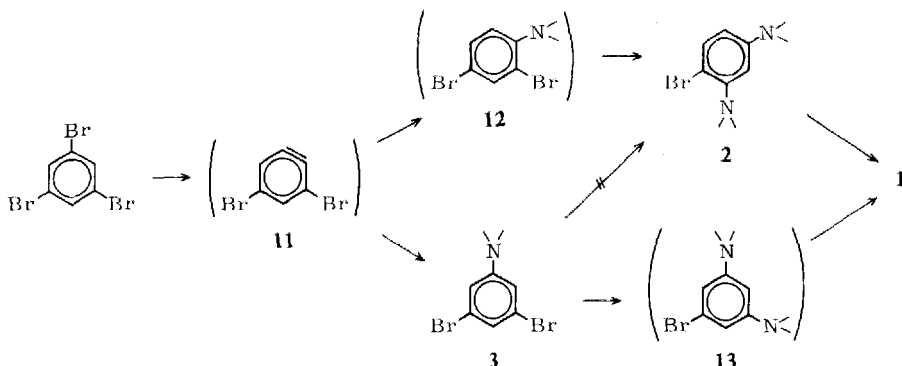
²²⁾ Dissertat. K. Grohmann, Univ. Heidelberg 1965.

²³⁾ M. Stiles, R. G. Miller und U. Burckhardt, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1792 (1963).

Isomerenverhältnis, das unabhängig ist vom addierenden Amin $H-NR^5R^6$, kann deshalb auf den „sterischen Druck“ von $-NR^1R^2$ und $-NR^3R^4$ geschlossen werden, der ein Maß für die Raumerfüllung und die mesomere Wechselwirkung der Dialkylaminogruppen mit dem Aromaten ist.

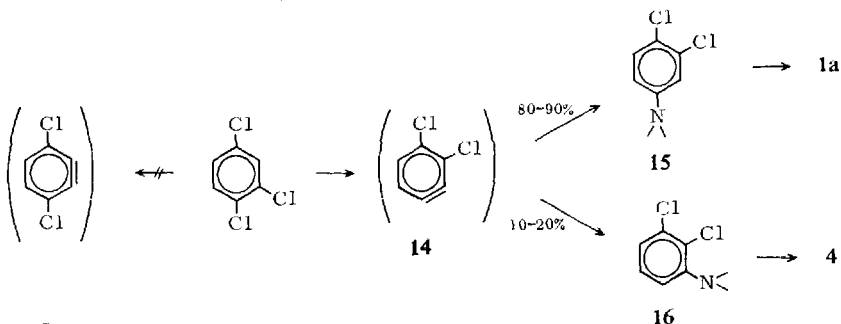
Reaktionen von 6 und 8: Da Metallierung und Eliminierung bei 2,6-Dibrom-*N,N*-dimethyl-anilin (**6a**) eindeutig verlaufen, entstehen unter dem dirigierenden Einfluß der Dialkylaminogruppe ausschließlich die Verbindungen **2**, die ihrerseits nur zu **1** oder **7** weiterreagieren können. Für 2,4-Dibrom-*N,N*-dimethyl-anilin (**8a**) sind die einzelnen Reaktionsschritte, die zu **2** bzw. **1** führen, durch die genannten Kriterien ebenfalls eindeutig festgelegt.

Reaktionen der Trihalogenbenzole: Da hier der dominierende Einfluß der Dialkylaminogruppe auf Eliminierung und Addition beim ersten Reaktionsschritt wegfällt, ist am ehesten mit Isomerengemischen zu rechnen.



Bei der Umsetzung von 1,3,5-Tribrom-benzol mit Li-Dialkylamiden werden **1**, **2** und **3** isoliert. Da **2** nicht aus **3** entstehen kann, muß die Addition an **11** in zwei Richtungen erfolgen. Über das Verhältnis **3** : **12** bzw. **3** : **2** sind exakte Angaben nicht möglich, da beide zu **1** weiterreagieren können.

Für 1,2,4-Trichlor-benzol gibt es viele Reaktionsmöglichkeiten. Geht man einmal davon aus, daß nur das Anin **14** entsteht²⁴⁾, so kann aus dem Verhältnis **1a** : **4** geschlossen werden, daß die Addition von Piperidin an **14** zu **15** und **16** ungefähr im Verhältnis 8,5:1,5 erfolgt. **15** reagiert dann bevorzugt zu **1a**, **16** hauptsächlich zu **4** weiter.



²⁴⁾ J. H. Wotiz und F. Huba, J. org. Chemistry **24**, 595 (1959).

Herrn Professor Dr. H. Brederick danken wir für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* gilt unser Dank für Sachbeihilfen. E. A. dankt dem *Fonds der Chemischen Industrie* für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden auf Kieselgel 0.05–0.2 mm der Fa. Merck, Darmstadt, mit Benzol als Laufmittel durchgeführt. Die angegebenen R_F -Werte beziehen sich auf qualitative Dünnschichtchromatogramme auf Silicagel (Eastman Chromatogram Sheet 6060) mit Benzol als Laufmittel.

1. Umsetzungen von Trihalogenbenzolen mit Li-Dialkylamiden

a) *1.3.5-Tribrom-benzol* mit *Li-Piperidid*: Zu 6.3 g (0.02 Mol) *1.3.5-Tribrom-benzol* und 20.4 g (0.24 Mol) *Piperidin* in 250 ccm absol. Äther werden während $3\frac{1}{2}$ Stdn. 120 ccm einer 1.1 *m Phenyllithium*-Lösung getropft. Anschließend wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, über Nacht stehengelassen, hydrolysiert, gewaschen und eingengt. *1.3.5-Tripiperidino-benzol* (**1a**) scheidet sich kristallin ab. Ausb. 4.5 g (69%), Schmp. 182–183° (Lit.³⁾: 183–184°. Das Filtrat wird eingengt und über eine Kieselgel-Säule getrennt. Ausb. 0.60 g (9%) *4-Brom-1.3-dipiperidino-benzol* (**2a**), gelbliches Öl.

b) *1.3.5-Tribrom-benzol* mit *Li-Morpholid*: Zu 3.15 g (0.01 Mol) *1.3.5-Tribrom-benzol* und 10.5 g (0.12 Mol) *Morpholin* in 200 ccm absol. Äther werden während 90 Min. 56 ccm einer 1.25 *m Phenyllithium*-Lösung getropft. Anschließend wird 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und wie bei 1a) aufgearbeitet. Nach Abdest. des Äthers bleiben 2.1 g rotes Öl zurück, aus dem sich nach längerem Stehenlassen Kristalle abscheiden. Ausb. 0.26 g (8%) *3.5-Dibrom-1-morpholino-benzol* (**3a**), Schmp. 86°. Kristalle aus Methanol/Wasser, Schmp. 96–97°.

$C_{10}H_{11}Br_2NO$ (321.0) Ber. C 37.41 H 3.45 Br 49.79 N 4.36

Gef. C 37.17 H 3.38 Br 49.66 N 4.05

c) *1.2.4-Trichlor-benzol* mit *Li-Piperidid*: 5.4 g (0.03 Mol) *1.2.4-Trichlor-benzol*, 30.6 g (0.36 Mol) *Piperidin* und 180 ccm 1.1 *m Phenyllithium*-Lösung werden in 200 ccm absol. Äther, wie unter 1b) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Durch Behandlung des gelben, z.T. kristallinen Rückstandes mit Aceton werden 5.1 g (52%) **1a**, Schmp. 183–184°, erhalten. Das Filtrat wird nach Einengen über Kieselgel chromatographisch aufgetrennt.

1. Frakt. (R_F 0–0.07) 1.1 g (12%) **1a**.

2. Frakt. (R_F 0.13–0.27) 1.0 g (10%) *1.2.4-Tripiperidino-benzol* (**4**), Schmp. 104–105°; aus Aceton farblose Kristalle, Schmp. 106°.

$C_{21}H_{33}N_3$ (327.5) Ber. C 77.01 H 10.16 N 12.83

Gef. C 77.08 H 10.29 N 12.99

3. Frakt. (R_F 0.56–0.77) 1.7 g (25%) *Dichlor-piperidino-benzol* (**5**).

d) *1.2.4-Trichlor-benzol* mit *Li-Diisopropylamid*: 3.6 g (0.02 Mol) *1.2.4-Trichlor-benzol*, 23.8 g (0.24 Mol) *Diisopropylamin* und 120 ccm 1.1 *m Phenyllithium*-Lösung werden in 100 ccm absol. Äther, wie unter 1b) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Der rote, ölige Rückstand wird über Kieselgel getrennt.

1. Frakt. (R_F 0–0.05) 1.45 g (23%) *1.3.5-Tris-diisopropylamino-benzol* (**1b**), Sdp._{0.0001} 98–99°.

$C_{24}H_{45}N_3$ (375.6) Ber. C 76.74 H 12.08 N 11.19 Gef. C 76.71 H 11.93 N 11.06

2. Frakt. (R_F 0.65–0.8) 2.28 g (37%) 4-Chlor-1,3-bis-diisopropylamino-benzol (**2b**).

$C_{18}H_{31}ClN_2$ (310.9) Ber. C 69.53 H 10.05 Cl 11.40 N 9.01
Gef. C 68.98 H 10.16 Cl 11.97 N 9.24

2. Reaktionen von Dibrom-dialkylamino-benzolen mit Li-Dialkylamiden

a) 2,6-Dibrom-dimethylanilin (**6a**): 5.0 g 2,6-Dibrom-anilin²⁵⁾ werden mit 3 ccm 94proz. Ameisensäure und 1.5 g Paraformaldehyd 1 Stde. bei 100° gerührt. Dann werden nochmals 3 ccm Ameisensäure und 1.5 g Paraformaldehyd zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 40 Min. weiter auf 100°, 10 Min. auf 115° erhitzt, dann in eine alkalische Sulfit-Lösung gegossen, ausgeäthert und destilliert. Ausb. 2.0 g (36%), Sdp.₁₃ 123°, n_D^{25} 1.5903.

$C_8H_9Br_2N$ (279.0) Ber. C 34.44 H 3.25 Br 57.29 N 5.02
Gef. C 34.69 H 3.29 Br 57.33 N 5.09

b) **6a** mit Li-Piperidid: 2.5 g (9 mMol) **6a**, 6.1 g (72 mMol) Piperidin und 40 ccm 1.1 *m* Phenyllithium-Lösung werden in 100 ccm absol. Äther, wie unter 1b) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Der orangefarbene, ölige Rückstand wird chromatographisch getrennt.

1. Frakt. (R_F 0–0.08) 1.1 g (42%) 5-Dimethylamino-1,3-dipiperidino-benzol (**1c**), Schmp. 89–90° (aus Methanol).

$C_{18}H_{29}N_3$ (287.4) Ber. C 75.21 H 10.18 N 14.62 Gef. C 75.25 H 10.20 N 14.81

2. Frakt. (R_F 0.13–0.23) 0.60 g (33%) 3-Dimethylamino-1-piperidino-benzol (**7a**), extrem luftempfindliches Öl.

$C_{13}H_{20}N_2$ (204.3) Ber. C 76.42 H 9.87 N 13.71 Gef. C 76.49 H 9.31 N 13.92

3. Frakt. (R_F 0.38–0.5) 0.50 g (19%) 4-Brom-3-dimethylamino-1-piperidino-benzol (**2c**), orangefarbenes Öl.

$C_{13}H_{19}BrN_2$ (283.2) Ber. C 55.13 H 6.76 Br 28.22 N 9.89
Gef. C 55.42 H 6.68 Br 28.20 N 9.90

c) **6a** mit Li-Diisopropylamid: 5.6 g (0.02 Mol) **6a**, 16.2 g (0.16 Mol) Diisopropylamin und 80 ccm 1.1 *m* Phenyllithium-Lösung werden in 200 ccm absol. Äther nach 1b) umgesetzt und aufgearbeitet. Der rote, ölige Rückstand wird über Kieselgel getrennt.

1. Frakt. (R_F 0–0.17) 1.3 g (20%) 5-Dimethylamino-1,3-bis-diisopropylamino-benzol (**1d**), Sdp._{0.001} 104°.

$C_{20}H_{37}N_3$ (319.5) Ber. C 75.18 H 11.67 N 13.15 Gef. C 75.17 H 11.65 N 13.04

2. Frakt. (R_F 0.36–0.49) 2.1 g (35%) 4-Brom-3-dimethylamino-1-diisopropylamino-benzol (**2d**), gelbliches Öl.

$C_{14}H_{23}BrN_2$ (299.3) Ber. C 56.18 H 7.75 Br 26.70 N 9.36
Gef. C 56.35 H 7.57 Br 26.74 N 9.34

d) **8a** mit Li-Piperidid: 5.6 g (0.02 Mol) **8a**¹²⁾, 13.6 g (0.16 Mol) Piperidin und 80 ccm 1.1 *m* Phenyllithium-Lösung werden in 200 ccm absol. Äther nach 1b) umgesetzt und aufgearbeitet. 6.0 g öliges Rückstand, der teilweise kristallisiert. Nach Waschen mit Methanol Ausb. 1.6 g (28%) **1c**, Schmp. 89–90°. Die Filtrate werden über Kieselgel getrennt.

1. Frakt. (R_F 0–0.07) 0.20 g (3.5%) **1c**, Schmp. 89–90°.

2. Frakt. (R_F 0.14–0.22) 0.30 g (7%) **7a**.

²⁵⁾ R. B. Carlin und G. W. Larson, J. Amer. chem. Soc. **79**, 934 (1957).

3.⁵ Frakt. (R_F 0.76–0.87) 2.8 g (49%) 6-Brom-3-dimethylamino-1-piperidino-benzol (**2e**), gelbe Kristalle; aus Äthanol Ausb. 1.68 g (29%), Schmp. 74° (Lit. 22); 75°).

c) **8a** mit *Li-Diisopropylamid*: Ansatz und Reaktion wie unter 2c).

1. Frakt. (R_F 0–0.04) 0.50 g (8%) **1d**.

2. Frakt. (R_F 0.74–0.86) 1.2 g (20%) 6-Brom-3-dimethylamino-1-diisopropylamino-benzol (**2f**).

In einem zweiten Versuch wird der ölige Rückstand nicht über Kieselgel getrennt, sondern direkt fraktioniert destilliert. Ausb. 3.25 g (54%) **2f**, Sdp._{0.05} 120–122°.

$C_{14}H_{23}BrN_2$ (299.3) Ber. C 56.18 H 7.75 Br 26.70 N 9.36
Gef. C 58.07 H 7.89 Br 25.57 N 9.89

f) **8a** mit *Li-Morpholid*: 70 g (0.25 Mol) **8a**, 175 g (2.0 Mol) *Morpholin* und 750 ccm 1.35 *m* *Phenyllithium*-Lösung werden in 900 ccm absol. Äther nach 1b) umgesetzt und aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand gibt aus Methanol 39.8 g (56%) 6-Brom-3-dimethylamino-1-morpholino-benzol (**2g**), Schmp. 88–89°.

$C_{12}H_{17}BrN_2O$ (285.2) Ber. C 50.54 H 6.01 Br 28.02 N 9.82
Gef. C 50.62 H 6.05 Br 28.38 N 9.70

3. Reaktionen von *N,N,N',N'*-Tetraalkyl-4-brom-1,3-diamino-benzolen mit Li-Dialkylamiden

a) 4,6-Dibrom-1,3-dipiperidino-benzol (**9a**): Zu 4.88 g (0.05 Mol) 1,3-Dipiperidino-benzol²⁶⁾ in Chloroform werden bei 0° in 3 Stdn. 3.2 g (0.04 Mol) *Brom* in $HCCl_3$ getropft. Es wird bis zur Sättigung NH_3 eingeleitet, vom ausgefallenen NH_4Br abfiltriert und das Filtrat eingengt. 5.7 g öliges Rückstand, der über Kieselgel aufgetrennt wird.

1. Frakt. (R_F 0–0.1) 1.4 g (24%) 1,3-Dipiperidino-benzol.

2. Frakt. (R_F 0.4–0.6) 3.0 g (53%) **2a**, gelbliches Öl.

$C_{16}H_{23}Br_2N_2$ (323.3) Ber. C 59.44 H 7.18 Br 24.72 N 8.66
Gef. C 59.69 H 7.24 Br 24.82 N 8.92

3. Frakt. (R_F 0.76–0.86) 1.38 g (23%) **9a**, Schmp. 114°.

$C_{16}H_{22}Br_2N_2$ (402.2) Ber. C 47.77 H 5.52 Br 39.74 N 6.96
Gef. C 47.79 H 5.73 Br 40.06 N 7.00

b) 4,6-Dibrom-3-dimethylamino-1-morpholino-benzol (**9b**): Zu 5.7 g (0.02 Mol) **2g** (s. unter 2f) in 120 ccm $HCCl_3$ wird bei Raumtemp. eine Lösung von 3.2 g (0.02 Mol) *Brom* in 80 ccm $HCCl_3$ getropft, nach 1 Stde. NH_3 durch die Lösung geleitet, vom ausgefallenen NH_4Br abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand aus 90proz. wäbr. Methanol umkristallisiert. Ausb. 5.8 g (79%) **9b**, Schmp. 86°.

$C_{12}H_{16}Br_2N_2O$ (363.1) Ber. C 39.58 H 4.43 Br 43.89 N 7.70
Gef. C 39.72 H 4.55 Br 43.94 N 7.53

c) **2g** mit *Li-Piperidid*: Zu 4.28 g (0.015 Mol) **2g** und 5.1 g (0.06 Mol) *Piperidin* in 125 ccm absol. Äther werden während 2 Stdn. 28 ccm einer 1.2 *m* *Phenyllithium*-Lösung getropft. Es wird 2 Stdn. nachgerührt, nochmals 5.1 g *Piperidin* zugegeben, und während 3 Stdn. werden 28 ccm der *Phenyllithium*-Lösung zugetropft. Anschließend wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, hydrolysiert, gewaschen und ausgeäthert. Ausb. 3.2 g (73%) 5-Dimethylamino-3-piperidino-1-morpholino-benzol (**1e**); zweimal aus Aceton/Wasser (2:1) umkrist., Ausb. 1.7 g (39%), Schmp. 111°.

$C_{17}H_{27}N_3O$ (289.4) Ber. C 70.55 H 9.40 N 14.52 Gef. C 70.27 H 9.17 N 14.29

²⁶⁾ Diplomarb. G. Prossel, Univ. Stuttgart 1967.

d) **2a** mit *Li-Pyrrolidid*: 1.95 g (0.006 Mol) **2a**, 3.4 g (0.048 Mol) *Pyrrolidin* und 27 ccm 1 *m Phenyllithium*-Lösung werden in 100 ccm absol. Äther, wie unter 1b) beschrieben, umgesetzt. Ausb. 1.7 g (59%) *5-Pyrrolidino-1.3-dipiperidino-benzol* (**1f**), nach zweimaligem Umkrist. aus Äthanol 0.74 g (39%), Schmp. 144–145°.

$C_{20}H_{31}N_3$ (313.5) Ber. C 76.63 H 9.97 N 13.41 Gef. C 76.54 H 9.99 N 13.18

e) **2a** mit *Natriumamid*: 8.6 g (0.026 Mol) **2a** werden in 40 ccm absol. Äther und 130 ccm flüss. NH_3 gelöst und bei -60° portionsweise 11.7 g (0.3 Mol) $NaNH_2$ zugegeben. Es wird 8 Stdn. bei -40° nachgerührt, der Überschuß an $NaNH_2$ mit NH_4Cl zersetzt, hydrolysiert und der Äther abgedampft. Ausb. 5.3 g (77%) dunkles Öl, das destilliert wird. Reinausb. 1.1 g (16%) *5-Amino-1.3-dipiperidino-benzol* (**1g**), Sdp._{0.001} 175°.

$C_{16}H_{25}N_3$ (259.4) Ber. C 74.08 H 9.71 N 16.20 Gef. C 74.18 H 9.77 N 15.77

f) **9a** mit *Li-Piperidid*: 8.05 g (0.02 Mol) **9a**, 6.8 g (0.08 Mol) *Piperidin* und 34 ccm 1.4 *m Phenyllithium*-Lösung werden in 130 ccm absol. Äther nach 1b) umgesetzt. Ausb. 7.8 g (96%) *6-Brom-1.3.5-tripiperidino-benzol* (**10a**); aus Aceton 5.5 g (67%), Schmp. 138° (Lit.¹²): 137°.

Zu 2.01 g (5 mMol) **10a** in 40 ccm absol. Äther werden unter Sieden 18.2 ccm 1.1 *m Phenyllithium*-Lösung getropft. Anschließend wird 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und der Niederschlag abfiltriert. Rückstand 1.1 g **1a**, Schmp. 183–184°; aus dem Filtrat lassen sich weitere 0.3 g **1a** isolieren. Gesamtausb. 1.4 g (85%) **1a**.

g) **9a** mit *Li-Pyrrolidid*: 6.5 g (16 mMol) **9a**, 4.55 g (64 mMol) *Pyrrolidin* und 30 ccm 1.2 *m Phenyllithium*-Lösung werden in 130 ccm absol. Äther nach 1b) umgesetzt. Ausb. 5.0 g (80%) *6-Brom-5-pyrrolidino-1.3-dipiperidino-benzol* (**10b**), Schmp. 85–89°. Aus 90proz. wäbr. Aceton 3.0 g (48%), Schmp. 106°.

$C_{20}H_{30}BrN_3$ (392.4) Ber. C 61.22 H 7.70 Br 20.37 N 10.71
Gef. C 61.44 H 7.53 Br 20.56 N 10.44

h) **9a** mit *Li-Morpholid*: 6.5 g (16 mMol) **9a**, 5.6 g (64 mMol) *Morpholin* und 30 ccm 1.2 *m Phenyllithium*-Lösung werden in 130 ccm absol. Äther nach 1b) umgesetzt. Ausb. 5.1 g (78%) *6-Brom-3.5-dipiperidino-1-morpholino-benzol* (**10c**), Schmp. 120–122°, aus Äther 4.1 g (63%), Schmp. 122–123°.

$C_{20}H_{30}BrN_3O$ (408.4) Ber. C 58.82 H 7.40 Br 19.57 N 10.29
Gef. C 59.06 H 7.22 Br 19.62 N 10.46

2.04 g (0.005 Mol) **10c** werden, wie unter 3f) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.4 g (73%) *3.5-Dipiperidino-1-morpholino-benzol* (**1h**), Schmp. 207–208°; Kristalle aus Äthanol, Ausb. 1.28 g (67%), Schmp. 212°.

$C_{20}H_{31}N_3O$ (329.5) Ber. C 72.90 H 9.49 N 12.75 Gef. C 72.78 H 9.42 N 12.64

i) **9b** mit *Li-Morpholid*: 4.04 g (11 mMol) **9b**, 3.85 g (44 mMol) *Morpholin* und 22 ccm 1.1 *m Phenyllithium*-Lösung werden in 120 ccm absol. Äther nach 1b) umgesetzt. Ausb. 2.9 g (71%) **10d** + **10g** (NMR-spektroskopisch bestimmtes Isomerenverhältnis 84:16). Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert. Das farblose Isomeregemisch zersetzt sich ab 160°, ohne zu schmelzen.

$C_{16}H_{24}BrN_3O_2$ (370.3) Ber. C 51.90 H 6.53 N 11.35 Gef. C 52.00 H 6.74 N 11.44

1.85 g (0.005 Mol) **10d** + **10g** werden, wie bei 3f) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.05 g (72%) *5-Dimethylamino-1.3-dimorpholino-benzol* (**1i**), Schmp. 125–130°; aus Methanol 0.70 g (48%), Schmp. 141–142°.

$C_{16}H_{25}N_3O_2$ (291.4) Ber. C 65.94 H 8.65 N 14.42 Gef. C 65.67 H 8.52 N 14.69

j) **9b** mit *Li-Piperidid*: Zu 3.64 g (0.01 Mol) **9b** und 3.4 g (0.04 Mol) *Piperidin* in 100 ccm absol. Äther werden 20 ccm 1.1 *m Phenyllithium*-Lösung während 2 Stdn. getropft; anschließend wird 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach 1b) aufgearbeitet. Ausb. 2.9 g (79%) **10e** + **10h** (Verhältnis 84:16, bestimmt aus den N-CH₃-NMR-Signalen). Aus Äthanol Schmp. des Isomerengemisches 116°.

C₁₇H₂₆BrN₃O (368.3) Ber. C 55.43 H 7.12 Br 21.70 Gef. C 55.83 H 7.10 Br 21.99

k) **9b** mit *Li-Pyrrolidid*: 7.28 g (0.02 Mol) **9b**, 5.7 g (0.08 Mol) *Pyrrolidin* und 40 ccm 1.1 *m Phenyllithium*-Lösung werden in 180 ccm absol. Äther nach 1b) umgesetzt. Ausb. 6.8 g (96%) **10f** + **10i** als braunrotes Öl.

3.54 g (0.01 Mol) Rohprodukt **10f** + **10i** werden, wie bei 3f) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.9 g (69%) *5-Dimethylamino-3-pyrrolidino-1-morpholino-benzol* (**1j**), Schmp. 128–130°; Kristalle aus Methanol, Schmp. 130–131°.

C₁₆H₂₅N₃O (275.4) Ber. C 69.77 H 9.15 N 15.26 Gef. C 69.58 H 9.19 N 15.01

[410/69]