

Franz Effenberger, Günter Prossel¹⁾, Eberhard Auer²⁾ und Peter Fischer

Aminobenzole, VII³⁾

***N*-Persubstituierte 3-Amino-phenole und 1.3-Diamino-benzole**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 24. Oktober 1969)

Durch Umsetzung von Resorcin mit sek. Aminen werden die 3-Dialkylamino-phenole **1a – e** und die 1.3-Bis-dialkylamino-benzole **2a, b** erhalten. **2a, b** sind besser, **2f** ist nur durch Reaktion von *o*-Dichlorbenzol mit Lithium-dialkylamiden zugänglich. Lithium-morpholid setzt sich unter den Bedingungen der Arin-Reaktion nicht zum Aminoaromaten um.

Amino Benzenes, VII³⁾

***N*-Persubstituted 3-Aminophenols and 1,3-Diaminobenzenes**

The reaction of resorcinol with sec. amines yields 3-dialkylaminophenols **1a – e** and 1,3-bis-(dialkylamino)benzenes **2a, b**. **2a, b** may be synthesized in better yields by the reaction of *o*-dichlorobenzene with lithium dialkylamides; **2f** can be obtained only by the latter reaction. Lithium morpholide does not afford amino benzenes under the conditions of the benzyne reaction.

Die Isolierung stabiler Zwischenverbindungen bei der Reaktion symm. Trinitrobenzole mit Nucleophilen („Meisenheimer-Komplexe“) ermöglicht Aussagen über Teilschritte der nucleophilen Substitution am Aromaten. Entsprechende Modellverbindungen zur Untersuchung der elektrophilen Substitution am Aromaten, die isolierbare kationische Zwischenverbindungen bilden^{5–7)}, haben wir in Gestalt der 1.3.5-Tris-dialkylamino-benzole in jüngster Zeit synthetisiert^{3,4)}. Bei den 1.3-Bis-dialkylamino-benzolen **2** sollten kationische Zwischenstufen aufgrund der herabgesetzten Elektronendichte weniger stabilisiert werden.

N.N.N'.N'-Tetramethyl- und *N.N.N'.N'*-Tetraäthyl-*m*-phenylendiamin sind bekannt^{8,9)}. Wir haben jetzt die Synthesemöglichkeit von Bis-dialkylamino-benzolen **2** durch Umsetzung von Resorcin mit sek. Aminen sowie durch Reaktion von Halogenbenzolen mit Lithium-dialkylamiden untersucht.

¹⁾ Diplomarb. G. Prossel, Univ. Stuttgart 1967.

²⁾ Teil der Dissertat. E. Auer, Univ. Stuttgart 1969.

³⁾ VI. Mitteil.: F. Effenberger, E. Auer und P. Fischer, Chem. Ber. 103, 1440 (1970), vorstehend.

⁴⁾ F. Effenberger und R. Niess, Chem. Ber. 101, 3787 (1968).

⁵⁾ F. Effenberger und R. Niess, Angew. Chem. internat. Edit. 79, 1100 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 1067 (1967).

⁶⁾ R. Niess, K. Nagel und F. Effenberger, Tetrahedron Letters [London] 1968, 4265.

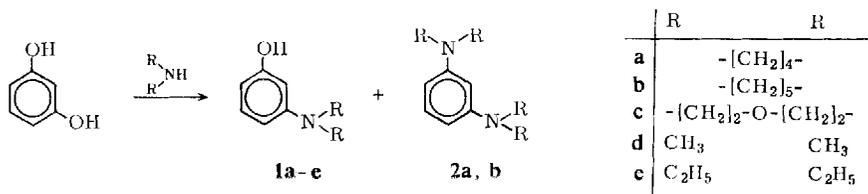
⁷⁾ F. Effenberger, W. D. Stohrer und A. Steinbach, Angew. Chem. 81, 261 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 280 (1969).

⁸⁾ J. Pinnow und M. Wegner, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 3110 (1897).

⁹⁾ British Dyestuffs Corporation, Ltd. (Erf. A. G. Green und A. Brittain), Brit. Pat. 168 689, C. A. 16, 720⁹ (1922).

1. Umsetzungen von Resorcin mit sek. Aminen

Beim Erhitzen von Resorcin mit sek. aliphatischen Aminen im Autoklaven entstehen 3-Dialkylamino-phenole **1** und 1.3-Bis-dialkylamino-benzole **2** (Tab. 1).



Tab. 1. *N*-Persubstituierte 3-Amino-phenole **1a** – **e** und 1.3-Diamino-benzole **2a**, **b** aus Resorcin mit sek. Aminen

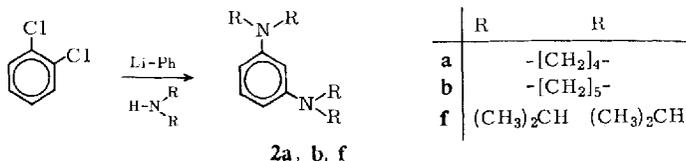
Nr.	Eingesetztes Amin	Reakt.-Temp.	-phenol 1	Ausb. ^{a)} (%)	-benzol 2	Ausb. ^{a)} (%)
1	Pyrrolidin	100°	3-Pyrrolidino- (1a)	80	—	—
2	Pyrrolidin	200°	—	—	1.3-Dipyrrolidino- (2a)	95
3	Piperidin	200°	3-Piperidino- (1b)	48	—	—
4	Piperidin	280°	1b	24	1.3-Dipiperidino- (2b)	5
5	Morpholin	200°	3-Morpholino- (1c)	49	—	—
6	Morpholin	300°	1c	42	—	—
7	Dimethylamin	200°	3-Dimethylamino- (1d)	34	—	—
8	Dimethylamin	290°	1d	66	—	—
9	Diäthylamin	200°	3-Diäthylamino- (1e)	41	—	—
10	Diäthylamin	290°	1e	60	—	—

^{a)} Rohausbeuten.

Entsprechend den Vorstellungen, die wir über den Mechanismus der Reaktion sek. Amine mit Phloroglucin⁴⁾ gewonnen haben, reagiert Resorcin mit sek. Aminen, Pyrrolidin wiederum ausgenommen, nur unter drastischen Bedingungen. So sind auf diese Weise die Aminophenole **1** zwar bequem zugänglich, die Diaminobenzole **2** dagegen können nur in wenigen Fällen erhalten werden.

2. Umsetzungen von *o*-Dichlorbenzol mit Lithium-dialkylamiden

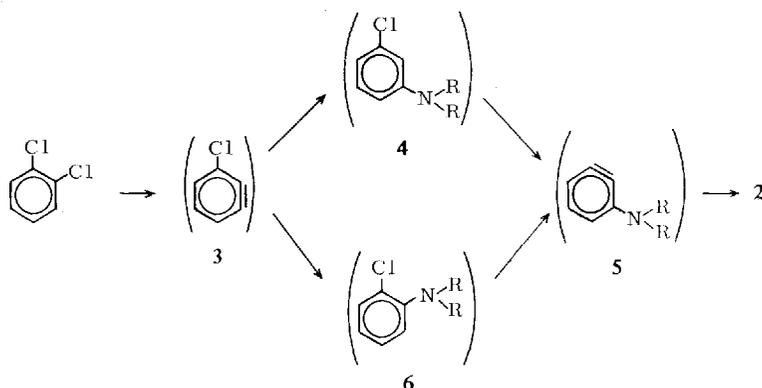
Über Dehydrobenzol-Zwischenstufen ablaufende Reaktionen an Aminoaromaten führen fast ausschließlich zu³⁾ *m*-Di- bzw. Triamino-benzolen. Die Umsetzung von *o*-Dichlorbenzol mit Li-Dialkylamiden liefert deshalb bevorzugt die 1.3-Diaminobenzole **2** (Tab. 2).



Tab. 2. *N*-Persubstituierte 1,3-Diamino-benzole **2a**, **b**, **f** aus *o*-Dichlorbenzol mit Lithium-dialkylamiden

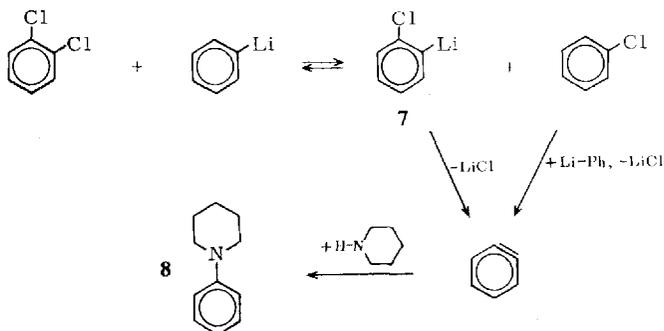
Nr.	Eingesetztes Amin	-benzol 2	Rohprodukt		Reinprodukt	
			Ausb. (%)	Sdp.	Ausb. (%)	Schmp.
11	Pyrrolidin	1,3-Dipyrrolidino- (2a)	45	134–150°/10 ⁻³	29	92°
12	Piperidin	1,3-Dipiperidino- (2b)	67	134–137°/10 ⁻³	50	43–44°
13	Diisopropylamin	1,3-Diisopropylamino- (2f)			63	Sdp. ₁₃ 158°

Als Reaktionsverlauf nehmen wir nach unseren früheren Ergebnissen³⁾ an:



Primär wird das Dehydrobenzol **3** gebildet, an das sich das Amid zu **4** und, weniger begünstigt, zu **6** addiert. Aus **4** und **6**, die wir nicht isolieren konnten, entsteht das Arin **5**, das mit weiterem Amid reagiert; man erhält als isolierbares Produkt nur **2**.

Während sich bei der Umsetzung von *o*-Dichlorbenzol mit Li-Pyrrolidid und Li-Diisopropylamid nur die Diaminobenzole **2a** bzw. **2f** bilden, finden wir bei der Reaktion mit Li-Piperidid neben **2b** noch 25% *N*-Phenyl-piperidin (**8**), dessen Bildung über einen Lithium-Halogen austausch¹⁰⁾ anzunehmen ist. Zu welchen Anteilen **8** direkt über **7** oder über das beim Austausch entstehende Chlorbenzol gebildet wird, kann nicht entschieden werden.



¹⁰⁾ H. J. S. Winkler und H. Winkler, J. Amer. chem. Soc. **88**, 969 (1966).

Mit Morpholin und Phenyllithium entsteht aus *o*-Dichlorbenzol kein Diaminobenzol **2**, sondern lediglich – in mäßiger Ausbeute – Biphenyl. Die Reaktion mit *m*-Dichlorbenzol unter gleichen Bedingungen liefert neben Biphenyl noch *m*-Terphenyl.

Die synthetisierten Verbindungen **1** und **2** sind thermisch stabil, verfärben sich jedoch je nach den Dialkylamino-Substituenten mehr oder weniger rasch bei Einwirkung von Licht und Sauerstoff. Besonders empfindlich ist 1,3-Bis-diisopropylamino-benzol (**2f**), das sich an der Luft schon nach wenigen Sekunden dunkel verfärbt.

3. Spektren der Dialkylamino-phenole **1** und der Bis-dialkylamino-benzole **2**

Das ¹H-NMR-Spektrum von **2a** läßt sich exakt zuordnen, da die first order-Parameter (δ_{ij}^0, J_{ij}) bei einer Störungsrechnung (second order perturbation approach nach Garbisch¹¹⁾) gut konvergieren. Das Spektrum zeigt eindeutig ein AK₂X-System (X = 5-H); die Elektronendichte in Position 5 wird durch die beiden Pyrrolidino-Reste sehr viel weniger erhöht als in den Positionen 2, 4, 6. Bei 1,2- oder 1,4-Disubstitution sind dagegen Spektren vom Typ AA'BB' zu erwarten.

Mit sinkender Mesomeriebeteiligung nimmt δ_{AX}^0 von 77.8 Hz (**2a**) über 39.5 Hz (**2b**) auf 33 Hz (**2f**) ab; gleichzeitig rücken die Signale für 2-H und 4-H, 6-H noch enger zusammen. Im resultierenden AB₂K-Spektrum fallen im AB-Teil so viele Linien zusammen, daß eine kaum strukturierte Bande mit Halbwertsbreite 2.3 Hz und der 4–5fachen Intensität des nächststärkeren Signals beobachtet wird und eine exakte Analyse nicht mehr gelingt. Trotz zusätzlicher Aufspaltung durch die enge Kopplung mit dem AB₂-System und dem Auftreten von Kombinationslinien bleibt jedoch die Triplett-Struktur der 5-H-Absorption erhalten. Dies gilt auch für die 3-Dialkylamino-phenole **1**, deren ABCK-System durch das bei ähnlicher chemischer Verschiebung erscheinende HO-Signal weiter kompliziert wird. In Tab. 3 ist zur Charakterisierung der 1,3-disubstituierten Verbindungen der τ -Wert der intensivsten mittleren Linie des 5-H-Signals angegeben.

Das mit D₂O austauschbare HO-Signal, das Fehlen einer CH₂-NMR-Absorption, die für phenolisches OH typische IR-Bande sowie die UV-Spektren beweisen die benzoide Struktur der Aminophenole **1**. Die längstwellige Bande zeigt die erwartete bathochrome Verschiebung, unter gleichzeitigem Anstieg der Molarextinktion, mit zunehmendem +M-Effekt des Dialkylamino-Substituenten.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Bereitstellung von Sachbeihilfen. E. A. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

1. Umsetzungen von Resorcin mit sek. Aminen (Tab. 4)

Allgemeine Arbeitsweise: Die Reaktionspartner werden im Laborautoklaven der Firma Roth (Karlsruhe) erhitzt. Nach beendeter Umsetzung werden entstandenes Wasser und überschüss. Amin i. Wasserstrahlvak. abgezogen. Bei den Reaktionen Nr. 1 und 2 wird nach Methode A weiter gearbeitet, in allen anderen Fällen wird i. Hochvak. destilliert und das meist kristallisierende Destillat nach Methode A oder B gereinigt.

¹¹⁾ E. W. Garbisch jr., J. chem. Educat. **45**, 311, 402, 480 (1968).

Tab. 3. Spektrale Daten der 3-Dialkylamino-phenole **1** und der 1,3-Bis-dialkylamino-benzole **2**

R ¹	R ²	IR-Absorptionen (cm ⁻¹) (KBr-Preßling) H—O— Valenz	UV-Absorptionen (CH ₃ OH) m μ (Molarextinktion)	¹ H-NMR-Signale in τ (0.5 m in CDCl ₃ , TMS als int. Standard) 5-H
1a	HO	3317	253 (15000)	2.927
1b	HO	~3180	252.5 (7800)	2.895
1c	HO	3234	248.5 (8700)	2.96 ^{a)}
1d	HO	3288	251.5 (10500)	2.925
1e	HO	3350	257 (11000)	2.937
	R ¹ = R ²	flüssig kapillar		
2a	Pyrrolidino	1600, 1583	237.5 (39600) Schulter 262.5	3.143 ^{b)}
2b	Piperidino	1590	232 (23000) Schulter 264.5	3.040 ^{b)}
2f	N[CH(CH ₃) ₂] ₂			6.380 (N—CH<)

a) In (CD₃)₂SO.b) In CCl₄.

Tab. 4. 3-Amino-phenole **1** und 1.3-Diamino-benzole **2** aus Resorcin mit sek. Aminen (vgl. Tab. 1)

Nr.	Eingesetzt Resorcin (g)	Amin (g)	Reakt.-Aufar- beitung (Stdn.)	Produkt % Ausb.	Schmp. (rein)	Form (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
1	16.5	21.3	17	1a 80	125—128°	farbl. Nadeln (C ₂ H ₅ OH/H ₂ O 2:3)	C ₁₀ H ₁₃ NO (163.2)	Ber. 73.59 8.03 8.58 Gef. 73.96 8.03 8.25
2	22.0	57.0	16	2a 85	92°	farbl. Kristalle (C ₂ H ₅ OH)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ (216.3)	Ber. 77.73 9.32 12.95 Gef. 77.94 9.00 13.14
3	22.0	51.0	16	1b 24	119—120° (Lit. ¹²⁾ : 123—124°)	farbl. Kristalle (C ₂ H ₅ OH/H ₂ O 1:1)	C ₁₁ H ₁₅ NO (177.2)	Ber. 74.54 8.48 7.90 Gef. 74.36 8.52 7.95
4	22.0	51.0	5	2b 0.6 1b 18	41—43° 119—120°	farbl. Kristalle (C ₂ H ₅ OH/H ₂ O 1:1)	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ (244.4)	Ber. 78.62 9.89 11.46 Gef. 78.13 9.41 11.34
5	22.0	52.2	16	B 1c 37	127—129°	hellrosa Blättchen (H ₂ O)	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ (179.2)	Ber. 67.02 7.31 7.82 Gef. 66.78 7.42 7.80
6	22.0	52.2	1	B 1c 36	127—129°			
7	5.5	9.0	14	A 1d 19	83—85° (Lit. ¹³): 85°)			
8	11.0	18.0	3	A 1d 40	84—85°			
9	22.0	44.0	14	B 1e 12.5	77—78° (Lit. ¹³): 78°)			
10	22.0	44.0	3	B 1e 20	77—78°			

12) A. H. Sommers und S. E. Aaland, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5280 (1953).13) R. E. Werner, Amer. Pat. 3 102913, C. A. **60**, 2833d (1964).

Methode A: Das Destillat bzw. das kristalline Rohprodukt wird in Äther/Äthanol oder in reinem Äther gelöst und durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff das Aminophenol als Hydrochlorid ausgefällt, abgesaugt und durch Behandlung mit Natronlauge (pH 8–10) wieder in die freie Base übergeführt, die durch Umkristallisieren analysenrein erhalten wird.

Methode B: Das kristallisierte Rohdestillat wird direkt umkristallisiert.

2. Umsetzungen von *o*-Dichlorbenzol mit Lithium-dialkylamiden

Die Reaktionen werden unter den von *Huisgen* und *Sauer* beschriebenen Bedingungen¹⁴⁾ durchgeführt. In die siedende Lösung von *o*-Dichlorbenzol und *Amin* in Äther wird eine ca. 1 *m* äther. *Phenyllithium*-Lösung getropft. Es wird unter Rückfluß weiter erhitzt, hydrolysiert, ausgeäthert und fraktioniert destilliert (Tab. 5).

Tab. 5. 1,3-Diamino-benzole **2** aus *o*-Dichlorbenzol mit Li-Dialkylamiden (vgl. Tab. 2)

Nr.	<i>o</i> -Dichlorbenzol (g)	Amin (g)	Phenyl-lithium (Mol)	Gesamt-Pro- dukt	Rk.-Zeit (Stdn.)	Form (umkrist. aus)	Lit.- Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
									C	H	N
11	14.7	57	0.44	2a	9	farbl. Krist. (Äthanol)	92 ^o ¹⁾				
12	36.7	170	1.0	2b ^{a)}	16	farbl. Krist. (Methanol)	43 ^o ²⁾	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ (244.4)	Ber. 78.63 Gef. 78.83	9.90 9.61	11.46 11.16
13	7.4	40.5	0.22	2f	12			C ₁₈ H ₃₂ N ₂ (276.5)	Ber. 78.20 Gef. 79.13	11.67 11.54	10.13 10.42

^{a)} Neben **2b** werden bei Nr. 12 noch 25% *N*-Phenyl-piperidin (**8**) (bezogen auf eingesetztes *o*-Dichlorbenzol) isoliert

o-Dichlorbenzol und *Li-Morpholid*: Zu 3.0 g *o*-Dichlorbenzol und 14 g *Morpholin* in 200 ccm absol. Äther werden in 5 Stdn. 70 ccm (88 mMol) einer 1.25 *m* *Phenyllithium*-Lösung getropft. Anschließend wird 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, hydrolysiert, ausgeäthert und fraktioniert destilliert: 1.8 g *Biphenyl*, Sdp._{0.001} 74^o.

m-Dichlorbenzol und *Li-Morpholid*: Zu 6.0 g *m*-Dichlorbenzol und 28 g *Morpholin* in 250 ccm absol. Äther werden während 3 Stdn. 140 ccm (0.176 Mol) einer 1.25 *m* *Phenyllithium*-Lösung getropft. Dann wird 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, hydrolysiert, ausgeäthert und fraktioniert destilliert: 1.5 g *Biphenyl* (Sdp._{0.001} 74^o) und 0.9 g *m-Terphenyl*, Sdp._{0.001} 160^o, Schmp. 85^o (Lit.¹⁵⁾: 85^o).

¹⁴⁾ *R. Huisgen* und *J. Sauer*, Chem. Ber. **91**, 1453 (1958).

¹⁵⁾ *I. C. Chattaway* und *R. C. Evans*, J. chem. Soc. [London] **69**, 983 (1896).