

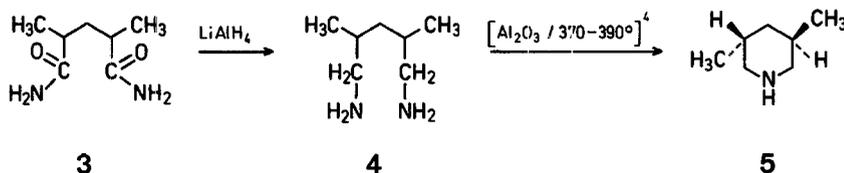
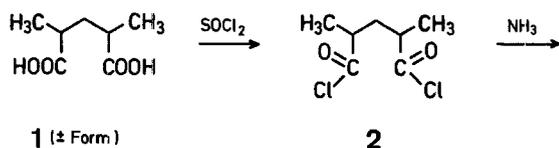
Synthese von *trans*-3,5-Dimethyl-piperidin

R. HILTMANN und H. HULPKE

Chemisch-wissenschaftliches Laboratorium Pharma der Farbfabriken Bayer AG, D-56 Wuppertal-Elberfeld

Das im Rahmen von N. M. R.-Untersuchungen kürzlich beschriebene^{1,2} Herstellungs- und Trennverfahren für sterisch einheitliche, nicht-geminale Dimethylpiperidine (katalytische Reduktion der entsprechenden Dimethylpyridine und fraktionierende Destillation der erhaltenen Isomerenmische) führt bei seiner Anwendung auf die Synthese von 3,5-Dimethyl-piperidin nur zu einer Anreicherung der auch auf anderem Weg zugänglichen *cis*-Verbindung³, während

sich das *trans*-Isomere nicht isolieren läßt. Die Synthese von *trans*-3,5-Dimethyl-piperidin (**5**) sollte jedoch auf dem folgenden Weg möglich sein:



Die hierzu benötigte (±)-2,4-Dimethyl-glutarsäure⁵ (**1**) erhält man aus dem üblicherweise anfallenden 1:1-Gemisch von (±)- und *meso*-Säure am einfachsten durch destillative Trennung der Äthylester und anschließende Rückverseifung. Das aus **1** über das Dichlorid **2** leicht zugängliche Diamid **3** ergibt bei der Reduktion mit Lithiumalanat nur geringe Mengen an **4** und stattdessen als Hauptprodukt gleich das gewünschte *trans*-3,5-Dimethyl-piperidin (**5**), so daß der gesonderte Reaktionsschritt **4**→**5** entfallen kann. Die Reduktion ist von einer partiellen Umlagerung begleitet; sowohl im *racem*-Diamin **4** als auch im daraus gebildeten *trans*-3,5-Dimethyl-piperidin (**5**) lassen sich N.M.R.-spektrometrisch 10–15% der entsprechenden *meso*- bzw. *cis*-Formen² nachweisen. Eine Verunreinigung der Vorstufen **2** und **3** durch die *meso*-Formen konnte gas- bzw. dünn-schicht-chromatographisch ausgeschlossen werden.

Trennung einer 1:1-Mischung von *meso*- und *racem*-2,4-Dimethyl-glutarsäure-diäthylester:

Zur destillativen Trennung der Stereoisomeren wurde eine 160 cm lange Füllkörper-Kolonne mit evakuiertem und verspiegeltem Mantel eingesetzt. Als Füllkörper dienten 3 × 3 mm V2A-Maschendraht-Ringe, die einen optimalen Trenneffekt gewährleisteten. Die Abnahme erfolgte über einen zeitgesteuerten, magnetischen Dampfverteiler mit einem Rücklaufverhältnis von 40:1. Der Destillationsdruck betrug am Kolonnenkopf 20 Torr und wurde während der gesamten Destillation durch einen Vakuum-Konstanthalter sehr genau eingehalten. Das eingesetzte Gemisch (1600 g) wurde unter Kontrolle der Siedetemperatur fraktioniert; es wurden Fraktionen von jeweils 40–60 g abgenommen. Die ersten Fraktionen enthielten die reine *racem*-Form; es folgten einige Mischfraktionen und zum Schluß die reine *meso*-Form. Zueinander gehörende Fraktionen wurden vereinigt, so daß jede Isomeren-Species in 99%iger Reinheit vorlag. Die gas-chromatographische Trennung von *racem*- und *meso*-Form gelang auf einer 120 cm langen Säule mit 10% Carbowax M 20 auf silanisiertem Chromosorb (80–100 mesh) bei 100°.

Ausbeute: *racem*-Form 45% Kp₂₀: 125°
Mischfraktionen 10%
meso-Form 45% Kp₂₀: 129.5°

(±)-2,4-Dimethylglutarsäure-dichlorid (**2**):

Zu einer Lösung von (±)-2,4-Dimethyl-glutarsäure (160.1 g, 1 Mol) und Dimethylformamid (0.5 ml) in Benzol (500 ml) läßt man bei 60° unter Rühren Thionylchlorid (357 g) tropfen und rührt dann noch 2 Stunden bei 60–80°. Benzol und Thionylchlorid werden abgezogen und der Rückstand im Vakuum über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert; Ausbeute: 154 g (78%); Kp₁₂: 94–95°

C₇H₁₀Cl₂O₂ (197.1) ber. Cl 36.0
gef. 37.1

(±)-2,4-Dimethyl-glutarsäure-diamid (**3**):

Man läßt **2** (197.1 g, 1 Mol) unter Rühren und Kühlung in 25% wäßrige Ammoniak-Lösung (650 ml) eintropfen, rührt dann noch 4 Stunden bei 0–3°, saugt ab, wäscht das Produkt mit Eiswasser und trocknet es bei 50°; Ausbeute: 120 g (76%); F: 204–205°.

C₇H₁₄N₂O₂ ber. C 53.1 H 8.9 N 17.7
(158.2) gef. 53.2 8.9 17.3

Reduktion von (±)-2,4-Dimethyl-glutarsäure-diamid (**3**) mit Lithiumalanat:

In einem Rührkolben mit Extraktionsaufsatz wird eine Suspension von Lithiumalanat (82 g) in trockenem 1,2-Dimethoxy-äthan (1000 ml) zum Sieden erhitzt. Die Extraktionshülse enthält Verbindung **3**; innerhalb von 20 Stunden gehen 76.5 g **3** in Lösung. Anschließend gibt man Benzol (500 ml) zu und dann unter Eiskühlung 20%ige Natronlauge (170 ml), dekantiert die organische Phase ab und verrührt den Rückstand noch zweimal bei 50–60° mit je 150 ml Benzol. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit äthanolischer Salzsäure angesäuert (Kongorot) und zur Trockne eingedampft. Den Rückstand löst man in wenig Wasser und fällt die Base mit 50%iger Kalilauge aus. Man nimmt das Produkt in Äther auf, trocknet die Lösung über festem Kaliumhydroxid, destilliert den Äther über eine kleine Kolonne ab und fraktioniert den Rückstand im Vakuum.

trans-3,5-Dimethyl-piperidin (**5**); Ausbeute: 30 g (55%); Kp₉: 30–31°.

C₇H₁₅N 1 g verbrauchte 8.68 ml *N* Salzsäure
(113.2) ber. 8.83 ml

N. M. R. -spektrometrische Identifizierung²

Gehalt an *cis*-Isomerem: ~15% (N. M. R. -spektrometrisch²).

Pikrat; F: 137–138.5° (aus wenig Methanol/Äther).

C₁₃H₁₈N₄O₇ ber. C 45.6 H 5.3 N 16.4 O 32.7
(342.3) gef. 45.6 5.6 16.6 32.5

(±)-1,5-Diamino-2,4-dimethyl-pentan (**4**): Ausbeute: 8 g (13%); Kp₁₀: 80°.

C₇H₁₈N₂ 1 g verbrauchte 14.9 ml *N* Salzsäure
(130.2) ber. 15.35 ml

Gehalt an *meso*-Form: ~15% (N. M. R. -spektrometrisch).

Eingang: 6. Januar 1971

¹ H. FELTKAMP, W. NAEGELE, D. WENDISCH, Org. Magnetic Resonance **1**, 11 (1969).

² D. WENDISCH, W. NAEGELE, H. FELTKAMP, Org. Magnetic Resonance **2**, 561 (1970).

³ D. HOCH, P. KARRER, Helv. Chim. Acta **37**, 397 (1954).

⁴ Zur Methode vgl. H. RAAB, D. R. P. 738448 (1941), I. G. Farbenindustrie.

⁵ K. AUWERS, J. F. THORPE, Liebigs Ann. Chem. **285**, 310 (1895).