

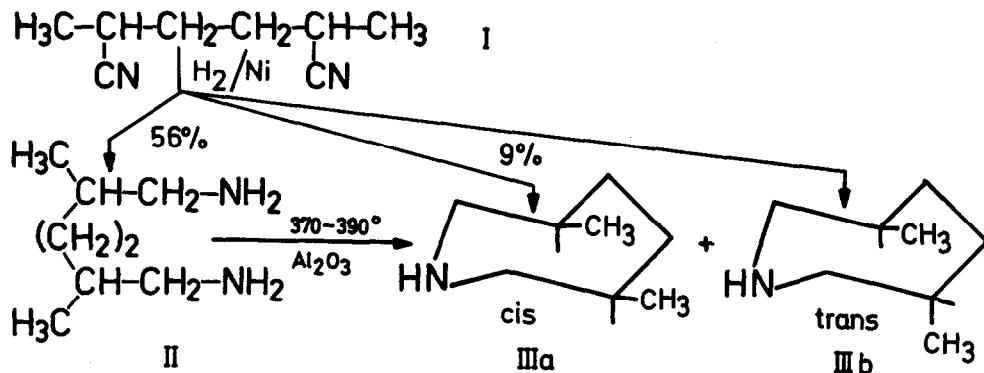
SYNTHESE UND NMR-SPEKTREN VON CIS- UND TRANS-3,6-DIMETHYLPERHYDROAZEPIN

E. Niemers, W. Naegele* und D. Wendisch

Chemisch-wissenschaftliches Laboratorium Pharma, Wuppertal-Elberfeld und Ingenieur-Abteilung für Angewandte Physik, Leverkusen der Farbenfabriken Bayer AG.

(Received in Germany 24 July 1970; received in UK for publication 17 August 1970)

Im Zusammenhang mit der Darstellung pharmazeutisch interessanter Stickstoffverbindungen strebten wir die Synthese von cis- und trans-3,6-Dimethylperhydroazepin an. Aus α,α' -Dimethyladipinsäuredinitril (I)** erhielten wir durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel ein Gemisch aus 1,6-Diamino-2,5-dimethylhexan (II) und den cis/trans-isomeren 3,6-Dimethylperhydroazepinen (IIIa, IIIb).



* Neue Anschrift : Fa. L. Merckle GmbH, Blaubeuren

** α,α' -Dimethyladipinsäuredinitril wurde aus handelsüblichem 2,5-Hexandiol durch Bromierung mit HBr und anschließende Umsetzung mit Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid hergestellt und bestand zu etwa gleichen Teilen aus meso- und dl-Form.

Die Komponente (II) wurde destillativ abgetrennt und unter Verwendung von Ammoniak als Trägergas bei Temperaturen zwischen 370 und 390°C über einen Aluminium-Kontakt geleitet¹. Dabei entstand unter Ammoniakabspaltung in einer Ausbeute von 71 % ein Gemisch aus III a und III b im Verhältnis 2 : 3. Dieses Gemisch konnte destillativ weitgehend getrennt werden. Die niedersiedende Komponente (III b) war danach noch zu etwa 6 % durch die höhersiedende (III a) verunreinigt. III a war nach einer Umkristallisation des entsprechenden Hydrochlorids aus Aethanol völlig einheitlich.

Die Konfigurationszuordnung der isomeren 3,6-Dimethylperhydroazepine erfolgte kernresonanzspektroskopisch. Das 100 MHz-Spektrum* von III a in Chloroform (siehe Abbildung 1), sowie das von III b im gleichen Solvens (siehe Abbildung 2) kann auf der Basis der NMR-Spektren von stereoisomeren Dimethylpiperidinen^{2,3} interpretiert werden, wobei von weitgehend analogen konformativen Verhältnissen⁴ ausgegangen wurde. III a wurde als ee-Verbindung dann mit dem cis-3,5-Dimethylpiperidin³ verglichen, die ea-Verbindung III b mit dem trans-3,5-Dimethylpiperidin³.

Tabelle 1 zeigt die ermittelten NMR-Parameter für III a und III b. Die Konfigurationszuordnung ergibt sich im wesentlichen aus den relativen chemischen Verschiebungen der Protonen an C-2 und C-7, sowie aus den beobachteten Kopplungskonstanten.

* Die Aufnahme der 100 MHz-Kernresonanzspektren erfolgte mit einem VARIAN-HA-100-Spektrometer.

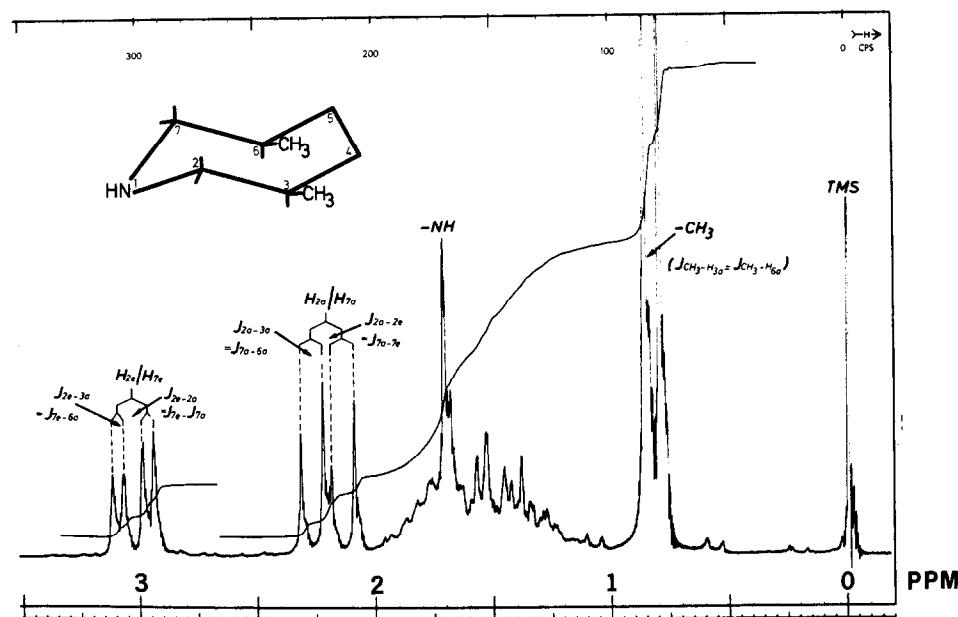
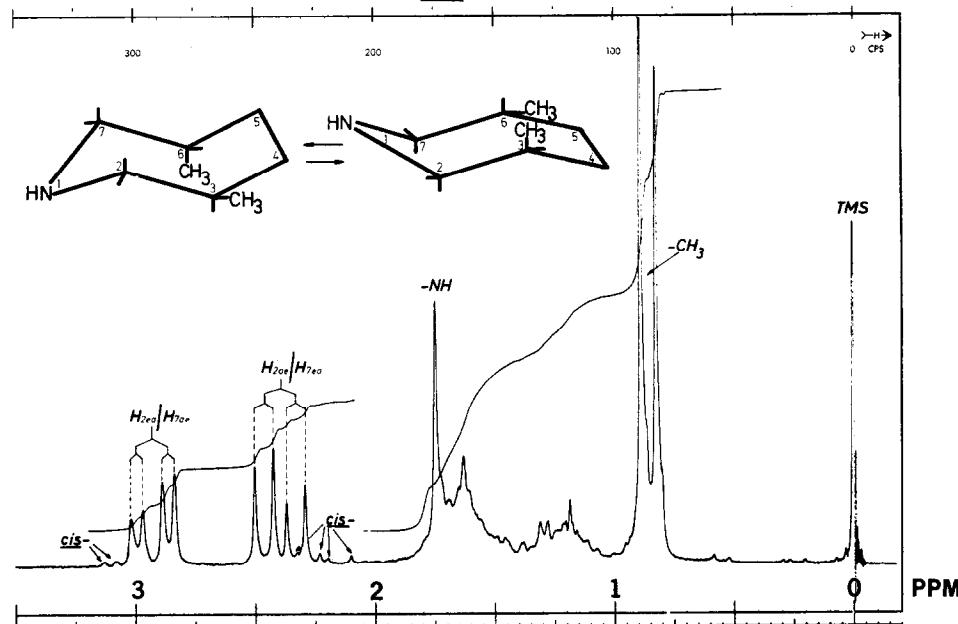
Abb. 1: 100 MHz-Spektrum von *cis*-3,6-Dimethylperhydroazepin (IIIa)Abb. 2: 100 MHz-Spektrum von *trans*-3,6-Dimethylperhydroazepin (IIIb)

Tabelle 1 : NMR-Parameter von III a und III b (Solvans : CDCl_3 ; $T = 35^\circ\text{C}$)

- Chemische Verschiebungen (ppm) -	
III a	$\text{H}_{2e}/\text{H}_{7e} = 3,05$; $\text{H}_{2a}/\text{H}_{7a} = 2,21$; $\text{CH}_3 = 0,83$ restliche Protonen im Bereich von 1,0 bis 2,0
III b	$\text{H}_{2ea}/\text{H}_{7ae} = 2,92$; $\text{H}_{2ae}/\text{H}_{7ea} = 2,39$; $\text{CH}_3 = 0,86$ restliche Protonen im Bereich von 1,0 bis 1,9
- Kopplungskonstanten (Hz) -	
III a	$J_{\text{CH}_3-\text{H}_{3a}} = J_{\text{CH}_3-\text{H}_{6a}} = 6,5$ $J^{\text{gem}} = J_{\text{H}_{2a}-\text{H}_{2e}} = J_{\text{H}_{7a}-\text{H}_{7e}} = 13,0$ $J^{\text{vic}} = J_{\text{H}_{2e}-\text{H}_{3a}} = J_{\text{H}_{7e}-\text{H}_{6a}} = 4,7$ $J^{\text{vic}} = J_{\text{H}_{2a}-\text{H}_{3a}} = J_{\text{H}_{7a}-\text{H}_{6a}} = 9,5$
(außerdem long-range-Kopplungen < 1 Hz im Sinne eines "W"-Mechanismus zwischen H_{2e} und H_{4e} bzw. zwischen H_{7e} und H_{5e})	
III b	$J_{\text{CH}_3-\text{H}_3} = J_{\text{CH}_3-\text{H}_6} = 6,5$ $J^{\text{gem}} = J_{\text{H}_{2e}-\text{H}_{2a}} = J_{\text{H}_{7a}-\text{H}_{7e}} = 13,0$ $J^{\text{vic}} = J_{\text{H}_{2ae}-\text{H}_{3ae}} = J_{\text{H}_{7ea}-\text{H}_{6ea}} = 1/2 (J_{aa} + J_{ee}) = 7,5$ $J^{\text{vic}} = J_{\text{H}_{2ea}-\text{H}_{3ae}} = J_{\text{H}_{7ae}-\text{H}_{6ea}} = 1/2 (J_{ea} + J_{ae}) = 5,0$

L i t e r a t u r

¹ Zur Methode vgl. D.R.P. 738 448 (1943), I.G. Farbenindustrie AG, Frankfurt am Main, Erf. : H.Raab.

² H.Feltkamp, W.Naegele u. D.Wendisch, Organic Magnetic Resonance 1, 11 (1969).

³ D.Wendisch, W.Naegele u. H.Feltkamp, Organic Magnetic Resonance, in Vorbereitung.

⁴ Ueber die konfigurativen und speziell konformativen Verhältnisse in Perhydroazepinen wird an anderer Stelle von E. Niemers u. D. Wendisch berichtet.

Den Herren Drs. Feltkamp und Hulpke sei für die Durchführung der Trennoperationen gedankt.