

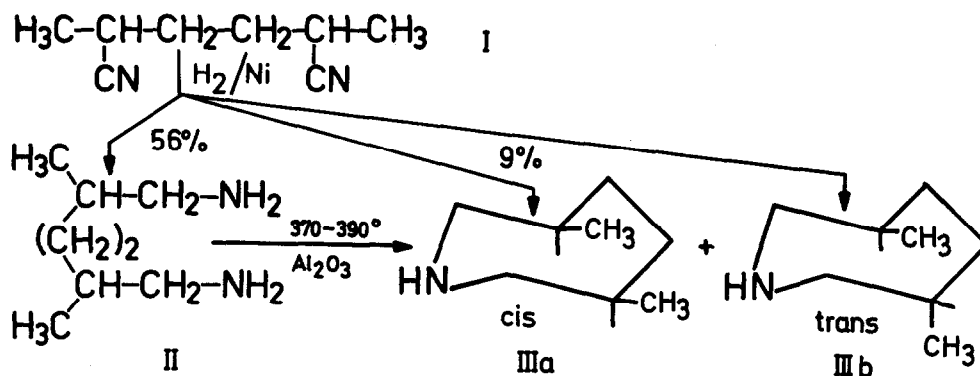
SYNTHESE UND NMR-SPEKTREN VON CIS- UND TRANS-3,6-DIMETHYLPERHYDROAZEPIN

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.

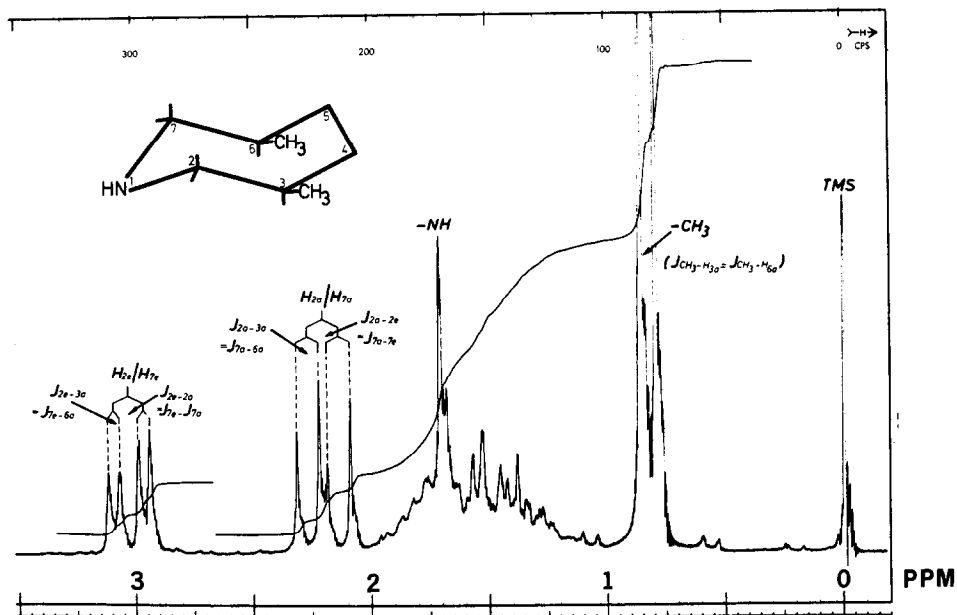
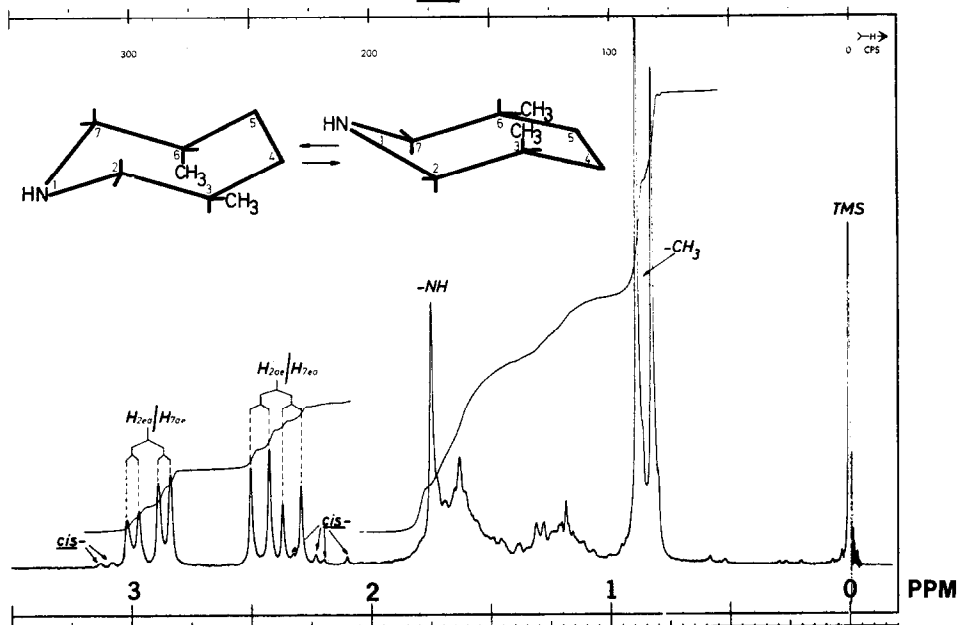
Abb.1: 100 MHz-Spektrum von cis-3,6-Dimethylperhydroazepin (IIIa)Abb.2: 100 MHz-Spektrum von trans-3,6-Dimethylperhydroazepin (IIIb)

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

- Chemische Verschiebungen (ppm) -	
III a	$H_{2e}/H_{7e} = 3,05$; $H_{2a}/H_{7a} = 2,21$; $\text{CH}_3 = 0,83$ restliche Protonen im Bereich von 1,0 bis 2,0
III b	$H_{2ea}/H_{7ae} = 2,92$; $H_{2ae}/H_{7ea} = 2,39$; $\text{CH}_3 = 0,86$ 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.Naegle u. D.Wendisch, Organic Magnetic Resonance **1**, 11 (1969).
 - ³ D.Wendisch, W.Naegle 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.