

Eine neue Synthese *N*-alkylierter 3,3-Dialkylpiperidine

Hans Feichtinger*, Wolfgang Payer und Boy Cornils

Ruhrchemie Aktiengesellschaft,
Postfach 130135, D-4200 Oberhausen-Holteln

Eingegangen am 17. August 1977

In 1- und 4-Stellung geeignet substituierte 2-Aza-1,3-butadiene (z. B. **5**) reagieren mit Acrylnitril nicht nach Diels-Alder, sondern führen in einer Michael-Addition zu 5-(1-Alkenylimino)-4,4-dialkylpentannitrilen (z. B. **8**), die sich durch hydrierende Cyclisierung in 1,3,3-Trialkylpiperidine (**9**) umwandeln lassen. Die gleichen Piperidine sind auch durch Cyclisierung der Azomethine **4** von 4,4-Dialkyl-4-formylbutannitrilen zugänglich.

A New Synthesis of *N*-Alkylated 3,3-Dialkylpiperidines

In 1- and 4-position suitably substituted 2-aza-1,3-butadienes (e. g. **5**) do not react with acrylonitrile according to a Diels-Alder reaction but in a Michael addition to give 5-(1-alkenylimino)-4,4-dialkylpentanenitriles (e. g. **8**), which can be transformed into 1,3,3-trialkylpiperidines (**9**) by hydrogenating cyclization. The same piperidines are also obtained by cyclization of the azomethines **4** of 4,4-dialkyl-4-formylbutanenitriles.

Substituierte Piperidine sind wertvolle Zwischenprodukte und wirksame Bestandteile vieler Arzneimittel oder Agrikulturchemikalien. Dies gilt auch für 3,3-Dimethylpiperidin (**2**) und dessen Derivate – beispielsweise das 5,5-Dimethyl-2-piperidon (**3**) –, die bisher durch Cyclisierung von 4-Formyl-4-methylpentannitril¹⁻³⁾ (**1**), dessen Azomethin **4**⁴⁾ oder entsprechend substituiertes Glutaraldehyde⁵⁻⁸⁾ hergestellt wurden.

Ausgangsprodukt ist in jedem Fall das durch Cyanethylierung von Isobutyraldehyd – und damit ausgehend von preiswerten Großchemikalien – zugängliche 4-Formyl-4-methylpentannitril (**1**)⁹⁻¹³⁾.

¹⁾ R. C. Schreyer, J. Am. Chem. Soc. **74**, 3194 (1952).

²⁾ Institut Francais du Petrole des Carburants et Lubrifiants (Erf. J. C. Mileo, B. Sillion und G. de Gaudemaris), Franz. Pat. 1 527 707, 1 527 755 und 1 527 736 (7. Juni 1968) [Chem. Abstr. **71**, 91 327s, 91 328t, 91 329u (1969)]. J. C. Mileo, B. Sillion und G. de Gaudemaris, C. R. Acad. Sci., Ser. C **268**, 1949 (1969).

³⁾ ICI Ltd. (Erf. P. Bellingham und F. Dean), Brit. Pat. 1 307 063 (14. Mai 1969) [Chem. Abstr. **78**, 136098f (1973)].

⁴⁾ Stamicarbon N. V. (Erf. S. H. Groen, J. J. M. Deumens und P. A. M. J. Stijfs), D. O. S. 2 111 765 (30. Sept. 1971) [Chem. Abstr. **76**, 14353y (1972)].

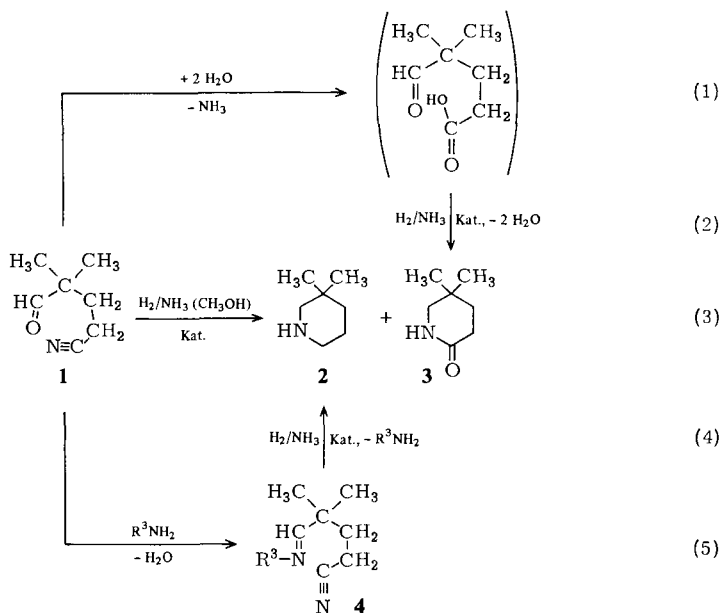
⁵⁾ Rohm & Haas Corp. (Erf. H. A. Bruson und W. D. Niederhauser), US-Pat. 2 505 459 (25. April 1950) [Chem. Abstr. **44**, 6889i (1950)].

⁶⁾ D. Koch und P. Karrer, Helv. Chim. Acta **37**, 397 (1954).

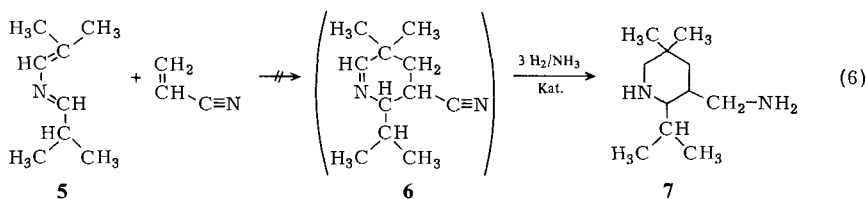
⁷⁾ Union Carbide and Carbon Corp., Belg. Pat. 551 802 (1955).

⁸⁾ ICI Ltd. (Erf. D. M. Tomkinson und G. H. Lang), Brit. Pat. 1 240 151 (21. Juli 1971) [Chem. Abstr. **75**, 118240e (1971)].

⁹⁾ I. G. Farbenindustrie A. G., Franz. Pat. 886 846 (26. Okt. 1943) [Chem. Zentralbl. **1944**/I, 1430].



Piperidine mit funktionellen Gruppen sind dagegen beispielsweise durch Dien-Synthese, ausgehend von 2-Azabutadienen und den Dienophilen Maleinsäureanhydrid¹⁴⁾ oder Acrylnitril¹⁵⁾, zugänglich. Im Sinne dieser Reaktionen war bei der Umsetzung des aus Isobutyraldehyd und NH₃ zugänglichen 2,6-Dimethyl-4-aza-2,4-heptadiens (5)¹⁶⁻¹⁸⁾ mit Acrylnitril das 3-Cyan-2-isopropyl-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (6) zu erwarten, dessen aminierende Hydrierung beispielsweise zu 3-Aminomethyl-2-isopropyl-5,5-dimethylpiperidin (7) führen sollte.



¹⁰⁾ H. A. Bruson und T. W. Riener, J. Am. Chem. Soc. **64**, 2850 (1942), und **66**, 56 (1944); *The Resinous Products & Chemical Co.* (Erf. H. A. Bruson und T. W. Riener), US-Pat. 2353687 (18. Juli 1944) [Chem. Abstr. **38**, 6432^o (1944)].

¹¹⁾ E. I. DuPont de Nemours & Co. (Erf. J. F. Walker), US-Pat. 2409086 (8. Okt. 1946) [Chem. Abstr. **41**, 1235d (1947)].

¹²⁾ S. Julia, A. Roualt, M. Julia, H. Linares und J. C. Blondel, Bull. Soc. Chim. Fr. **1959**, 1833; **1962**, 1952.

¹³⁾ Farbenfabriken Bayer A. G. (Erf. H. Gerber und R. Stroh), D. A. S. 1136321 (7. April 1961), Belg. Pat. 616026 (30. April 1962) [Chem. Abstr. **58**, 1357h (1963)].

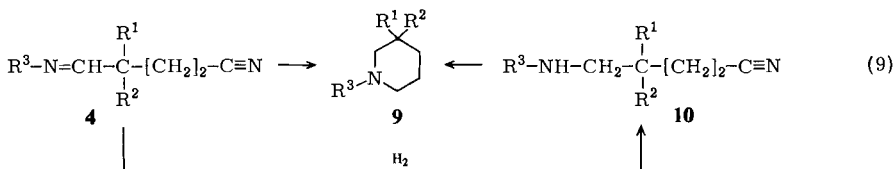
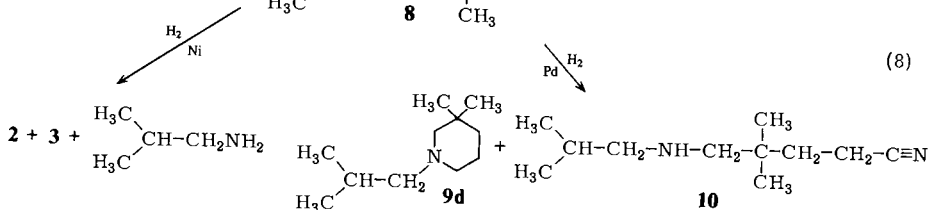
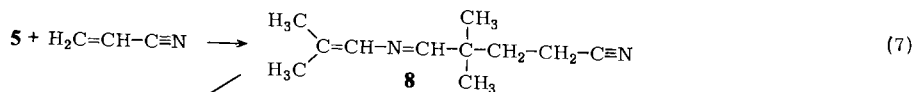
¹⁴⁾ G. Ya. Kondrat'eva und Yu. S. Dol'skaya, Zh. Org. Khim. **6**, 2200 (1970) [Chem. Abstr. **74**, 42257x (1971)].

¹⁵⁾ B. A. Kazanskii, G. Ya. Kondrat'eva und Yu. S. Dol'skaya, Zh. Org. Khim. **6**, 2203 (1970) [Chem. Abstr. **74**, 42256w (1971)].

¹⁶⁾ BASF A. G. (Erf. K. Rauch), D. A. S. 1049853 (5. Febr. 1959) [Chem. Abstr. **55**, 2483i (1961)].

¹⁷⁾ R. H. Hasek, E. U. Elam und J. C. Martin, J. Org. Chem. **26**, 1822 (1961).

¹⁸⁾ B. Bogdanović und S. Konstantinović, Liebigs Ann. Chem. **738**, 204 (1970).



	R ¹	R ²	R ³	Anm.
4, 9a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1)
b	CH ₃	CH ₃	-[CH ₂] ₂ -CH ₃	1)
c	CH ₃	CH ₃	-[CH ₂] ₃ -CH ₃	1)
d	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	1)
e	CH ₃	CH ₃	-[CH ₂] ₂ -CH(CH ₃) ₂	1)
f	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-[CH ₂] ₃ -CH ₃	1)
g	CH ₃	CH ₃	-[CH ₂] ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃	1)
h	CH ₃	CH ₃	n-C ₁₆ H ₃₇	1)
i	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	2)
j	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-[CH ₂] ₂ -CH ₃	2)
k	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-[CH ₂] ₃ -CH ₃	2)
l	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	2)
m	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-[CH ₂] ₂ -CH(CH ₃) ₂	2)
n	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-[CH ₂] ₃ -CH ₃	2)
o	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-[CH ₂] ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃	2)
p	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	CH ₃	3)
q	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	-[CH ₂] ₂ -CH ₃	3)
r	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	3)
s	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	-[CH ₂] ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃	3)
4 t	C ₂ H ₅	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₃	4)
u	C ₂ H ₅	CH=CHCH ₂ CH ₃	-[CH ₂] ₂ -CH ₃	4)
v	C ₂ H ₅	CH=CHCH ₂ CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	4)
w	C ₂ H ₅	CH=CHCH ₂ CH ₃	-[CH ₂] ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃	4)

Anm.: Partner der Cyanethylierung: 1) Isobutyraldehyd. 2) 2-Ethylbutanal. 3) 2-Ethylhexanal.
4) 2-Ethyl-3-hexenal.

Die Identifizierung der Reaktionsprodukte zeigt jedoch, daß nicht das erwartete Tetrahydropyridin **6**, sondern dessen offenkettiges Isomeres 4,4-Dimethyl-5-(2-methyl-1-propenylimino)pentannitril (**8**) der gleichen Summenformel $C_{11}H_{18}N_2$ gebildet wird. Ein neuer Zugang zu Derivaten des 3,3-Dimethylpiperidins eröffnet sich durch die Hydrierung von **8**, die je nach Bedingungen und Katalysator zu einem Gemisch aus **2**, **3** und Isobutylamin oder zu 1-Isobutyl-3,3-dimethylpiperidin (**9d**) in Mischung mit 5-Isobutylamino-4,4-dimethylpentannitril (**10**) führt.

Mit der Darstellung von **5** aus Isobutyraldehyd und Ammoniak basiert auch dieser neue Zugang zu 3,3-Dimethylpiperidinen auf leicht zugänglichen Großchemikalien.

9d ist darüber hinaus durch Cyclisierung von **10** oder – unter geeigneten Bedingungen auch entgegen früheren Angaben⁴⁾ – durch Cyclisierung des Azomethins **4d** des 4-Formyl-4-methylpentannitrils (**1**) zugänglich.

Durch Ersatz des Isobutyraldehyds als Reaktionspartner der Cyanethylierung und durch Variation des Restes R^3 des Aminteils des Azomethins **4** ist die Umsetzung entsprechend Gleichung (9) allgemein zur Synthese von 1,3,3-Trialkylpiperidinen anwendbar.

Versuchsergebnisse und deren Deutung

Herstellung des 2-Azabutadiens **5**

2,6-Dimethyl-4-aza-2,4-heptadien (**5**) kann nach *Rauch*¹⁶⁾ durch Überleiten von Isobutyraldehyd und NH_3 über ein ca. 300°C heißes Festbett eines Zn/Cr-Trägerkatalysators erhalten werden. Nach *Bogdanović*¹⁸⁾ fällt es als Nebenprodukt bei der Umsetzung von Diisobutylaluminium-isobutylidenamid mit NH_3 an. Als vorteilhaftere Labormethode erweist sich die Vorschrift von *Hasek, Elam und Martin*¹⁷⁾, nach der durch Reaktion von Isobutyraldehyd mit wäßrigem NH_3 zunächst das „Hydramid“ *N,N'*-Diisobutyliden-2-methyl-1,1-propandiamin erhalten wird, das sich bei der anschließenden langsamen Destillation unter NH_3 -Entbindung zu **5** umsetzt.

Umsetzung des 2-Azabutadiens **5** mit Acrylnitril

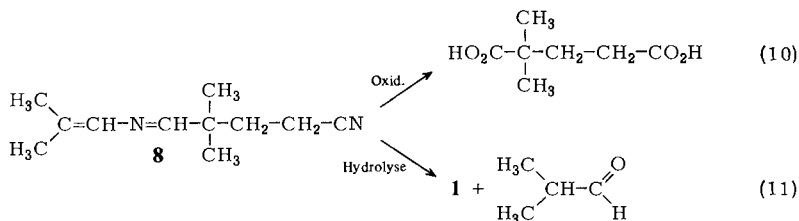
Die von russischen Autoren beschriebene Umsetzung von Azadienen mit ungesättigten Verbindungen nach Diels-Alder^{14, 15)} – beispielsweise mit Acrylnitril¹⁵⁾ – verläuft unter extremen Reaktionsbedingungen (z. B. bei 400°C an Katalysatorschüttungen aus K_2O/Al_2O_3) zwar glatt zu den erwarteten Tetrahydropyridinen, die jedoch in situ durch Dehydrierung/Abspaltung von HCN (und damit unter Verlust des CN-Substituenten) in substituierte Pyridine umgewandelt werden. Die Tetrahydropyridin-Zwischenstufe kann nicht gefaßt werden.

Überraschend ist deshalb, daß **5** mit Acrylnitril bei 150–200°C in einfacher Weise und in hohen Ausbeuten zu einem einheitlichen Produkt **8** reagiert: offensichtlich eine Michael-Addition analog den von *Krimm*¹⁹⁾ beschriebenen Umsetzungen *N*-substituierter Aldimine oder Ketimine. Die Konstitution von **8** läßt sich – neben der NMR-Deutung – durch den oxidativen Abbau zu 2,2-Dimethylglutarsäure [Gl. (10)] oder die Hydrolyse zu **1** und Isobutyraldehyd sichern [Gl. (11)].

Bei der Hydrolyse wird aus dem Aldehydteil des Addukts offensichtlich **1** gebildet und der Iminteil als 2-Methyl-1-propenylamin-hydrochlorid abgespalten. Dieses bildet nach Enamin-Aldimin-Umlagerung Isobutylidenamin-hydrochlorid, das in wäßrig-saurem Medium nach Lit.²⁰⁾ zu Isobutyraldehyd und NH_4Cl hydrolysiert wird.

¹⁹⁾ *Bayer A. G.* (Erf. *H. Krimm*), US-Pat. 2768962 (30. Okt. 1956) [Chem. Abstr. **51**, 6684c (1957)].

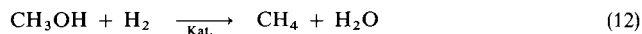
²⁰⁾ *D. M. Clark, F. Timothy, J. O'Leary und J. V. Karabinos*, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5587 (1952).



Katalytische Hydrierung von **8**

Bei der Hydrierung von **8** an Nickelkatalysatoren, in methanolischer Lösung und in Gegenwart von NH_3 – den typischen Bedingungen der aminierenden Hydrierung von Aldehyden – wird **8** unter gleichzeitiger Bildung von Isobutylamin als Nebenprodukt in ein Gemisch aus 3,3-Dimethylpiperidin (**2**) und 5,5-Dimethyl-2-piperidon (**3**) umgewandelt. Als besonders geeignete Reaktionsbedingungen erwiesen sich Hydriertemperaturen von 140°C und H_2/NH_3 -Gesamtdrucke von 200 bar. Nach Abtrennen des Methanols lassen sich **2** und Isobutylamin destillativ leicht abtrennen; aus dem Destillationsrückstand kristallisiert **3** aus. Auf 1 mol **2** oder **3** wird jeweils 1 mol Isobutylamin gebildet.

Bei dieser Umsetzung dient als Sauerstoffdonator für die Bildung des Piperidons **3** das unter den Reaktionsbedingungen aus dem Lösungsmittel Methanol nach Gl. (12) nachweislich gebildete Wasser, dessen Anfall über den Methangehalt der Abgase leicht zu kontrollieren ist. In Übereinstimmung damit läßt sich die Ausbeute an 3,3-Dimethylpiperidin (**2**) dadurch erhöhen, daß sauerstoff-freie Lösungsmittel eingesetzt werden oder daß ohne Lösungsmittel gearbeitet wird.



2 und **3** sind mit den nach *Bellingham* und *Dean*³⁾ aus **1** unter ähnlichen Bedingungen erhaltenen Verbindungen 3,3-Dimethylpiperidin und 5,5-Dimethyl-2-piperidon [Gl. (3)] identisch. Auch die nach *Dunlop*²¹⁾ synthetisierten 1-Benzoyl-3,3-dimethylpiperidine aus den nach beiden Wegen erhaltenen 3,3-Dimethylpiperidinen waren identisch.

Während mit Ni-Katalysatoren eine Spaltung von **8** eintritt, bleibt bei der hydrierenden Cyclisierung an heterogenen Palladiumkatalysatoren zwar nicht das Grundmolekül in seiner Konstitution, wohl jedoch die Anzahl der C-Atome erhalten. Gebildet werden 1-Isobutyl-3,3-dimethylpiperidin (**9d**) und – als Nebenprodukt – 5-Isobutylamino-4,4-dimethylpentannitril (**10**). **10** stellt ein Zwischenprodukt der Reaktion dar; es läßt sich unter den gleichen Hydrierbedingungen mit guten Ausbeuten zu **9d** cyclisieren [vgl. Gl. (8) und (9)].

Die Konstitution von **10** ließ sich durch Hydrierung des Azomethins **4d** (aus **1** und Isobutylamin) mit NaBH_4 oder unter milden Hydrierbedingungen ($80^\circ\text{C}/20$ bar) in Gegenwart eines Pd/C-Katalysators sichern.

Die Konstitution von **9d** wird durch *N*-Alkylierung von **2** mit Isobutylbromid bewiesen.

²¹⁾ J. G. M. Dunlop, J. Chem. Soc. **107**, 1712 (1915).

Cyclisierung von Azomethinen 4a–h des 4-Formyl-4-methylpentannitrils (1) zu 1-Alkyl-3,3-dimethylpiperiden 9

Wird das aus 1 durch Umsetzung mit Isobutylamin zugängliche Azomethin 4d in Abwesenheit eines Lösungsmittels mit Pd-Katalysatoren bei 140°C und einem H₂-Druck von 200 bar hydriert, so läßt sich unter Beibehaltung der C-Zahl der Ausgangsverbindung – jedoch unter Ringbildung – in guter Ausbeute das 1-Isobutyl-3,3-dimethylpiperidin (9d) erhalten²²⁾. Dieses Ergebnis ist umso überraschender, als N-substituierte 5-Imino-4,4-dimethylpentannitrile nach Groen et al.⁴⁾ bei der Hydrierung in Gegenwart von Methanol und NH₃ zu 2 cyclisieren und der N-Substituent abgespalten wird.

Ein neuer Zugang zu 1,3,3-Trialkylpiperidinen durch Cyclisierung von Azomethinen 4i–w des 4,4-Dialkyl-4-formylbutannitrils

Die beschriebene Cyclisierung der Azomethine des 4-Formyl-4-methylpentannitrils läßt sich durch Variation des Restes R³ des Aminteils der Azomethine und durch Ersatz des Isobutyraldehyds als Reaktionspartner der Cyanethylierung ganz allgemein zur Synthese von 1,3,3-Trialkylpiperidinen nützen. Untersucht wurden bisher die in Gl. (9) zusammengestellten Möglichkeiten.

Unabhängig vom Charakter der Ringschlußreaktion wird dabei eine im Rest R¹ bzw. R² befindliche Doppelbindung – wie sie z. B. durch Ersatz des Cyanethylierungspartners 2-Ethylhexanal durch 2-Ethyl-3-hexenal eingeführt werden kann – gleichzeitig hydriert, so daß gleiche 1,3,3-Trialkylpiperidine gebildet werden.

Damit steht eine einfache, von preiswerten und leicht zugänglichen Chemikalien ausgehende Synthese dieser Verbindungen zur Verfügung.

Dank sei an dieser Stelle Herrn H. Hobert für unermüdliche Hilfe bei den präparativen Arbeiten gesagt. Herrn Dr. K. Steinbeck, RWTH Aachen, danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

4-Formyl-4-methylpentannitril (1): Zur kontinuierlichen Herstellung²³⁾ von 1 werden in einen mit einem schnellaufenden Rührer ausgerüsteten 250-ml-Rührkolben mittels zweier Dosierpumpen 270 ml/h eines äquimolaren Gemisches aus Acrylnitril und frisch destilliertem Isobutyraldehyd gepumpt. Das Reaktionsgefäß ist auf 50°C thermostatisiert. Mit einer dritten Dosierpumpe werden als Katalysator stündlich 4.0 ml einer 42.5-proz. Kalilauge hinzugefügt. Es bildet sich ein mikroheterogenes Reaktionsgemisch, das anschließend zur Vervollständigung der Reaktion eine ebenfalls auf 50°C thermostatisierte Strömungsrohrschlange von 5.5 m Länge und 200 ml Volumen durchströmt. Erhalten werden Reaktionsprodukte mit durchschnittlich 70–75% 1 (nach GLC); durch einfache Vakuumdestillation läßt sich daraus leicht >98-proz. 1 erhalten.

4,4-Dimethyl-5-(2-methyl-1-propenylimino)pentannitril (8): 199 g Acrylnitril (3.75 mol) und 313 g (2.5 mol) 2,6-Dimethyl-4-aza-2,4-heptadien (5), hergestellt nach Lit.¹⁷⁾, werden in einem Glasdruckgefäß 3 h auf 200°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird eine klare, dunkle Flüssigkeit erhalten, die nach Vakuumdestillation 363 g (81%) 8 als Hauptfraktion ergibt. Sdp. 85°C/0.5 Torr, $n_D^{20} = 1.4826$.

²²⁾ H. Feichtinger, W. Payer und B. Cornils, DT-Patentanmeldung P 2 700 939.8 (1977).

²³⁾ B. Cornils, H. Feichtinger, W. Nöllen und W. Payer, D. A. S. 2 619 580 (1976).

IR (Flüssigfilm-Methode/Perkin-Elmer 521): $\nu_{C=N}$ 1645, $\nu_{C\equiv N}$ 2260–2200 cm^{-1} . – 60-MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.05 (s; 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 1.74 (s; 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$), 1.85 (t; 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2.3 (t; 2H, CH_2CN), 6.37 (s; Allylkopplung; 1H, $=\text{CH}-\text{N}$), 7.32 (s; 1H, $\text{N}=\text{CH}-$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (178.3) Ber. C 74.11 H 10.18 N 15.71 Gef. C 74.12 H 10.13 N 15.66

Oxidativer Abbau von 8 zu 2,2-Dimethylglutarsäure: 89.2 g (0.50 mol) **8** werden bei 75–80°C innerhalb von 5 h langsam in 444 g 65proz. Salpetersäure, in der 0.2 g Cu-Pulver gelöst waren, eingetropft. Nach 3stdg. Nachreaktion bei 80°C wird das Oxidat mit 300 ml CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und dann im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Erhalten werden 72.7 g rohe, nach Umkristallisation 66.0 g (82%) reine 2,2-Dimethylglutarsäure. Schmp. 82–83°C, keine Schmp.-Depression mit authent. Material.

Hydrolyse von 8 zu 1 und Isobutyraldehyd: 50.0 g (0.28 mol) **8** werden mit 250 ml 10proz., wäßriger Salzsäure 1 h bei Raumtemp. geschüttelt. **8** löst sich dabei unter Abscheidung einer organischen Phase vollständig auf. Das Reaktionsgemisch wird mehrmals mit Ether extrahiert, der Etherextrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend fraktioniert. Erhalten werden 15.3 g (75%) Isobutyraldehyd, Sdp. 58–60°C, 33.5 g (96%) **1**, Sdp. 120–122°C/20 Torr.

Nach Eindampfen der wäßrigen Phase bleiben 16.5 g eines salzartigen Rückstandes zurück, dessen Elementaranalyse einer Mischung von 84.7% NH_4Cl und 15.3% 2-Methyl-1-propenylamin- bzw. Isobutylidenamin-hydrochlorid entspricht:

Ber. C 6.81 H 7.78 Cl 61.19 N 24.17

Gef. C 6.81 H 7.81 Cl 61.06 N 24.31

Das Salzgemisch läßt sich durch CHCl_3 -Extraktion trennen: erhalten werden 14.1 g (93%) NH_4Cl und 1.9 g (7%) 2-Methyl-1-propenylamin- bzw. Isobutylidenamin-hydrochlorid. Das Hydrochlorid ist in Wasser löslich, wobei eine kleine Menge eines gelben Öles gebildet wird, das mit A-Kohle entfernt werden kann. Die dann klare Lösung gibt mit Bradys Lösung nach Lit.²⁰⁾ das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Isobutyraldehyds, Schmp. 179–180°C (Lit. 182°C).

3,3-Dimethylpiperidin (2) und 5,5-Dimethyl-2-piperidin (3): In einem 1-l-Stahlautoklaven wird eine Mischung aus 100 g (0.56 mol) **8** und 100 g Methanol in Gegenwart eines handelsüblichen Nickel-Trägerkatalysators (Typ Ni 55/5 stab. der Ruhrchemie AG) und 50 g flüssigen Ammoniaks vorgelegt. Durch Aufdrücken von Wasserstoff wird ein Druck von 120 bar eingestellt und durch Aufheizen auf 140°C die Umsetzung in Gang gebracht. Bei 140°C/120 bar ist die H_2 -Aufnahme nach 3.5 h beendet. Nach dem Abkühlen und Entspannen des Druckgefäßes wird vom Katalysator abfiltriert und mehrmals mit heißem Methanol nachgespült. Das Filtrat wird bei Normaldruck zunächst bis zu einer Kopftemperatur von 77°C fraktioniert, wobei ein Gemisch aus CH_3OH und 36.4 g (89%) Isobutylamin erhalten wird. Danach gehen bei 138–140°C/760 Torr 24.6 g (39%) **2** über, n_D^{20} = 1.4478. (Das *N*-Benzoylderivat von **2** – hergestellt durch Umsetzung äquimolarer Mengen von **2** und Benzoylchlorid in Benzol – weist einen Schmp. von 70–71°C auf. Mit dem *N*-Benzoylderivat von **2** nach Lit.³⁾ ergibt sich keine Schmelzpunkts-Depression.)

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}$ (113.2) Ber. C 74.27 H 13.36 N 12.37 Gef. C 74.15 H 13.24 N 12.57

Es verbleiben 35.9 g eines nach dem Abkühlen sofort kristallisierenden Rückstandes. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol werden daraus 23.7 g (33%) **3** vom Schmp. 124.5–125°C gewonnen. Die Verbindung zeigte keine Schmp.-Depression mit **3** nach Lit.³⁾

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ (127.2) Ber. C 66.10 H 10.30 N 11.01 Gef. C 66.29 H 10.29 N 10.88

Zum Nachweis der H_2O -Bildung aus Methanol unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen wurden in einem 1-l-Stahlautoklaven 100 g (3.12 mol) absol. CH_3OH in Gegenwart des RCH-Nickelkatalysators 55/5 stab. unter einem H_2 -Druck von 200 bar auf 140°C erhitzt. Nach 3 h wurde der Autoklav abgekühlt; das vom Katalysator abfiltrierte CH_3OH enthielt 3.0 Gew.-%

H₂O (nach Karl Fischer), entsprechend einer „Ausbeute“ von 5.3%. Im Entspannungsgas wurden 1.6 Vol.-% (0.14 mol, 4.5%) CH₄ nachgewiesen.

3,3-Dimethylpiperidin (2) ohne Zwangsanfall von 3: In einem 1-l-Stahlautoklaven werden 200 g (1.12 mol) **8** in Gegenwart von 20 g des obengenannten Ni-Katalysators 55/5 stab. und von 100 g flüssigem Ammoniak unter einem NH₃/H₂-Gesamtdruck von 200 bar bei 140°C in *Abwesenheit* von CH₃OH hydriert. Die H₂-Aufnahme ist nach 1 h beendet. Nach Abtrennung des Katalysators und nach Normaldruck-Fraktionierung werden 64.4 g (79%) Isobutylamin, Sdp. 67–68°C, $n_D^{20} = 1.3977$, und 95.8 g (75%) **2**, Sdp. 138–140°C, $n_D^{20} = 1.4479$, erhalten.

1-Isobutyl-3,3-dimethylpiperidin (9d) und 5-Isobutylamino-4,4-dimethylpentannitril (10) durch Hydrierung von 8: In einem 1-l-Stahlautoklaven werden 100 g (0.56 mol) **8** in Gegenwart von 5 g eines handelsüblichen Palladium-Trägerkatalysators (Typ Pd 50/6 der Ruhrchemie AG) bei einem H₂-Druck von 200 bar und bei 140°C hydriert. Die H₂-Aufnahme ist nach etwa 1 h beendet. Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird vom Katalysator abfiltriert und mehrmals mit heißem Methanol gespült. Nach Abtreiben des Methanols und nach Vakuum-Fraktionierung werden zwei scharf unterschiedlich siedende, stickstoffhaltige Fraktionen erhalten, zunächst 33.2 g (35%) **9d**, Sdp. 40°C/2 Torr, $n_D^{20} = 1.4395$.

C₁₁H₂₃N (169.3) Ber. C 78.03 H 13.69 N 8.27 Gef. C 77.94 H 13.67 N 8.24
Amin-Titration in Eisessig: 8.25% tert. Stickstoff (ber. 8.27%).

Als zweite Fraktion fallen 58.0 g (57%) **10** an, Sdp. 80°C/0.5 Torr, $n_D^{20} = 1.4450$.

C₁₁H₂₂N₂ (182.3) Ber. C 72.47 H 12.16 N 15.37 Gef. C 72.89 H 11.92 N 15.18
Amin-Titration in Eisessig: 7.64% sek. Stickstoff (ber. 7.69%).

Synthese von 9d durch Cyclisierung von 10: 50.0 g (0.27 mol) **10** werden in einem 0.1-l-Autoklaven in Gegenwart von 25 g des obengenannten Pd-Katalysators 50/6 (5% Pd auf A-Kohle) bei einem H₂-Druck von 200 bar und bei 140°C hydriert. Die H₂-Aufnahme ist nach 2 h beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators und nach Fraktionierung i. Vak. werden 44.1 g (95%) **9d** erhalten, Sdp. 70°C/12 Torr, $n_D^{20} = 1.4400$.

Unabhängige Synthese von 9d: 11.3 g (0.10 mol) **2** werden mit 16.3 g (0.12 mol) Isobutylbromid in einem 100-ml-Rundkolben zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Isobutylbromid wird i. Vak. abgetrieben. Als Rückstand verbleibt das HBr-Salz von **9d**. Durch Versetzen mit 10proz. Natronlauge wird **9d** freigesetzt und anschließend ausgeethert. Nach Trocknen des Etherauszuges mit Na₂SO₄, Filtration, Eindampfen und Fraktionierung i. Vak. verbleiben 10.0 g (59%) **9d**, Sdp. 70°C/12 Torr, $n_D^{20} = 1.4400$.

5-Isobutylimino-4,4-dimethylpentannitril (4d): In einem 0.5-l-Rundkolben werden zu 125.1 g (1.0 mol) **1** unter lebhaftem Rühren bei 40°C innerhalb 1 h 80.0 g (1.1 mol) Isobutylamin getropft. Es scheiden sich 15 ml Wasser ab. Nach Abtrennen der Wasserphase wird i. Vak. fraktioniert. Es werden 147 g (81%) **4d** erhalten, Sdp. 60°C/0.1 Torr, $n_D^{20} = 1.4436$.

IR: $\nu_{C=N} = 1665$, $\nu_{C=N} = 2243$ cm⁻¹.

C₁₁H₂₀N₂ (180.3) Ber. C 73.28 H 11.18 N 15.54 Gef. C 73.42 H 11.10 N 15.23

10 durch Hydrierung von **4d** mit NaBH₄: In einem 250-ml-Dreihals-Druckkolben werden 5.0 g (0.13 mol) NaBH₄ in 20 ml Methanol bei 35°C vorgelegt. Eine Lösung von 27.0 g (0.15) **4d** in 30 ml Ether wird innerhalb 1 h langsam eingetropft. Dabei steigt die Temp. bis zum Sieden der Reaktionslösung an. Nach 3stdg. Nachreaktion wird mit 50 ml Wasser versetzt und nach weiterer Etherzugabe die Wasserphase abgetrennt. Der Etherextrakt wird mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Abdampfen des Ethers und anschließender Vakuumdestillation werden 20.2 g (74%) **10** erhalten, Sdp. 81°C/0.5 Torr, $n_D^{20} = 1.4456$.

Die Hydrierung von **4d** (100 g, 0.55 mol) kann auch mit Wasserstoff bei 20 bar/80°C im Autoklaven und in Gegenwart des Pd-Katalysators RCH 50/6 erfolgen. Nach Entspannen des Druckgefäßes und nach Filtration des Katalysators wird ein Filtrat erhalten, das nach GLC-Analyse 68% **10**, 10% **9d** und 15% der Ausgangsverbindung **4d** enthält.

Cyclisierung von 4d zu 9d: In einem 1-l-Autoklaven werden 100 g (0.55 mol) **4d** in Gegenwart von 5.0 g des obengenannten Pd-Katalysators RCH 50/6 bei einem H₂-Druck von 200 bar und bei 140°C hydriert. Die Reaktionszeit beträgt 3 h. Nach dem Abkühlen wird der Autoklaveneinhalt abfiltriert und das Filtrat i. Vak. destilliert. Als Hauptfraktion werden bei 40°C/2 Torr 90 g (96%) **9d** erhalten, $n_D^{20} = 1.4398$. Die Cyclisierung gelingt auch mit handelsüblichem Ni-Katalysator (RCH-Ni 55/5 bei 130°C/200 bar).

4,4-Dialkyl-4-formylbutannitrile (entspr. **1**): Die für die Synthese der Verbindungen **9i**–**s** eingesetzten 4,4-Dialkyl-4-formylbutannitrile (entspr. **1** mit R¹/R² = C₂H₅/C₂H₅ und C₂H₅/n-C₄H₉) werden durch Cyanethylierung von 2-Ethylbutanal bzw. 2-Ethylhexanal nach Lit.²³⁾ hergestellt. Zur Herstellung des 4-Ethyl-4-formyl-5-octennitrils wurde auf die Vorschrift von *Brunson* und *Riener*²⁴⁾ zurückgegriffen.

4,4-Dialkyl-5-(alkylimino)pentannitrile (4a–w) (Tab. 1): Darstellung analog der Vorschrift zur Herstellung von **4d**. Dazu werden unter lebhaftem Rühren bei 40°C innerhalb 1 h in 1.1 mol des umzusetzenden 4,4-Dialkyl-4-formylbutannitrils (entspr. **1**) jeweils 1.1 mol des gewünschten Amins (Methyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, Isopentyl-, 2-Ethylhexyl- oder 3,5,5-Trimethylhexylamin) eingetropft. Die sich abscheidende Wasserphase wird abgetrennt und die organische Phase i. Vak. fraktioniert.

Tab. 1. Dargestellte 4,4-Dialkyl-5-(alkylimino)pentannitrile **4**

Nr.	-nitril	Ausb. (%)	Sdp. (°C/Torr)	n_D^{20}	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
						C	H	N
4a	4,4-Dimethyl-5-(methylimino)-pentan-	88.3	104/19	1.4460	C ₈ H ₁₄ N ₂ (138.2)	Ber. 69.52 Gef. 69.43	10.21 10.10	20.27 20.33
b	4,4-Dimethyl-5-(propylimino)-pentan-	82.5	137/22	1.4452	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ (166.3)	Ber. 72.24 Gef. 72.26	10.91 11.06	16.85 16.73
c	5-Butylimino-4,4-dimethyl-pentan-	87.0	138/23	1.4467	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ (180.3)	Ber. 73.28 Gef. 73.06	11.18 11.13	15.54 15.35
d	5-Isobutylimino-4,4-dimethyl-pentan-	81.5	60/0.1	1.4437	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ (180.3)	Ber. 73.28 Gef. 73.42	11.18 11.10	15.54 15.23
e	5-Isopentylimino-4,4-dimethyl-pentan-	96.8	146/22	1.4469	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ (194.3)	Ber. 74.17 Gef. 74.20	11.41 11.41	14.42 14.27
f	5-(2-Ethylhexylimino)-4,4-dimethylpentan-	99.6	106/0.1	1.4525	C ₁₅ H ₂₈ N ₂ (236.4)	Ber. 76.21 Gef. 76.64	11.94 11.88	11.85 11.36
g	4,4-Dimethyl-5-(3,5,5-trimethylhexylimino)pentan-	87.5	104/0.1	1.4525	C ₁₆ H ₃₀ N ₂ (250.4)	Ber. 76.74 Gef. 76.68	12.08 11.91	11.19 11.31
h	4,4-Dimethyl-5-(octadecylimino)pentan-	100	—	—	C ₂₅ H ₄₈ N ₂ (376.7)	Ber. — Gef. —	—	—

²⁴⁾ H. A. *Brunson* und Th. W. *Riener*, J. Am. Chem. Soc. **66**, 56 (1944).

Tab. 1 (Fortsetzung)

Nr.	-nitril	Ausb. (%)	Sdp. (°C/Torr)	n_D^{20}	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
						C	H	N
i	4-Ethyl-4-(methyl- iminomethyl)- hexan-	75.7	85/0.1	1.4583	$C_{10}H_{18}N_2$ (166.3)	Ber. 72.24 Gef. 72.66	10.91 10.93	16.85 16.54
j	4-Ethyl-4-(propyl- iminomethyl)- hexan-	76.2	90/0.1	1.4568	$C_{12}H_{22}N_2$ (194.3)	Ber. 74.17 Gef. 74.13	11.41 11.34	14.42 14.30
k	4-Butylimino- methyl-4-ethyl- hexan-	86.3	98/0.1	1.4572	$C_{13}H_{24}N_2$ (208.4)	Ber. 74.94 Gef. 75.10	11.61 11.50	13.45 13.37
l	4-Ethyl-4-(isobutyl- iminomethyl)- hexan-	88.5	92/0.1	1.4558	$C_{13}H_{24}N_2$ (208.4)	Ber. 74.94 Gef. 75.11	11.61 11.48	13.45 13.71
m	4-Ethyl-4-(iso- pentylimino- methyl)hexan-	84.5	103/0.1	1.4572	$C_{14}H_{26}N_2$ (222.4)	Ber. 75.61 Gef. 75.86	11.79 11.74	12.60 12.46
n	4-Ethyl-4-(2-ethyl- hexylimino- methyl)hexan-	81.3	126/0.1	1.4618	$C_{17}H_{32}N_2$ (264.5)	Ber. 77.21 Gef. 77.30	12.20 12.18	10.95 10.45
o	4-Ethyl-4-(3,5,5- trimethylhexyl- iminomethyl)- hexan-	61.4	135/0.1	1.4609	$C_{18}H_{34}N_2$ (278.5)	Ber. 77.63 Gef. 77.74	12.31 12.32	10.06 9.91
p	4-Ethyl-4-(methyl- iminomethyl)- octan-	83.7	86/0.1	1.4694	$C_{12}H_{22}N_2$ (194.3)	Ber. 74.17 Gef. 74.77	11.41 10.91	14.42 14.30
q	4-Ethyl-4-(propyl- iminomethyl)- octan-	91.4	104/0.1	1.4569	$C_{14}H_{26}N_2$ (222.4)	Ber. 75.61 Gef. 75.50	11.74 11.56	12.60 12.71
r	4-Ethyl-4-(iso- butylimino- methyl)octan-	88.1	115/0.1	1.4579	$C_{15}H_{28}N_2$ (236.4)	Ber. 76.21 Gef. 76.13	11.98 11.87	11.85 11.70
s	4-Ethyl-4-(3,5,5- trimethylhexyl- iminomethyl)- octan-	49.0	157/0.1	1.4618	$C_{20}H_{38}N_2$ (306.5)	Ber. 78.36 Gef. 78.46	12.50 12.55	9.14 8.97
t	4-Ethyl-4-(methyl- iminomethyl)- 5-octen-	78.1	90/0.1	1.4678	$C_{12}H_{20}N_2$ (192.3)	Ber. 74.95 Gef. 74.86	10.48 10.54	14.57 14.32
u	4-Ethyl-4-(propyl- iminomethyl)- 5-octen-	77.3	105/0.1	1.4652	$C_{14}H_{24}N_2$ (220.4)	Ber. 76.31 Gef. 76.31	10.98 11.07	12.71 12.54
v	4-Ethyl-4-(isobutyl- iminomethyl)- 5-octen-	78.0	106/0.1	1.4601	$C_{15}H_{26}N_2$ (234.4)	Ber. 76.86 Gef. 76.76	11.18 11.30	11.93 11.79
w	4-Ethyl-4-(3,5,5- trimethylhexyl- iminomethyl)- 5-octen-	70.0	155/0.1	1.4643	$C_{20}H_{36}N_2$ (304.5)	Ber. 78.88 Gef. 78.76	11.92 11.83	9.20 9.05

Tab. 2. Dargestellte 1,3,3-Trialkylpiperidine 9

Nr.	-piperidin	Ausb. (%)	Sdp. (°C/Torr)	n_D^{20}	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
						C	H	N
9a	1,3,3-Trimethyl-	80.3	38/20	1.4387	C ₈ H ₁₇ N (127.2)	Ber. 75.52 Gef. 75.45	13.47 13.48	11.01 11.18
b	1-Propyl-3,3-dimethyl-	90.7	62–64/16	1.4417	C ₁₀ H ₂₁ N (155.3)	Ber. 77.35 Gef. 77.44	13.63 13.53	9.02 9.06
c	1-Butyl-3,3-dimethyl-	69.0	78–82/18	1.4450	C ₁₁ H ₂₃ N (169.3)	Ber. 78.03 Gef. 78.09	13.69 13.79	8.27 8.17
d	1-Isobutyl-3,3-dimethyl-	95.8	40/2	1.4398	C ₁₁ H ₂₃ N (169.3)	Ber. 78.03 Gef. 77.94	13.69 13.67	8.27 8.24
e	1-Isopentyl-3,3-dimethyl-	82.2	90–93/20	1.4454	C ₁₂ H ₂₅ N (183.3)	Ber. 78.61 Gef. 78.50	13.75 13.74	7.64 7.56
f	1-(2-Ethylhexyl)-3,3-dimethyl-	88.5	125–130/20	1.4514	C ₁₅ H ₃₁ N (225.4)	Ber. 79.92 Gef. 79.78	13.86 13.81	6.21 6.35
g	3,3-Dimethyl-1-(3,5,5-trimethylhexyl)-	88.0	75/0.1	1.4510	C ₁₆ H ₃₃ N (239.4)	Ber. 80.26 Gef. 80.39	13.89 13.76	5.85 5.88
h	3,3-Dimethyl-1-octadecyl-	77.8	170–185/0.2	1.4598	C ₂₅ H ₅₁ N (365.7)	Ber. — Gef. —	— —	— —
i	3,3-Diethyl-1-methyl-	75.9	34/0.1	1.4563	C ₁₀ H ₂₁ N (155.3)	Ber. 77.35 Gef. 77.39	13.63 13.62	9.02 8.94
j	3,3-Diethyl-1-propyl-	70.3	44/0.1	1.4575	C ₁₂ H ₂₅ N (183.3)	Ber. 78.61 Gef. 78.43	13.75 13.70	7.64 7.82
k	1-Butyl-3,3-diethyl-	85.4	56/0.1	1.4580	C ₁₃ H ₂₇ N (197.4)	Ber. 79.11 Gef. 79.06	13.79 13.81	7.10 7.16
l	3,3-Diethyl-1-isobutyl-	84.1	48–52/0.1	1.4554	C ₁₃ H ₂₇ N (197.4)	Ber. 79.11 Gef. 79.01	13.79 13.67	7.10 7.25
m	3,3-Diethyl-1-isopentyl-	89.4	70/0.1	1.4580	C ₁₄ H ₂₉ N (211.4)	Ber. 79.54 Gef. 79.49	13.83 13.90	6.63 6.60
n	3,3-Diethyl-1-(2-ethylhexyl)-	87.7	100/0.1	1.4615	C ₁₆ H ₃₃ N (239.4)	Ber. 80.26 Gef. 80.41	13.89 14.09	5.85 5.60
o	3,3-Diethyl-1-(3,5,5-trimethylhexyl)-	82.0	98/0.1	1.4609	C ₁₈ H ₃₇ N (267.5)	Ber. 80.82 Gef. 80.51	13.94 13.92	5.24 5.53
p	3-Butyl-3-ethyl-1-methyl-	91.1	60–69/0.1	1.4630	C ₁₂ H ₂₅ N (183.3)	Ber. 78.61 Gef. 78.40	13.75 13.64	7.64 7.34
q	3-Butyl-3-ethyl-1-propyl-	92.3	73–75/0.1	1.4590	C ₁₄ H ₂₉ N (211.4)	Ber. 79.54 Gef. 79.80	13.83 13.72	6.63 6.63
r	3-Butyl-3-ethyl-1-isobutyl-	82.4	128–131/0.4	1.4582	C ₁₅ H ₃₁ N (225.4)	Ber. 79.92 Gef. 79.94	13.86 13.95	6.21 6.21
s	3-Butyl-3-ethyl-1-(3,5,5-trimethylhexyl)-	93.2	109–114/0.1	1.4623	C ₂₀ H ₄₁ N (295.5)	Ber. 81.27 Gef. 81.21	13.98 13.98	4.76 4.78
p^{a)}		90.2	47–53/0.1	1.4630	C ₁₂ H ₂₅ N (183.3)	Ber. 78.61 Gef. 78.70	13.75 13.76	7.64 7.60
q^{b)}		86.9	87–91/0.1	1.4599	C ₁₄ H ₂₉ N (211.4)	Ber. 79.54 Gef. 79.46	13.83 13.63	6.63 6.71
r^{c)}		79.1	98–101/0.2	1.4590	C ₁₅ H ₃₁ N (225.4)	Ber. 79.92 Gef. 79.63	13.86 13.79	6.21 6.45
s^{d)}		91.6	107–112/0.1	1.4620	C ₂₀ H ₄₁ N (295.5)	Ber. 81.27 Gef. 81.43	13.98 14.17	4.76 4.52

a) Aus 4t. — b) Aus 4u. — c) Aus 4v. — d) Aus 4w.

1,3,3-Trialkylpiperidine (**9a**–**s**) (Tab. 2): Je 100 g der Verbindungen **4a**–**w** (s. Tab. 1) werden in einem 0.5-l-Autoklaven in Gegenwart von 5.0 g eines handelsüblichen, 5% Palladium auf einem Träger enthaltenden Katalysators (z. B. des Ruhrchemie-Katalysators Pd 50/6) bei einem H₂-Druck von 200 bar und 140°C hydriert. Die notwendige Hydrierzeit liegt bei 1–3.5 h. Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird vom Katalysator abfiltriert und mehrmals mit heißem Methanol gespült. Nach Abdestillieren des Methanols wird das gebildete 1,3,3-Trialkylpiperidin durch Vakuumfraktionierung als einheitlich übergehende Substanz abgetrennt.

[282/77]