

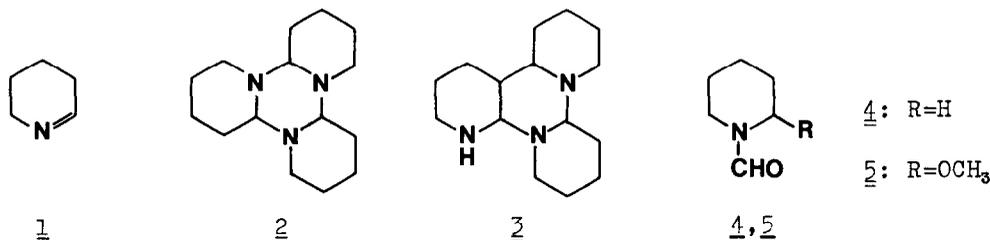
UEBER EINE GEFAHRLOSE SELEKTIVE SYNTHESE DER TRIMEREN DES Δ^1 -PIPERIDETINS

Klaus Warning^x und Michael Mitzlaff

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D 6230 Frankfurt (Main) 80

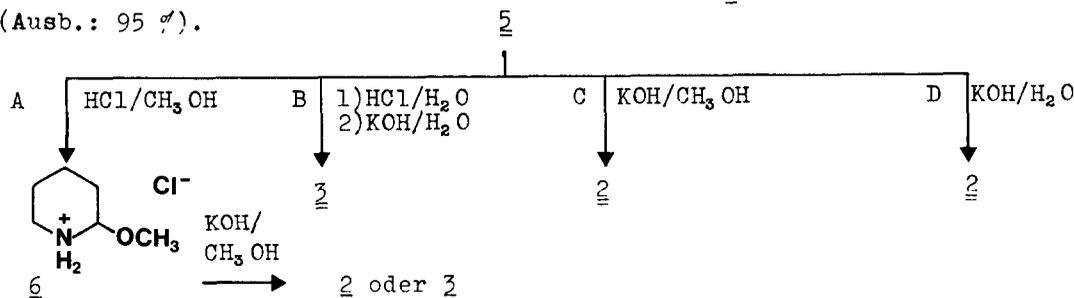
α -Tripiperideine and isotripiperideine are selectively synthesized by acidic or basic hydrolysis or alcoholysis of electrochemically prepared 1-formyl-2-methoxy-piperidine.

Δ^1 -Piperidein (2,3,4,5-Tetrahydropyridin) (1) ist in freier Form bei Raumtemperatur nicht stabil, sondern trimerisiert spontan zum α -Tripiperidein(2)¹⁾



Dieses Trimere isomerisiert in wässriger Lösung vom pH 9-10 zum Isotripiperidein (3)^{2,3)}, das ebenso wie 2 zur Herstellung von Alkaloiden und bestimmten Pharmaka dient. Bei der konventionellen Synthese der Tripiperideine^{1,4,5)} verwendet man als Zwischenprodukt das gefährliche N-Chlorpiperidin, sie mußte daher aus technischen Gründen durch einen neuen Prozeß ersetzt werden.

Ausgangsmaterial hierbei ist 1-Formylpiperidin (4), das in bekannter Weise^{6,7)} durch anodische Methoxylierung in das N,O-Acetal 5 überführt wird (Ausb.: 95 %).



A) Unterwirft man 5 einer sauren Methanolyse (4 h mit methanolischer HCl unter Rückfluß kochen), so erhält man unter Abspaltung des N-Formylrests 2-Methoxypiperidin-hydrochlorid (6) (Ausb.: 92 %).
 Setzt man aus 6 mit überschüssiger (50 Mol %) alkoholischer Kalilauge die Base in Freiheit, bildet sich unter Eliminierung von CH_3OH das Piperidein 1, das im stark alkalischen Milieu zu 2 trimerisiert (Ausb.: 84 %).

Legt man hingegen nur eine äquivalente Menge alkoholischer KOH vor, so isomerisiert beim pH-Wert der Reaktionsmischung das gebildete 2 zu 3 (Ausb.: 80 %).

Allein die Wahl der vorgelegten Alkalimenge bestimmt eindeutig die Entstehung entweder von 2 oder von 3. Ohne Verschlechterung der Ausbeute kann auf die Isolierung des Zwischenprodukts 6 verzichtet und im Einstufenverfahren die Reaktionsmischung nach der sauren Verseifung von 5 direkt in die vorgelegte alkoholische KOH eingetropft werden.

B) Führt man die Abspaltung des Formylrestes von 5 hingegen mit wässriger HCl durch (2-N-HCl, 8 h bei 60°C) und tropft diese Reaktionsmischung zu einer mindestens äquivalenten Menge wässriger KOH, so erhält man unabhängig von einem evtl. gewählten Alkaliüberschuß stets 3 (Ausb.: 98 %).

D) Verseift man die Verbindung 5 mit einem Ueberschuß an Alkali in alkoholischem (C) oder wässrigem (D) Milieu, so führt die Trimerisierung des intermediär gebildeten 1 in beiden Fällen zu 2 (Ausb.: 88 % (C) bzw. 99 % (D)).

Mit Hilfe der aufgezeigten Varianten unserer Synthese ist die selektive Darstellung der isomeren Tripiperidine 2 und 3 allein durch die geeignete Wahl der beiden Reaktionsparameter Basenmenge und Lösungsmittel auf eine Art ermöglicht worden, die eine ungefährliche Uebertragung in den technischen Maßstab zuläßt.

Bibliographie

- 1) G. Schopf, A. Komzak, F. Braun und E. Jacoby, Liebigs Ann. Chem. 559, 1 (1948)
- 2) G. Schopf, H. Arm und F. Braun, Chem. Ber. 85, 937 (1952)
- 3) G. Schopf u. K. Otte, Chem. Ber. 89, 335 (1956)
- 4) E. Merck AG, Darmstadt, (Erf. G. Schopf), DT-Pat. 1 054 088 (17.5.1957) [C.A. 55, 8439 g (1961)]
- 5) G.P. Claxton, L. Allen und J.M. Grisar, Org. Synth. 56, 118 (1977)
- 6) K. Nyberg und R. Servin, Acta Chem. Scand., Ser. B, 30, 640 (1976)
- 7) M. Mitzlaff, K. Warning und H. Jensen, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1713

(Received in Germany 23 January 1979)