

Thomas Kauffmann und Jutta Schulz

Hetarine, VI¹⁾

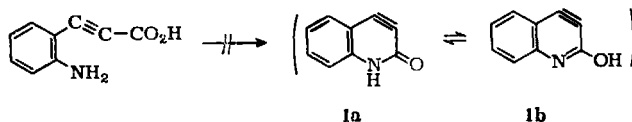
Über das intermediäre Auftreten von 3.4-Dehydro-carbostyryl und 1-Methyl-3.4-dehydro-carbostyryl

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster und dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 4. Dezember 1965)

4-Halogen-Derivate (Hal = Cl, Br) des Carbostyryls und 1-Methyl-carbostyryls liefern bei der Umsetzung mit Piperidin nur die entsprechenden 4-Piperidino-Verbindungen. Dagegen reagieren die 3-Halogen-Derivate (Hal = Cl, Br) zum gleichen Gemisch der 3- und 4-Piperidino-Verbindung (im Mittel 53 : 47 bzw. 56 : 44); dies macht einen Eliminierungs-Additions-Mechanismus über 3.4-Dehydro-carbostyryl (**1a**, **b**) bzw. 1-Methyl-3.4-dehydro-carbostyryl (**4**) sehr wahrscheinlich. Auch die Hemmung dieser Substitution durch Äthanol spricht für diesen Mechanismus.

1882 zogen *Baeyer und Bloem*³⁾ das Fazit aus vergeblichen Versuchen zur Synthese von 3.4-Dehydro-carbostyryl (**1a**, **b**) durch Cyclisierung der *o*-Amino-phenylpropionsäure: „Schließen sich die beiden Seitenketten der Orthoamidophenylpropionsäure zu einem Ring, so geschieht das nur unter gleichzeitiger Addition von HCl, HBr, HJ und H(OH) an die dreifach gebundenen Kohlenstoffatome“. Sie ließen damit offen, ob das von ihnen erwartete Dehydrocarbostyryl als Zwischenstufe auftritt oder nicht.



Auf Grund des heute über kleine Ringe mit CC-Dreifachbindung⁴⁾ vorliegenden Versuchsmaterials darf man annehmen, daß eine Isolierung des 3.4-Dehydro-carbostyryls und seines 1-Methyl-Derivats infolge der hohen Reaktionsfähigkeit des gespannten Dreifachbindungssystems unmöglich ist. Um diese Verbindungen eventuell als kurzlebige Zwischenstufen nachzuweisen, haben wir 3- und 4-Halogen-Derivate

¹⁾ Als V. Mitteil. gilt l. c.²⁾ IV. Mitteil.: *Th. Kauffmann, J. Hansen und R. Wirthwein*, Liebigs Ann. Chem. **680**, 31 (1964).

²⁾ *Th. Kauffmann*, Angew. Chem. **77**, 557 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 543 (1965).

³⁾ *A. Baeyer und F. Bloem*, Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 2151, 2153 (1882).

⁴⁾ Übersichtsreferate über kleine Ringe mit CC-Dreifachbindung: *H. Heaney*, Chem. Reviews **62**, 81 (1962); *H. J. den Hertog und H. C. van der Plas* in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Bd. **4**, S. 121, Academic Press, New York-London 1965 sowie l. c.²⁾.

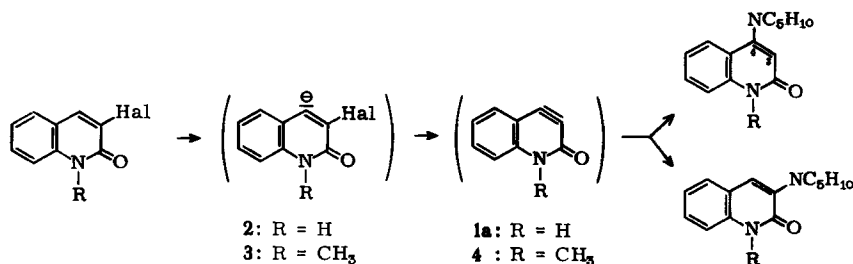
des Carbostyrils und 1-Methyl-carbostyrils unter den in Spalte 2 der Tabelle angegebenen Bedingungen – zunächst ohne zusätzliches Lösungsmittel – mit wasserfreiem Piperidin umgesetzt und die Reaktionsprodukte untersucht.

Ausbeute und %-Anteil der isomeren Piperidino-carbostyrile^{*)}. Nicht eingeklammerte Werte: Umsetzung der Halogenide^{*)} mit überschüssigem Piperidin. Eingeklammerte Werte: Umsetzung in absol. Äthanol unter sonst gleichen Bedingungen

Halogenid	Reakt.-Zeit; Reakt.-Temp. (Stdn.; °C)	Piperidino-carbostyrile	
		% Ausb.	Verhältnis 3- : 4-
3-Chlor-carbostyril	{ 20; 180	96 (0)	54 : 46
3-Brom-carbostyril		90 (65)	52 (62) : 48 (38)
3-Chlor-1-methyl-carbostyril	{ 20; 180	90 (0)	55 : 45
3-Brom-1-methyl-carbostyril		98 (0)	57 : 43
4-Brom-carbostyril	4; 105	92	— 100
4-Brom-1-methyl-carbostyril	4; 105	93	— 100

^{*)} 3-Chlor-1-methyl-, 3-Piperidino-, 3-Piperidino-1-methyl-, 4-Piperidino- und 4-Piperidino-1-methyl-carbostyril wurden erstmals dargestellt; 3-Chlor-carbostyril wurde über das noch nicht beschriebene 3-Chlor-chinolin-N-oxid bereitet (vgl. Versuchsteil).

Es zeigte sich, daß aus den 3-Halogen-carbostyrilen und 3-Halogen-1-methyl-carbostyrilen, wie bei analogen Umsetzungen mit 3-Halogen-cumarinen⁵⁾, jeweils ein Gemisch der entsprechenden 3- und 4-Piperidino-Verbindung entsteht. Dieser Befund ist sowohl mit einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus („EA-Mechanismus“^{4,5)}) über 3,4-Dehydro-carbostyril (**1a** oder **1b**) bzw. 1-Methyl-3,4-dehydro-carbostyril (**4**), als auch mit der Konkurrenz des normalen („AE_n-Mechanismus“^{4,5)}) und des anomalen Additions-Eliminierungs-Mechanismus („AE_a-Mechanismus“^{4,6)}) erklärbar.



Wie aus der Tabelle hervorgeht, ändert sich das %-Verhältnis der isomeren Piperidino-Verbindungen praktisch nicht, wenn man von der Chlor- zur Brom-Verbindung übergeht; die geringen Abweichungen der Werte liegen innerhalb der Fehlergrenze ($\pm 2.5\%$) der Messung. Diese Unabhängigkeit des Isomerenverhältnisses vom Halogen ist bei einer AE_n/AE_a-Konkurrenz und auch bei einer EA/AE_n oder EA/AE_a-Kon-

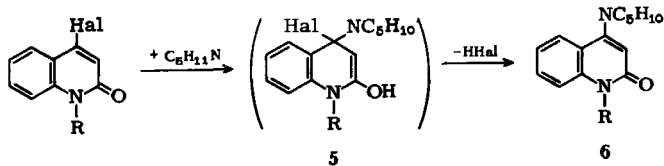
⁵⁾ Th. Kauffmann, A. Risberg, J. Schulz und R. Weber, Tetrahedron Letters [London] 1964, 3563.

⁶⁾ Der AE_a-Mechanismus scheint selten zu sein. Er wurde bei der zu 3-Piperidino-thionaphthen-S,S-dioxid führenden Reaktion von 2-Brom-thionaphthen-S,S-dioxid mit Piperidin in äthanolischer Lösung durch Isolierung des als Zwischenstufe auftretenden Addukts eindeutig nachgewiesen: F. G. Bordwell, B. B. Lampert und W. H. McKellin, J. Amer. chem. Soc. 71, 1702 (1949).

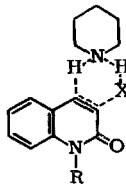
kurrenz nicht zu erwarten, da in diesen Fällen das Isomerenverhältnis von Reaktionen bestimmt bzw. mitbestimmt wird, die sich an Halogen-Verbindungen (Halogenid oder Addukte) abspielen. Dagegen wird das Isomerenverhältnis bei reinem EA-Mechanismus nur durch die Piperidin-Anlagerung an das halogenfreie Hetarin bestimmt und ist dementsprechend vom Halogen unabhängig⁷⁾. Die Konstanz des Isomerenverhältnisses spricht für ausschließliche Substitution nach dem EA-Mechanismus über die Hetarine⁸⁾ 3,4-Dehydro-carbostyryl (1a oder 1b) bzw. 1-Methyl-3,4-dehydro-carbostyryl (4).

Außerdem zeigt die Tabelle, daß im 3/4-Verhältnis auch gute Übereinstimmung zwischen den aus 3-Halogen-carbostyrylen (Mittelwert 53 : 47) und aus 3-Halogen-1-methyl-carbostyrylen (Mittelwert 56 : 44) erhaltenen Piperidino-Verbindungen besteht. Bei der Reaktion der 3-Halogen-carbostyryle mit Piperidin ist daher als Zwischenstufe die zu 4 analoge *Lactamform* 1a des 3,4-Dehydro-carbostyryls wahrscheinlicher als die *Lactimform* 1b⁹⁾.

4-Brom-carbostyryl und 4-Brom-1-methyl-carbostyryl lieferten mit Piperidin ausschließlich die 4-Piperidino-Verbindung 6 (R = H, CH₃). Hier erfolgt die Substitution also gänzlich nach dem AE_n-Mechanismus; die Zwischenstufen des Typs 5 bilden sich offenbar leicht.



Unterstellt man, daß sich die Hetarine 1 und 4 über das Carbanion 2 bzw. 3 bilden — auch eine synchrone Ablösung von Halogenwasserstoff unter der Einwirkung des Piperidins, z. B. über den Übergangszustand 7 wäre denkbar —, so sollte ein besserer Protonendonator als Piperidin die Reaktion hemmen. Dementsprechend wurde bei 20stdg. Erhitzen von 3-Chlor-, 3-Chlor-1-methyl- und 3-Brom-1-methyl-carbostyryl mit Piperidin in äthanolischer Lösung (Molverhältnis Arylhalogenid : Piperidin : Äthanol = 1 : 7 : 250) im Autoklaven keine Umsetzung erzielt. Beim 3-Brom-carbostyryl war die Substitution unter diesen Bedingungen nicht völlig gehemmt. Hier war, wie bei entsprechenden Umsetzungen von 3-Halogen-cumarinen⁵⁾ und 4-Halogen-1-methyl-2-phenyl-pyridazindionen-(3.6)⁵⁾, das Isomerenverhältnis der Piperidino-Verbindungen (eingeklammerte Werte der Tabelle) im Vergleich zum Verhältnis bei reinem EA-Mechanismus zugunsten des „nichtumgelagerten“ Isomeren verschoben, was darauf schließen läßt, daß die Reaktion infolge Hemmung des EA-Mechanismus teilweise nach dem AE_n-Mechanismus abläuft.



7 (R = H, CH₃)

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Verband der Chemischen Industrie* sowie der *Vereinigung von Freunden der Technischen Hochschule zu Darmstadt* für die Unterstützung dieser Arbeit.

7) Vgl. R. Huisgen und J. Sauer, *Angew. Chem.* **72**, 94 (1960).

8) Zur Abgrenzung des Begriffs „Hetarin“ vgl. I. c.²⁾

9) Carbostyryl besitzt nach G. W. Ewing und E. A. Steck, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 2181 (1946), in Äthanol oder *n*/₁₀₀ NaOH ganz überwiegend die Lactamform (= Oxoform); über die Lage des Lactam-Lactim-Gleichgewichtes in *Piperidin* ist nichts bekannt.

Beschreibung der Versuche

1. Darstellung der Ausgangs- und Vergleichssubstanzen

a) *3-Chlor-carbostyryl über 3-Chlor-chinolin-N-oxid*: 20.0 g *3-Chlor-chinolin* in 60 ccm Eisessig und 20 ccm 30-proz. H_2O_2 wurden 12 Std. auf 70° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. bei Raumtemp. abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die getrockneten Chloroform-Phasen wurden unter vermindertem Druck eingedampft. Aus Benzol 15.5 g (70%) *3-Chlor-chinolin-N-oxid* in kubischen Kristallen vom Schmp. $103-104^\circ$.

C_9H_6ClNO (179.6) Ber. C 60.18 H 3.37 Cl 19.74 N 7.80 O 8.91
Gef. C 59.77 H 3.30 Cl 20.44 N 7.92 O 8.77

Analogue zur Darstellung von *3-Brom-carbostyryl*¹⁰⁾ wurden 12.0 g *3-Chlor-chinolin-N-oxid* mit 10 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die siedende Lösung wurde mit der gleichen Menge Wasser versetzt und das Anhydrid verkocht. Beim Verdünnen der erkalteten Lösung mit Wasser schieden sich Kristalle aus. Aus Methanol 9.6 g (80%) *3-Chlor-carbostyryl* vom Schmp. $247-248^\circ$ (Lit.¹¹⁾: $246-248^\circ$).

b) *3-Chlor-1-methyl-carbostyryl*: Eine Lösung von 5.0 g (28 mMol) *3-Chlor-carbostyryl* und 1.1 g (28 mMol) *Natriumhydroxid* in 150 ccm Methanol und 5 ccm Wasser wurde mit 10.0 g (70 mMol) *Methyljodid* zum Sieden erhitzt, bis die Lösung nach ca. 2 Std. neutral reagierte. Beim Verdünnen des Reaktionsgemisches mit 150 ccm Wasser entstand ein kristalliner Niederschlag. Aus Äthanol 3.4 g (54%) *3-Chlor-1-methyl-carbostyryl* vom Schmp. 141° .

$C_{10}H_8ClNO$ (193.6) Ber. C 62.03 H 4.16 Cl 18.31 N 7.23
Gef. C 62.23 H 3.87 Cl 18.31 N 7.31

c) *3-Piperidino-carbostyryl*: 5.0 g (22 mMol) *3-Brom-carbostyryl* wurden im Autoklaven mit 40 ccm (400 mMol) *Piperidin* 6 Std. auf 180° erhitzt. Anschließend wurde das Piperidin i. Vak. abdestilliert und der teilweise kristalline Rückstand zur Entfernung von Piperidinhydrobromid und noch anhaftendem Piperidin 2 mal mit je 10 ccm Wasser digeriert. Die ungelöst gebliebenen Kristalle bestanden der Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel¹²⁾ zufolge aus *4-Piperidino-carbostyryl* [vgl. 1. e)] und einer zweiten Komponente. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol/Wasser (80 : 20) konnten 1.6 g reines *4-Piperidino-carbostyryl* abgetrennt werden. Die Mutterlauge wurde eingedampft. 1.0 g des kristallinen Rückstandes wurden auf einer 20×80 cm großen, mit 75 g Kieselgel HF_{254} (E. Merck)¹²⁾ beschichteten Glasplatte durch mehrmaliges Chromatographieren mit trockenem Chloroform in zwei Substanzen getrennt. Diese waren auf der fluoreszierenden Platte unter der UV-Lampe als dunkle, nicht völlig voneinander abgesetzte Banden zu erkennen. Die Zonen der beiden Substanzen wurden unter Verwerfung einer Zwischenzone von der Platte abgehoben. Durch Extraktion mit heißem Äthanol erhielten wir aus der langsamer gewanderten Zone 362 mg reines *4-Piperidino-carbostyryl*. Aus dem heißen äthanolischen Eluat der rascher gewanderten Zone fielen bei langsamem Zufügen von Wasser lange Nadeln vom Schmp. 204° aus. Aus Äthanol/

¹⁰⁾ E. Ochiai und T. Okamoto, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 68, 88 (1948), C. A. 47, 8073 e (1953).

¹¹⁾ A. Roedig und H.-J. Becker, Liebigs Ann. Chem. 597, 223 (1955).

¹²⁾ Mit trockenem Chloroform (2maliges Aufsteigenlassen des Lösungsmittels) wurden folgende R_F -Werte (Mittelwerte) gemessen: *3-Chlor*- 0.8, *3-Chlor-1-methyl*- 0.6, *3-Brom*- 0.8, *3-Brom-1-methyl*- 0.6, *3-Piperidino*- 0.5, *3-Piperidino-1-methyl*- 0.4, *4-Piperidino*- 0.25, *4-Piperidino-1-methyl-carbostyryl* 0.15.

Wasser (60 : 40) erhielt man 255 mg Substanz vom konst. Schmp. 204°. Nach den Analysenwerten und der Art der Darstellung handelt es sich um 3-Piperidino-carbostyryl.

$C_{14}H_{16}N_2O$ (228.3) Ber. C 73.66 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.43 H 7.44 N 12.13

Monopikrat: Das aus Äthanol gefällte Pikrat schmolz bei 209° (Plättchen aus Äthanol).

$C_{14}H_{17}N_2O]C_6H_2N_3O_7$ (457.4) Ber. C 52.52 H 4.19 N 15.31
Gef. C 52.50 H 4.09 N 15.47

d) 3-Piperidino-1-methyl-carbostyryl: 3.8 g (16 mMol) 3-Brom-1-methyl-carbostyryl wurden mit 10 ccm trockenem Piperidin (100 mMol) im Autoklaven 6 Stdn. auf 180° erhitzt. Das Piperidin wurde i. Vak. abgedampft. Der braune Rückstand wurde in 30 ccm Wasser suspendiert und mit Chloroform extrahiert. Beim Eindampfen des über Kaliumcarbonat getrockneten Chloroformauszuges hinterblieb ein zähflüssiger Rückstand, der beim Anreiben mit Äther kristallisierte. Umlösen aus Äthanol/Wasser (60 : 40) lieferte 800 mg (21 %) farblose Nadeln vom Schmp. 121°. Nach den Analysenwerten und dem Befund, daß die gleiche Substanz (Misch-Schmp., IR-Spektrum) auch durch Methylierung [analog l. f)] von 3-Piperidino-carbostyryl entsteht (Ausb. ca. 40 %), liegt das 3-Piperidino-1-methyl-carbostyryl vor.

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242.3) Ber. C 74.35 H 7.49 N 11.56 Gef. C 74.14 H 7.37 N 11.37

Das aus Äther gefällte *Pikrat* schmolz nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 145–146° (Zers.).

$C_{15}H_{19}N_2O]C_6H_2N_3O_7$ (471.4) Ber. C 53.50 H 4.49 N 14.86
Gef. C 53.95 H 5.03 N 14.53

e) 4-Piperidino-carbostyryl: 600 mg (2.5 mMol) 4-Brom-carbostyryl wurden mit 4 ccm (40 mMol) Piperidin 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser schieden sich aus dem Reaktionsgemisch farblose Nadeln ab. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 234–235°. Ausb. 92%. In der Mutterlauge konnte dünn-schichtchromatographisch (wie oben) kein 3-Piperidino-carbostyryl¹²⁾ nachgewiesen werden.

$C_{14}H_{16}N_2O$ (228.3) Ber. C 73.66 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.60 H 7.09 N 12.19

Pikrat: Schmp. 205° (Äthanol).

$C_{14}H_{17}N_2O]C_6H_2N_3O_7$ (457.4) Ber. C 52.52 H 4.19 N 15.31
Gef. C 52.22 H 4.10 N 15.36

f) 4-Piperidino-1-methyl-carbostyryl: Eine Lösung von 1.0 g (4.5 mMol) 4-Piperidino-carbostyryl in 15 ccm wasserfreiem Benzol wurde unter Rühren mit 0.3 g (8 mMol) Natriumamid zum Sieden erhitzt. Unter NH₃-Entwicklung bildete sich eine farblose Suspension des Natriumsalzes. Diese wurde mit 0.7 g (5 mMol) Methyljodid 6 Stdn. auf 140–150° erhitzt. Das Natriumjodid wurde abfiltriert und das Benzol abdestilliert. Aus dem zurückgebliebenen braunen Öl hatten sich nach mehreren Tagen 66 % Kristalle abgeschieden. Nach Umlösen aus Petroläther (40–60°) Schmp. 97–99°.

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242.3) Ber. C 74.35 H 7.49 N 11.56 Gef. C 73.68 H 7.30 N 11.78

Die gleiche Verbindung wurde aus 4-Brom-1-methyl-carbostyryl mit Piperidin erhalten. Die Dünnschichtchromatographie zeigte, daß bei dieser Umsetzung kein 3-Piperidino-1-methyl-carbostyryl¹²⁾ entstanden war.

Das *Pikrat* schmolz bei 170° (Äthanol/Äther 2 : 1).

$C_{15}H_{19}N_2O]C_6H_2N_3O_7$ (471.4) Ber. C 53.50 H 4.49 N 14.86
Gef. C 53.64 H 4.50 N 15.22

2. Umsetzung der 3-Halogen-carbostyrile mit Piperidin

A) Ohne Äthanol-Zusatz

a) *3-Chlor-carbostyryl*: 500 mg (2.8 mMol) *3-Chlor-carbostyryl* wurden mit 5 ccm (50 mMol) wasserfreiem *Piperidin* 20 Stdn. im Autoklaven auf 180° erhitzt. Das überschüss. *Piperidin* wurde i. Vak. abdestilliert und der kristalline Rückstand zweimal mit je 2.5 ccm Wasser bei Raumtemp. digeriert. Die ungelöste Kristallfraktion schmolz nach Trocknen über P_2O_5 bei 148–150°. Die Dünnschichtchromatographie¹²⁾ zeigte im wesentlichen 3- und 4-Piperidino-carbostyryl. Ausgangsprodukt war nicht mehr vorhanden. Der IR-Analyse zufolge lagen die beiden Komponenten im 3-/4-Verhältnis 54 : 46 vor. Die Ausb. an Piperidino-carbostyrylen betrug 490 mg (96%).

b) *3-Chlor-1-methyl-carbostyryl*, *3-Brom-10)* und *3-Brom-1-methyl-carbostyryl*¹³⁾: Die Umsetzung der Halogenide und die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgte wie oben beschrieben. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengestellt.

B) Mit Äthanol-Zusatz

a) *3-Brom-carbostyryl*: 700 mg (3.1 mMol) *3-Brom-carbostyryl* wurden mit 2.0 g (23 mMol) *Piperidin* und 15 ccm absol. Äthanol 20 Stdn. im Autoklaven auf 180° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Äthanol und *Piperidins* i. Vak. wurde der Rückstand in 10 ccm Wasser suspendiert und dreimal mit Äther/Chloroform (1 : 1) ausgeschüttelt. Die getrockneten organischen Phasen wurden i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der kristalline Rückstand (ca. 700 mg) wurde auf einer 20 × 80-cm-Platte mit ca. 75 g Kieselgel¹²⁾ mit trockenem Chloroform in die 3 Hauptkomponenten *3-Brom-carbostyryl* (18% des eingesetzten; obere Zone), *3-Piperidino-* (mittlere Zone) und *4-Piperidino-carbostyryl* (untere Zone) getrennt. Wegen nicht vollständiger Trennung des 3- und 4-Piperidino-carbostyryls wurden deren Zonen zusammengefaßt. Man eluierte mit heißem Äthanol und dampfte das Eluat i. Vak. zur Trockne ein. Das 3-/4-Verhältnis der als Rückstand erhaltenen Piperidino-carbostyryl-Fraktion (465 mg = 65% d. Th.) betrug laut IR-Analyse 62 : 38.

b) *3-Chlor-*, *3-Chlor-1-methyl-* und *3-Brom-1-methyl-carbostyryl*: Bei den zu 2. B, a) analogen Umsetzungen dieser Halogenide wurde jeweils das Ausgangsprodukt unverändert zurückerhalten. Piperidino-Verbindungen entstanden höchstens in Spuren.

3. IR-Analysen

Das 3-/4-Verhältnis der isomeren Piperidino-carbostyrile und Piperidino-1-methyl-carbostyryle wurde durch IR-Analyse bestimmt. 10 mg / 0.1 ccm Chloroform wurden mit einem Perkin Elmer-Spektrometer (Modell 21, automat. Streulichtausgleich) vermessen. Ausgewertet wurden die Banden bei 1565, 1595, 998 bzw. 1390/cm, die für 3-Piperidino-, 4-Piperidino-, 3-Piperidino-1-methyl- bzw. 4-Piperidino-1-methyl-carbostyryl typisch und in ihrer Lage vom Mischungsverhältnis weitgehend unabhängig sind. Als Grundlinie bei der Bestimmung der optischen Durchlässigkeit (*D*) diente die Null-Linie der Durchlässigkeit. Für eine Meßreihe von Vergleichsmischungen aus 3- und 4-Piperidino-carbostyryl bzw. 3- und 4-Piperidino-1-methyl-carbostyryl zeigte $\log D_{1565}/D_{1595}$ bzw. $\log D_{998}/D_{1390}$ eine lineare Abhängigkeit vom %-Verhältnis der Piperidino-aromaten im Bereich 0.3–2.3 bzw. 1.0–4.0. Die Meßwerte der Piperidino-aromaten-Fractionen aus den Umsetzungen von Halogen-carbostyrylen und Halogen-1-methyl-carbostyrylen mit *Piperidin* wurden durch Vergleich mit künstlichen Mischungen so eingengt, daß der %-Gehalt an den Isomeren (Tabelle) mit einer Genauigkeit von $\pm 2.5\%$ angegeben werden kann.

¹³⁾ H. Decker, J. prakt. Chem. [2] 45, 165 (1892).