

Hans Möhrle und Horst Weber

## Sterische und stereoelektronische Faktoren bei der intramolekularen Addition von Hydroxy- an Imonium-Funktionen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

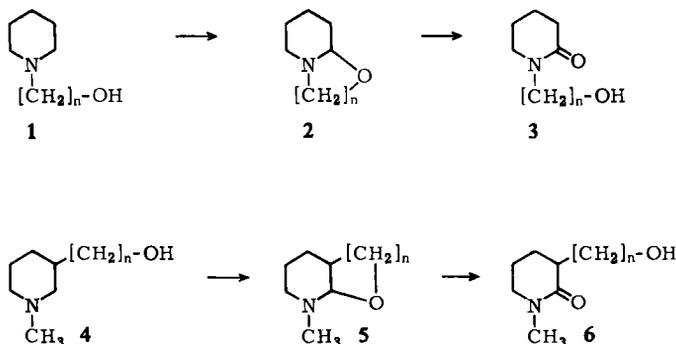
(Eingegangen am 24. August 1971)

Entgegen früheren Angaben entstehen bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-piperidin (**13a**) und 1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-piperidin (**13b**) jeweils zwei isomere Lactame mit 2- bzw. 6-Piperidon-Struktur. Mit Hilfe unabhängig synthetisierter Vergleichssubstanzen wird die Zuordnung und das Mengenverhältnis der Isomeren bestimmt. Die Gültigkeit des postulierten Reaktionsmechanismus<sup>1)</sup> wird bestätigt und auf Piperidinderivate mit einer C-[Hydroxy-alkyl]-Seitenkette ausgedehnt.

### Steric and Stereoelectronic Factors Concerning the Intramolecular Addition of Hydroxy- to Imonium Compounds

Dehydrogenation of both 1-methyl-3-[2-hydroxyethyl]- (**13a**) and 1-methyl-3-[3-hydroxypropyl]-piperidine (**13b**) with mercuric EDTA yields two isomeric 2- and 6-piperidones. The structures are assigned to the isomers and their proportion is determined by comparison with unequivocal synthesized compounds. The validity of the postulated reaction mechanism<sup>1)</sup> is confirmed and extended to piperidine derivatives bearing C-hydroxyalkyl substituents.

Für die Hg<sup>II</sup>-ÄDTA-Dehydrierung von cyclischen, tertiären N-[ω-Hydroxy-alkyl]-aminen **1** wurde ein Reaktionsmechanismus postuliert, der unter Nachbargruppenbeteiligung über entsprechende intermediär gebildete Oxa-Aza-Verbindungen **2** nach insgesamt doppelter Dehydrierung zur Entstehung von Hydroxy-lactamen **3** führt<sup>1)</sup>.



Die Gültigkeit dieses Mechanismus wurde auf eine Reihe weiterer Verbindungen vom Typ **4** ausgedehnt, bei denen der Stickstoff im Zwischenprodukt **5** nicht mehr

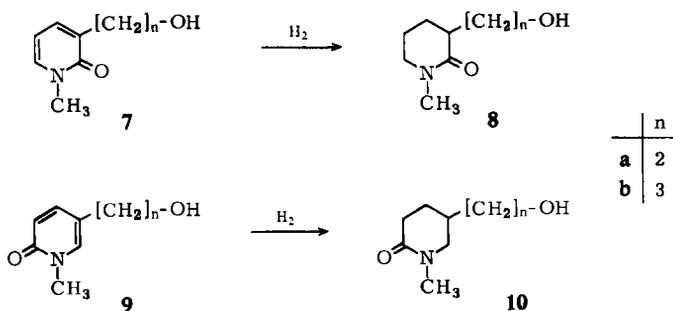
<sup>1)</sup> H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 122 (1966).

angulär vorliegt, wie dies bei **2** der Fall war. Die Entstehung von Lactamen bei der  $Hg^{II}$ -ÄDTA-Dehydrierung von 3-[ $\omega$ -hydroxy-alkyl]-substituierten *N*-Methyl-piperidinen bestätigte zwar den Reaktionsmechanismus, was die Forderung nach geeigneter Ringgröße des Cyclisierungsproduktes anbelangt, ein Beweis für die geforderte 2-Piperidon-Struktur der erhaltenen Lactame konnte jedoch nicht erbracht werden<sup>2)</sup>.

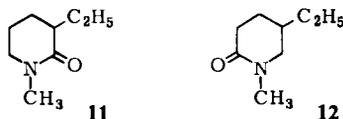
Nunmehr wurden die  $Hg^{II}$ -ÄDTA-Dehydrierungen der Aminoalkohole **13** wiederholt und mit unabhängig synthetisierten Vergleichssubstanzen endgültige Aussagen über den Reaktionsverlauf getroffen.

### Vergleichssubstanzen

Zur Darstellung von **8** und **10** wurden die durch Kaliumhexacyanoferrat(III)-Oxydation von 1-Methyl-3-[ $\omega$ -hydroxy-alkyl]-pyridiniumsalzen erhaltenen Pyridone **7** und **9**<sup>3)</sup> mit Rhodium/Kohle katalytisch hydriert.



Bei der Hydrierung von **7a** und **9a** entstanden neben den [Hydroxy-alkyl]-piperidonen **8a** und **10a** je nach der Hydrierdauer etwa 5% der 3-Äthyl-piperidone **11** und **12**. Die Abtrennung erfolgte säulenchromatographisch durch Elution mit Äther. Die IR-Spektren weisen keine Banden im Erwartungsbereich alkoholischer Hydroxylgruppen auf.

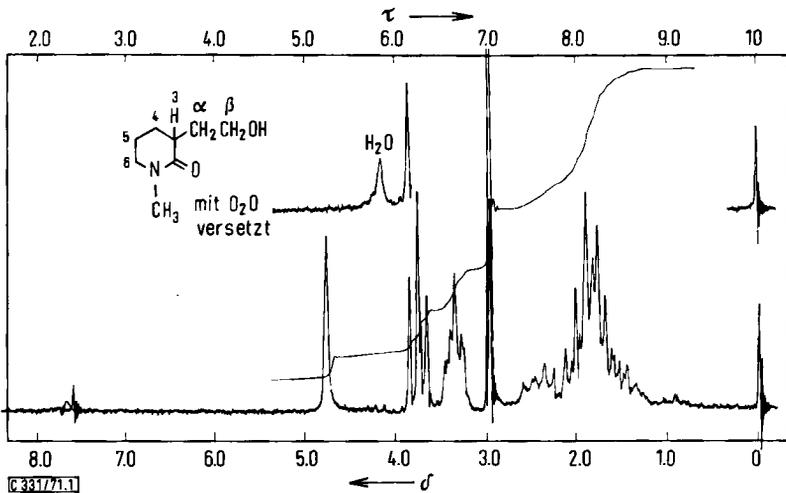


1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-piperidon-(2) (**8a**) ist ein farbloses Öl; das IR-Spektrum zeigt die zu erwartenden Banden bei 3580 und 3330 (OH; Alkohol) sowie bei 1610/cm (Lactam-CO). Das NMR-Spektrum stimmt mit der geforderten Struktur überein: man erkennt je ein Singulett bei  $\tau$  7.04 (3 Protonen) für die *N*-Methylgruppe und bei  $\tau$  5.23 (1 Proton; austauschbar mit  $D_2O$ ) für die alkoholische Hydroxylgruppe. Daneben zeigt das Spektrum ein angenähertes Triplett bei  $\tau$  6.25 ( $\beta$ -H; 2 Protonen) sowie je ein Multiplett um  $\tau$  6.6 (6-H; 2 Protonen) und ein breites um  $\tau$  8.1 (3-H, 4-H, 5-H,  $\alpha$ -H; 7 Protonen). Das Multiplett für die dem Stickstoff benachbarten Protonen 6-H entspricht in erster Näherung dem AB-Teil eines ABXY-Spektaltyps und ist charakteristisch für 2-Piperidone<sup>4)</sup>.

<sup>2)</sup> W. Schneider, H. Möhrle, U. Wede und E. Kämmerer, Arch. Pharmaz. **300**, 540 (1967).

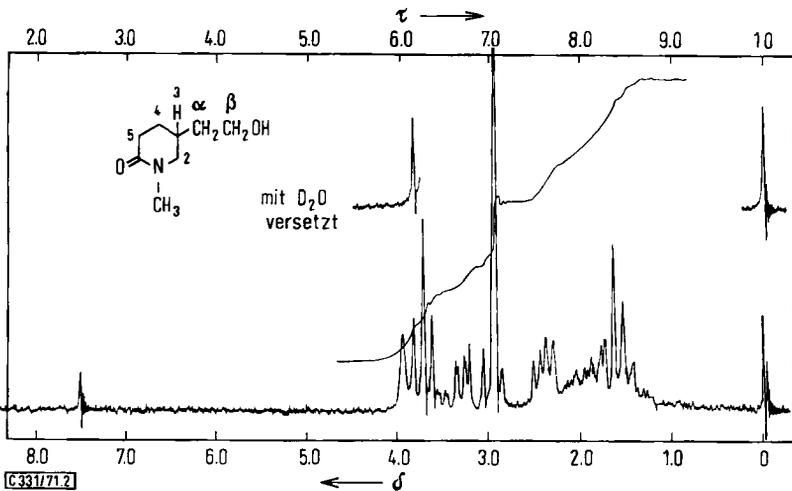
<sup>3)</sup> H. Möhrle und H. Weber, Chem. Ber. **104**, 1478 (1971).

<sup>4)</sup> H. Kessler und H. Möhrle, Z. Naturforsch. **24b**, 301 (1969).



Abbild. 1. NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-piperidon-(2) (**8a**) in  $\text{CDCl}_3$

1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-piperidon-(6) (**10a**) stellt ein farbloses Öl dar. Im IR-Spektrum liegen die Banden bei 3605 und 3410 ( $\text{OH}$ ; Alkohol) sowie bei 1628/ $\text{cm}$  (Lactam- $\text{CO}$ ). Das NMR-Spektrum zeigt neben den beiden Singulets bei  $\tau$  7.05 ( $\text{N}-\text{CH}_3$ ) und  $\tau$  6.05 ( $\text{OH}$ ; mit  $\text{D}_2\text{O}$  ausschüttelbar) ein Triplett bei  $\tau$  6.28 ( $\beta$ -H; 2 Protonen) und je ein Multiplett um  $\tau$  6.7 (2-H; 2 Protonen),  $\tau$  7.6 (5-H; 2 Protonen) und  $\tau$  8.3 (3-H, 4-H,  $\alpha$ -H; 5 Protonen). Die grobe 8-Linienstruktur des für 6-Piperidone charakteristischen Multipletts<sup>4)</sup> der neben dem Stickstoff gelegenen Protonen 2-H stellt den AB-Teil eines ABX-Spektraltyps dar, der sich allerdings z. T. mit dem Singulett der  $\text{N}$ -Methylprotonen überlagert.



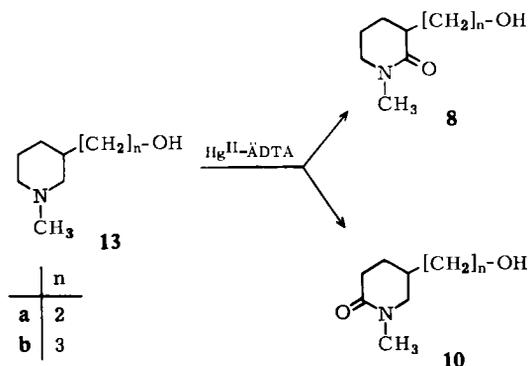
Abbild. 2. NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-piperidon-(6) (**10a**) in  $\text{CDCl}_3$

Sowohl **8a** als auch **10a** wurden als  $\text{N}$ -Phenyl-carbamate charakterisiert.

Die Hydrierung der 1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-pyridone **7b** und **9b** verlief ohne Hydrogenolyse der alkoholischen Hydroxylgruppe und lieferte die 1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-piperidone **8b** und **10b** in guter Ausbeute. Beide wurden als 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester charakterisiert.

### Hg<sup>II</sup>-ÄDTA-Dehydrierungen

Mit Hilfe der unabhängig synthetisierten Vergleichssubstanzen **8** und **10** konnten jetzt endgültige Aussagen über den Verlauf der Hg<sup>II</sup>-ÄDTA-Dehydrierungen der 3-[ω-hydroxy-alkyl]-substituierten *N*-Methyl-piperidine **13a** und **13b** gemacht werden. Entgegen früheren Angaben<sup>2)</sup> entstehen in beiden Fällen jeweils zwei verschiedene Lactame mit 2- bzw. 6-Piperidon-Struktur.



Dehydrierte Verbindung	% Gesamtausb.	% Piperidon-(2)	% Piperidon-(6)
<b>13a</b>	22	95	5
<b>13b</b>	31	65	35

Durch DC- und GC-Vergleich mit den authentischen Verbindungen konnte die Zuordnung der Reaktionsprodukte und deren Mengenverhältnis bestimmt werden. Aus der Gegenüberstellung von **13a** und **13b** ist ersichtlich, wie die Verlängerung der Seitenkette des Piperidinalkohols um eine Methylengruppe die Tendenz zur Bildung des 6-Piperidons fördert.

Bei den Dehydrierungsprodukten von **13a** wurde auf eine präparative Trennung der isomeren Lactame verzichtet. Die Identität ergab sich jedoch eindeutig aufgrund des gleichen dc- und gc-Verhaltens sowohl der Piperidone selbst als auch von deren Derivaten unter den verschiedensten Bedingungen.

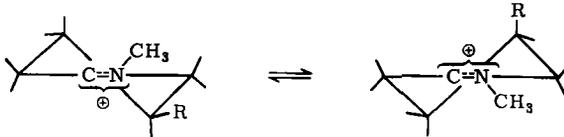
Das Lactamgemisch aus der Dehydrierung von **13b** wurde quantitativ in das Gemisch der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester übergeführt, die anschließend säulenchromatographisch aufgetrennt wurden. Die isolierten Ester stimmten in allen physikalischen, chromatographischen und spektroskopischen Eigenschaften mit den authentischen Derivaten überein.

## Mechanismus

Bei der Ableitung der 2-Piperidon-Strukturen für die Dehydrierungsprodukte von **13a** und **13b** war der Reaktionsmechanismus<sup>1)</sup> unter folgenden sterischen Voraussetzungen angewandt worden:

- 1) Der raumfüllende Rest in 3-Stellung steht äquatorial, wobei der Piperidin-Ring selbst eine Sesselform einnimmt.
- 2) Die Bredtsche Regel für die Dehydrierung der Zwischenprodukte muß eingehalten werden.

Wird der bisher postulierte Mechanismus mit einer Oxa-Ringverbindung als Zwischenprodukt aufrechterhalten, so muß zur Entstehung zweier Lactame der jeweilige Substituent in 3-Stellung zumindest in der reagierenden Form auch eine axiale Lage einnehmen können. Die bei der Dehydrierung primär entstehenden Imoniumverbindungen **A<sub>1</sub>** bzw. **B<sub>1</sub>** müssen in der Halbsesselform vorliegen, die bekanntlich ein leichtes Umklappen zuläßt.



Aus diesem Grunde wird das Umklappen in eine Konformation mit axialem Rest energetisch keinen hohen Aufwand erfordern. Bei der anschließenden intramolekularen Substitution der Imoniumverbindungen durch die Hydroxy-Funktion (**A<sub>2</sub>** und **B<sub>2</sub>**) müssen nicht nur Sessel-, sondern evtl. auch bewegliche Formen berücksichtigt werden.

Von räumlichen Gesichtspunkten her ist bei **13b** eine Substitution nach C-2 mit weniger Spannung verbunden als nach C-6. In Übereinstimmung damit erhält man mehr 2-Piperidon **8b** als 6-Piperidon **10b**.

Da die Ringspannung bei der Bildung eines 6-Piperidons beim [2-Hydroxy-äthyl]-Derivat **13a** noch zunimmt, ist verständlich, daß der Anteil an **10a** weiter stark abnimmt.

Bei den Zwischenprodukten **B<sub>2</sub>**, die zu 6-Piperidonen führen, dürfte es nach der Bredtschen Regel<sup>5)</sup> nicht zu einer stereoelektronisch über die Imoniumstruktur (**B<sub>3</sub>**) verlaufenden, weiteren Dehydrierung kommen, da die Doppelbindung am Brückenkopf des Bicyclus läge. Die Gültigkeit der klassischen Bredtschen Regel ist jedoch in letzter Zeit wiederholt durchbrochen worden<sup>6-10)</sup>. Darüber hinaus stellten Grob und Mitarb.<sup>11)</sup> fest, daß die Bredtsche Regel für energiereiche Zwischenstufen nicht gilt.

<sup>5)</sup> F. S. Fawcett, Chem. Reviews **47**, 219 (1950).

<sup>6)</sup> J. A. Marshall und H. Faubl, J. Amer. chem. Soc. **89**, 5965 (1967).

<sup>7)</sup> J. R. Wiseman, J. Amer. chem. Soc. **89**, 5966 (1967).

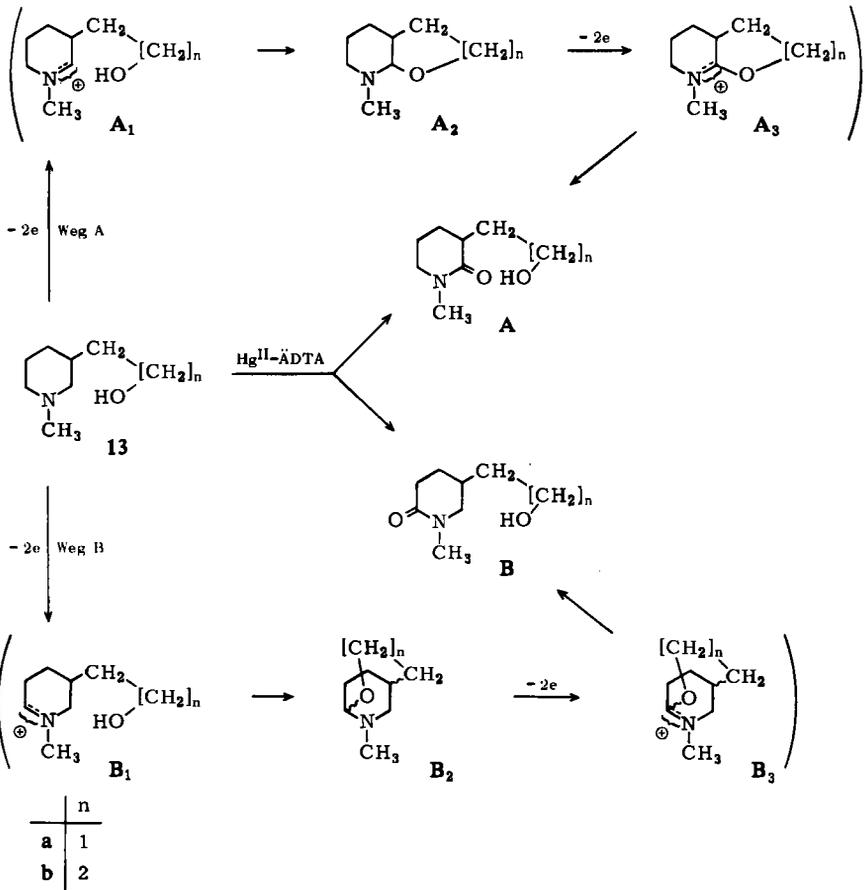
<sup>8)</sup> J. R. Wiseman, H. F. Chan und C. J. Ahola, J. Amer. chem. Soc. **91**, 2813 (1969).

<sup>9)</sup> J. R. Wiseman und J. A. Chong, J. Amer. chem. Soc. **91**, 7775 (1969).

<sup>10)</sup> J. R. Wiseman und W. A. Pletcher, J. Amer. chem. Soc. **92**, 956 (1970).

<sup>11)</sup> C. A. Grob und A. Sieber, Helv. chim. Acta **50**, 2531 (1967).

Dies dürfte mit ein Grund dafür sein, daß es bei den untersuchten Fällen zu einer doppelten Dehydrierung und damit zu einer Lactambildung mit dem Carbonyl in 6-Stellung kommt.



Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Mechanismus einer doppelten, stereoelektronisch ablaufenden Dehydrierung mit cyclischem Intermediärprodukt auch bei Piperidinen mit einer C-[Hydroxy-alkyl]-Seitenkette gültig ist.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben. Die Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Laboratorium *Ilse Beetz*, Kronach/Ofr. durch. Die IR-Spektren sind mit dem Beckman-Spektrophotometer IR-8 aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60-A Gerät bei 60 MHz aufgenommen; innerer Standard TMS.

**Dünnschichtchromatographie:** Sorptionsmittel Kieselgel HF<sub>254</sub> (Merck), 1 Stde. bei 110° aktiviert. Laufstrecke 10 cm. Fließmittel I: Chloroform + Aceton + 99proz. Äthanol (7 + 2 + 2); Fließmittel II: Chloroform + Aceton (8 + 2).

**Gaschromatographie:** Gerät Hewlett-Packard, Modell 5754, FID. Säule 6 ft. × 1/8 inch.; Chromosorb W (AW/DMCS) belegt mit 10% Silicongummi W 98 (Hewlett-Packard). Trägergas Stickstoff (20 ccm/Min.) Säulentemp. 220°. Zur Analyse wurden die Substanzen zu 10% in Methanol gelöst. Die Retentionszeiten verstehen sich vom Methanolpeak bis zum Substanzpeak (Min.).

### 1. Katalytische Hydrierung von 1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-pyridon-(2) (7a)<sup>3)</sup>

Eine Lösung von 3.06 g (0.02 Mol) **7a**<sup>3)</sup> in 100 ccm 50proz. wäbr. Methanol wurde nach Zugabe von 1 g 5proz. Rhodium/Kohle (Heraeus) bei 50° und Atmosphärendruck 4 Stdn. hydriert. Nach Filtration wurde das Methanol durch Eindampfen i. Vak. entfernt, der Rückstand mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Der nach dem Trocknen und Eindampfen des Chloroforms verbliebene Rückstand wurde i. Vak. destilliert. Ausb. 3.1 g (quantitat.). Sdp.<sub>2</sub>: Vorlauf 87–100°; Hauptfraktion 140–155° (ziehend). DC für beide Fraktionen 2 Flecke. *R<sub>F</sub>* 0.70 für **8a** und 0.90 für **11** (Fließm. I). Die Trennung von **8a** und **11** erfolgte säulenchromatographisch. Säule: 50 g Kieselgel 0.02 bis 0.5 mm (Merck). Elution mit Äther lieferte 150 mg **11**. Anschließende Elution mit Chloroform lieferte 2.7 g **8a** (87%).

**1-Methyl-3-äthyl-piperidon-(2) (11)** (Hydrogenolyseprodukt): Farbloses Öl, löslich in Äther und Chloroform. Sdp.<sub>2</sub> 87–90°. *R<sub>F</sub>* 0.90 bzw. 0.47 (Fließm. I bzw. Äther). IR (CHCl<sub>3</sub>): 2930 und 2865 (νCH); 1625/cm (νCO, Lactam).

**1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-piperidon-(2) (8a)**. Farbloses Öl, löslich in Wasser und Chloroform, schwer löslich in Äther. Sdp.<sub>2</sub> 153–155°. *R<sub>F</sub>* 0.70 (Fließm. I). *T<sub>R</sub>* 3.2 Min. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3300 (νOH geb. breit), 1610/cm (νCO, Lactam).

**N-Phenyl-carbamat:** Farblose Plättchen, Schmp. 95–97° (Methanol/Äther). *R<sub>F</sub>* 0.55 (Fließm. II). IR (KBr): 1722 und 1635/cm (νCO, N-Phenyl-carbamat und Lactam).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (276.3) Ber. C 65.19 H 7.29 N 10.13 Gef. C 65.12 H 7.09 N 9.95

### 2. Katalytische Hydrierung von 1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-pyridon-(6) (9a)<sup>3)</sup>

Eine Lösung von 765 mg (0.005 Mol) **9a** in 30 ccm 50proz. Methanol wurde nach Zusatz von 250 mg 5proz. Rhodium/Kohle (Heraeus) bei 50° und Atmosphärendruck 5 Stdn. hydriert. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei 1. Destillation im Kugelrohr (Luftbad 200–210°/2 Torr) ergab 650 mg (83%) farbloses Öl, das im DC 2 Flecke lieferte. *R<sub>F</sub>* 0.51 für **10a** und 0.85 für **12** (Fließm. I). Säulenchromatographische Trennung wie bei 1.: 20 mg **12** und 600 mg (77%) **10a**.

**1-Methyl-3-äthyl-piperidon-(6) (12)** (Hydrogenolyseprodukt): Farbloses Öl. Destillation im Kugelrohr (Luftbad 130–140°/2 Torr). *R<sub>F</sub>* 0.85 bzw. 0.18 (Fließm. I bzw. Äther). IR (CHCl<sub>3</sub>): 2925 (νCH); 1628/cm (νCO, Lactam).

*1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-piperidon-(6)* (**10a**): Farbloses Öl, löslich in Wasser und Chloroform, schwer löslich in Äther. Destillation im Kugelrohr (Luftbad 200–210°/2 Torr).  $R_F$  0.51 (Fließm. I).  $T_R$  4.1 Min. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3605 und 3410 (νOH frei und geb.); 1628/cm (νCO, Lactam).

*N-Phenyl-carbammat*: Farblose Kristalle, Schmp. 107–109° (Methylenchlorid/Äther).  $R_F$  0.32 (Fließm. II). IR (KBr): 1729 und 1630/cm (νCO, *N*-Phenyl-carbammat und Lactam).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (276.3) Ber. C 65.19 H 7.29 N 10.13 Gef. C 64.97 H 7.23 N 10.10

### 3. Katalytische Hydrierung von *1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-pyridon-(2)* (**7b**)<sup>3)</sup>

3.35 g (0.02 Mol) **7b** lieferten nach der Hydrierung analog 1. 3.00 g (90%) dc-reines *1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-piperidon-(2)* (**8b**). Farblose, hygroskopische Kristalle; löslich in Chloroform und Wasser, schwer löslich in Äther, Schmp. nach Vak.-Trocknung über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in der zugeschmolzenen Kapillare 55–57° (Äthanol/Äther). Sdp.<sub>1.6</sub> 150–152°.  $R_F$  0.85 (Fließm. I).  $T_R$  4.4 Min. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400 (νOH) und 1620/cm (νCO, Lactam). NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2 Singulets bei τ 7.05 (*N*-CH<sub>3</sub>) und τ 6.14 (austauschbar; OH); 1 Triplett bei τ 6.37 (γ-H); 2 Multipletts zentriert um τ 8.2 (3-H, 4-H, 5-H, α-H, β-H; 9 Protonen) und τ 6.7 ppm (6-H).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (171.2) Ber. C 63.13 H 10.00 N 8.18 Gef. C 63.22 H 10.12 N 8.02

*4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester*: Darstellung l. c.<sup>12)</sup>. Reinigung über neutrales Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Stufe 1 (Woelm). Es wurde mit Benzol/Äther (5 + 1) vorgewaschen und die Substanz anschließend mit Chloroform eluiert. Rote Kristalle, Schmp. 131–133° (Aceton).  $R_F$  0.78 (Fließm. II). IR (KBr): 1710 und 1626/cm (νCO, Ester und Lactam).

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (424.4) Ber. C 62.25 H 5.70 N 13.20 Gef. C 62.00 H 5.78 N 13.32

### 4. Katalytische Hydrierung von *1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-pyridon-(6)* (**9b**)<sup>3)</sup>

840 mg (0.005 Mol) **9b** lieferten nach der Hydrierung analog 1. 690 mg (81%) *1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-piperidon-(6)* (**10b**). Farbloses Öl, hygroskopisch, löslich in Chloroform und Wasser. Destillation im Kugelrohr (Luftbad 160°/1 Torr).  $R_F$  0.75 (Fließm. I).  $T_R$  6.2 Min. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3610 und 3400 (νOH frei und geb.); 1629/cm (νCO, Lactam). NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2 Singulets bei τ 7.08 (*N*-CH<sub>3</sub>) und τ 6.10 (austauschbar; OH); 1 Triplett bei τ 6.38 (γ-H); 3 Multipletts zentriert um τ 6.9 (2-H), τ 7.7 (5-H) und τ 8.4 ppm (3-H, 4-H, α-H, β-H; 7 Protonen).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (171.2) Ber. C 63.13 H 10.00 N 8.18 Gef. C 63.07 H 10.13 N 8.24

*4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester*: Darstellung wie bei 3. Rote, glänzende Plättchen, Schmp. 150–152° (Aceton).  $R_F$  0.56 (Fließm. II). IR (KBr): 1710 und 1630/cm (νCO, Ester und Lactam).

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (424.4) Ber. C 62.25 H 5.70 N 13.20 Gef. C 62.10 H 5.78 N 13.16

### 5. Hg<sup>II</sup>-ÄDTA-Dehydrierung von *1-Methyl-3-[2-hydroxy-äthyl]-piperidin* (**13a**)

a) Die bei der Dehydrierung von **13a** anfallende Neutralphase<sup>2)</sup> bestand aus 2 Substanzen. Ausb. 22%.  $R_F$  0.70 (Fließm. I), identisch mit **8a** und 0.51 (Fließm. I), identisch mit **10a**.  $T_R$  3.2 Min. für **8a** (95%) und 4.1 Min. für **10a** (5%).

b) Umsetzung des Reaktionsgemisches aus 5. a) mit *Phenylisocyanat*.  $R_F$  0.55 (Fließm. II), identisch mit *N-Phenyl-carbammat* von **8a** und 0.32 (Fließm. II), identisch mit *N-Phenyl-carbammat* von **10a**.

<sup>12)</sup> E. Hecker, Chem. Ber. **88**, 1666 (1955).

6. *Hg<sup>II</sup>-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-3-[3-hydroxy-propyl]-piperidin (13b)*

a) Die bei der Dehydrierung von **13b** anfallende Neutralphase<sup>2)</sup> bestand aus 2 Substanzen. Ausb. 31%.  $R_F$  0.85 (Fließm. I), identisch mit **8b** und 0.75 (Fließm. I), identisch mit **10b**.  $T_R$  4.4 Min. für **8b** (65%) und 6.2 Min. für **10b** (35%).

b) Umsetzung des Reaktionsgemisches aus 6. a) mit *4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid*. Das nach 3. erhaltene Produkt zeigte im DC 2 Flecke:  $R_F$  0.78, identisch mit dem „Azo“-ester von **8b** und 0.56, identisch mit dem „Azo“-ester von **10b** (Fließm. II).

7. *Säulenchromatographische Trennung des Estergemisches aus 6. b)*: Säule: 60 × 2 cm; Sorbens: Kieselgel 0.02–0.5 (Merck). Elution mit Aceton. Die Trennung ist optisch gut zu verfolgen. Zwischen beiden Substanzen bildet sich nach etwa 20 cm Laufstrecke eine farblose, substanzfreie Zone aus. Die Ester wurden getrennt aufgefangen und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels aus Aceton umkristallisiert.

*4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester von 8b*: Schmp. 131–133°; Misch-Schmp. mit authent. Ester ebenso. IR-Spektren übereinstimmend.  $R_F$ -Werte gleich.

*4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester von 10b*: Schmp. 150–152°; Misch-Schmp. mit authent. Ester ebenso. IR-Spektren und  $R_F$ -Werte gleich.

[331/71]

---