

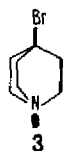
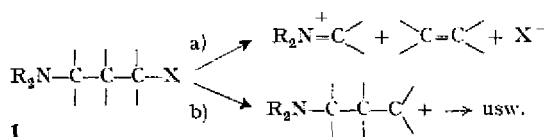
24. Die synchrone Fragmentierung von γ -Amino-cycloalkylhalogeniden. 3. Teil. 4-Chlorpiperidine

Fragmentierungsreaktionen, 13. Mitteilung

von R. D'Arcy, C. A. Grob, T. Kaffenberger und V. Krasnobajew

(6. X. 65)

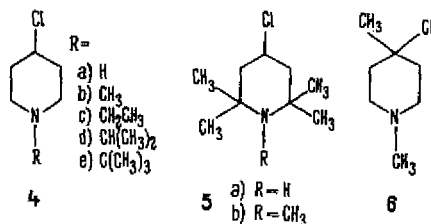
In früheren Mitteilungen ist die Auffassung vertreten worden, dass sich γ -Amino-halogenide (**1**) nach dem einstufigen, synchronen Mechanismus a) fragmentieren, wenn die Molekel eine Konfiguration oder Konformation einnimmt, in welcher sowohl die C-X-Bindung als auch das Orbital des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom anti-periplanar zur C β -C γ -Bindung orientiert sind [1] [2]. Andernfalls würde der zweistufige Mechanismus b) über ein Carbonium-Ion [3] in Erscheinung treten. Im Falle von 1-Amino-3-brom-adamantanen (**2**) [2] sowie von 4-Bromchinclidin (**3**) [4], beides Molekeln, welche obige stereoelektronische Bedingung erfüllen, konnte tatsächlich quantitative Fragmentierung nach dem synchronen Mechanismus a) festgestellt werden. Fragmentierungen dieser Art sind gegenüber solchen, welche nach dem zweistufigen Mechanismus b) verlaufen, beschleunigt, weil die Ionisation des Nucleofugs X durch die Aminogruppe unterstützt wird. Diese Erscheinung wurde als frangomerer Effekt bezeichnet [1] [2].



Bei der Beurteilung dieser Versuche ist zu berücksichtigen, dass der zweistufige Mechanismus b) bei den Verbindungen **2** und **3** stark benachteiligt ist, weil besonders energiereiche Carbonium-Ionen mit kationischem Zentrum am δ -Bruckenkopf eines bicyclischen Systems auftreten müssten. Es war daher mit der Möglichkeit zu rechnen, dass der synchrone Mechanismus a) nur in solchen Spezialfällen zu beobachten sei.

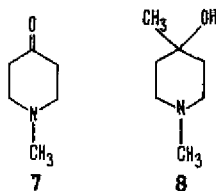
Deshalb schien es angezeigt, auch solche γ -Amino-halogenide zu untersuchen, welche sowohl die stereoelektronische Voraussetzung des synchronen Mechanismus a) erfüllen als auch zur Ausbildung normaler Carbonium-Ionen befähigt sind. Diesen Anforderungen entsprechen die in der vorliegenden Arbeit untersuchten 4-Chlorpiperidine **4a-e**, welche wie die entsprechenden Cyclohexan-Derivate vorwiegend in der Sesselform vorliegen [5]. Zur Klärung des Einflusses von Alkylsubstituenten

wurden zudem die in 2- und 6-Stellung geminal methylierten Vertreter **5a** und **5b** sowie das 1,4-Dimethyl-Derivat **6** mit tertiär gebundenem Chloratom untersucht.



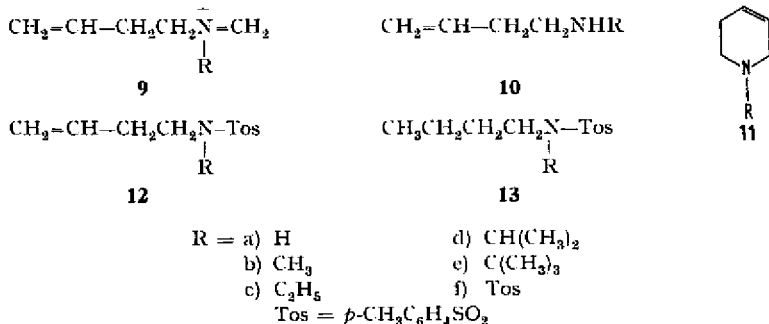
Wie in früheren Fällen galt es, zunächst das Ausmass der Fragmentierung sowie allfälliger Nebenreaktionen unter solvolytischen Bedingungen zu ermitteln. Ferner sollte geprüft werden, ob sich die Aminogruppe des Piperidinringes am geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt beteiligt, und zwar durch Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten (RG) der 4-Chlorpiperidine mit denjenigen entsprechender sekundärer und tertiärer Chloride *ohne* Stickstoffatom. Zu diesem Zweck wurden die RG-Konstanten der Verbindungen **4a–e**, **5a** und **5b** sowie **6** mit Cyclohexylchlorid bzw. 1-Chlor-1-methylcyclohexan verglichen. Als Lösungsmittel diente «80-Vol.-proz.» Äthanol. Zur Aufdeckung eines allfälligen Zusammenhanges zwischen Basizität und RG der 4-Chlorpiperidine wurden zudem ihre pK_a -Werte in Wasser bzw. 80-proz. Äthanol bestimmt.

Die Synthese der bisher noch unbekanntenen 4-Chlorpiperidine **4a–e**, **5a** und **5b** wird in einer weiteren Mitteilung beschrieben. Das noch unbekanntene 4-Chlor-1,4-dimethylpiperidin (**6**) wurde durch Addition von Methylolithium an 1-Methyl-4-piperidon (**7**) und Umsetzung des erhaltenen 1,4-Dimethyl-4-hydroxypiperidins (**8**) mit konz. Salzsäure erhalten. Die 4-Chlorpiperidine sind relativ stabile, destillierbare Basen, welche in wässrig-alkoholischer Lösung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit reagieren.



Präparative Solvolysen. Wie Vorversuche zeigten [6], hängt die Zusammensetzung der in Wasser oder 80-proz. Äthanol erhaltenen Produkte von der Konzentration der eingesetzten 4-Chlorpiperidine sowie von der Konzentration des Natriumhydroxids ab, welches zur Neutralisation des bei der Solvolyse gebildeten Chlorwasserstoffs zugesetzt wird. So erfolgte bei den N-Alkyl-4-chlorpiperidinen **4b–d** in 0,25M wässriger Lösung in Gegenwart von 3 Moläquivalenten NaOH (0,75N) bei 90° Fragmentierung zu den Carbimonium-Ionen **9b–d** bzw. deren Hydrolyseprodukte **10b–d** im Ausmasse von 70 bis 77%. Ausserdem trat 1,2-Elimination unter Bildung der N-Alkyl-tetrahydropyridine **11b–d** ein. Das am langsamsten reagierende N-*tert.*-Butyl-Derivat **4e** lieferte sogar ca. 85% des Eliminationsproduktes **11e** [6].

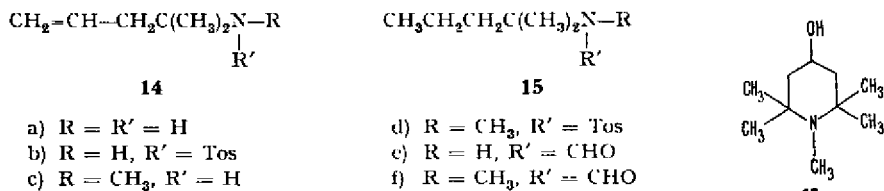
In der Annahme, dass die Tetrahydropyridine **11** durch eine NaOH-induzierte bimolekulare Elimination gebildet worden waren und dass sich diese störende Nebenreaktion durch Verdünnung zurückdrängen liesse, wurden 0,01M bzw. 0,025N Lösungen der 4-Chlorpiperidine **4a-e** und von NaOH in 80-proz. Äthanol für die präparativen Versuche verwendet. Unter diesen Bedingungen reagierten die 4-Chlorpiperidine



nach dem kinetischen Gesetz erster Ordnung unter praktisch quantitativer Fragmentierung zu den Carbimanium-Ionen **9a-e**. Die spontan sich anschliessende Hydrolyse lieferte die 1-Amino-3-butene **10a-e**, welche in Form ihrer meist öligen *p*-Toluolsulfonamide **12a-e** in analysenreiner Form isoliert werden konnten. Durch Hydrierung gingen diese in die kristallinen, synthetisch leicht zugänglichen N-Butyl-*p*-toluolsulfonamide **13a-e** über. Im Falle des 1-Amino-3-butens (**10a**) ergab die Tosylierung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und wässrigem Natriumhydroxid hauptsächlich das ölige Ditosyl-Derivat des 1-Amino-3-butens **12f**, welches durch Hydrierung in das leicht erhältliche Ditosyl-Derivat des *n*-Butylamins **13f** überging.

Die Ausbeuten an 1-Tosylamino-3-butenen **12a-d** betragen 95–100%, entsprechend der Genauigkeit der Isolierungsmethode. Im Falle des relativ langsam reagierenden 4-Chlor-1-methylpiperidins (**4b**) konnten beispielsweise maximal 95% des Fragmentierungsproduktes **9b** in Form des Tosylamids **12b** isoliert werden. Doch ergab die gaschromatographische Analyse des basischen Anteils der Solvolyseprodukte, dass ausschliesslich 1-Methylamino-3-buten (**10b**) darin vorlag.

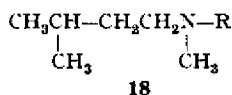
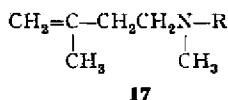
Die Tosylierungsmethode versagte bei der quantitativen Bestimmung des aus *N-tert.* Butyl-4-chlorpiperidin (**4e**) gebildeten 1-*tert.* Butylamino-3-butens (**10e**), weil infolge sterischer Hinderung die Umsetzung mit Tosylchlorid unvollständig verlief. Obwohl das ungesättigte Amin **10e** nur in ca. 92% Ausbeute in Form des Hydrochlorids isoliert werden konnte, muss es auf Grund der gaschromatographischen Analyse in praktisch quantitativer Ausbeute entstanden sein.



4-Chlor-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**5a**) wird ebenfalls vollständig fragmentiert, und zwar unter Bildung von 2-Amino-2-methyl-4-penten (**14a**), wie die praktisch quantitative Isolierung des Hydrochlorids sowie des Tosylamids **14b** anzeigte. Das gleichzeitig gebildete Aceton wurde als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen.

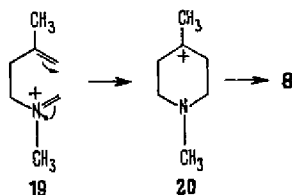
Das wesentlich langsamer reagierende N-Methyl-Derivat, nämlich 4-Chlor-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin (**5b**) setzte sich erst bei 130° mit brauchbarer Geschwindigkeit um. Dabei entstanden durch Fragmentierung 87% des als Tosylamid **14d** abgetrennten 2-Methylamino-2-methyl-4-pentens (**14c**), nebst dem Substitutionsprodukt 4-Hydroxy-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin (**16**).

Die durch Fragmentierung von **5a** und **5b** entstandenen ungesättigten Amine **14a** und **14c** wurden zu 2-Amino- bzw. 2-Methylamino-2-methyl-pentan **15a** bzw. **15c** hydriert und mit authentischen Proben identifiziert. Letztere wurden wie folgt hergestellt: 2-Methyl-2-pentanol ergab durch eine RITTER-Reaktion mit HCN und konz. Schwefelsäure 2-Formylamino-2-methyl-pentan (**15e**), welches zum primären Amin **15a** hydrolysiert wurde. N-Methylierung des Formamid-Derivates **15e** lieferte das N-Methyl-formamid-Derivat **15f**, das bei der Hydrolyse in das obige sekundäre Amin **15c** überging.



a) R = H
b) R = Tos

Die Zusammensetzung des Produktes der Solvolyse des *tert.* Chlorids, nämlich des 4-Chlor-1,4-dimethylpiperidins (**6**) in 80-proz. Äthanol war stark von der Konzentration der eingesetzten Lösung abhängig. In 0,04M Lösung entstanden 40% des als Tosylamid **17b** isolierten 1-Methylamino-3-methyl-3-butens (**17a**), nebst ca. 50% 1,4-Dimethyl-4-hydroxypiperidin (**8**). In 0,01M Lösung war die Ausbeute an Fragmentierungsprodukt **17a** 65%, in 0,001M Lösung 85%, wobei als Nebenprodukt wiederum ausschliesslich der *tert.* Alkohol **8** nachgewiesen werden konnte. Wie Kontrollversuche zeigten, wird letzterer von Tosylchlorid in wässriger Natriumhydroxid-Lösung nicht angegriffen.



Diese Resultate liessen vermuten, dass das durch Fragmentierung gebildete Carbimmonium-Ion **19** neben der Hydrolyse zum Amin **17a** noch Ringschluss zum 1,4-Dimethyl-4-hydroxypiperidin (**8**) erleidet und zwar über das Carbonium-Ion **20**. Die Bildung von 4-Hydroxypiperidin-Derivaten durch Ringschluss von $\Delta^{3,4}$ -Alkenylaminen und Formaldehyd ist mehrfach beschrieben worden [7]¹⁾. Diese als Variante der MANNICH-Reaktion aufzufassende Ringschlussreaktion tritt besonders leicht ein,

¹⁾ Wie BOHLMANN *et al.* [8] gezeigt haben, geht 1-Methylamino-3-buten mit Formaldehyd in wässriger Lösung bei pH 5 in ca. 50-proz. Ausbeute in 4-Hydroxy-1-methylpiperidin über.

wenn intermediär ein relativ stabiles Carbonium-Ion gebildet wird, wie beim Vorgang **19** → **20**.

Es war anzunehmen, dass sich die Ringschlussreaktion durch Verdünnen der Reaktionslösung und durch Abfangen des Formaldehyds zurückdrängen liesse, weil damit die Gleichgewichts-Konzentration des Carbinonium-Ions **19** verringert wird. In der Tat nahm die Fragmentierung in 0,001M Lösung in Gegenwart von Dimedon auf 92% zu, wie durch Isolierung des Formaldehyd-Dimedon-Kondensationsproduktes festgestellt werden konnte²⁾.

Zur Sicherung der Struktur des ungesättigten Amins **17a** wurde dessen Tosyl-derivat **17b** zu 1-(N-Methyl-N-tosylamino)-3-methyl-butan (**18b**) hydriert und letzteres zum bekannten Methyl-isoamylamin (**18a**) hydrolysiert.

Kinetische Messungen. Diese wurden konduktometrisch mit 10^{-2} bis 10^{-3} M Lösungen der freien Amine in 80-Vol.-proz. Äthanol unter Zusatz von 2-Moläquivalenten Triäthylamin durchgeführt. Unter diesen Bedingungen befolgten die Reaktionen genau das kinetische Gesetz erster Ordnung. In mehreren Fällen wurde statt Triäthylamin NaOH (2 Moläquiv.) zugesetzt und der Reaktionsverlauf titrimetrisch

Tab. 1. *RG-Konstanten erster Ordnung von 4-Chlorpiperidinen in 80-Vol.-proz. Äthanol, $c = 0,01$ M, mit Triäthylamin 0,02 M; maximale Abweichung $\pm 1\%$.*

Formel Nr. und Substituent	T (°C)	k (s ⁻¹)	$k_{rel}^{100^\circ}$	$E_{kcal/Mol}^\ddagger$	S_{cal}^\ddagger (°A)
(4a) 1-H	75	$3,49 \cdot 10^{-5}$	37	23,3	- 14,4
	90	$1,36 \cdot 10^{-4}$			
	100	$3,36 \cdot 10^{-4}$			
(4b) 1-Methyl	75	$9,81 \cdot 10^{-6}$	15	27,4	- 5,3
	90	$4,91 \cdot 10^{-5}$			
	100	$4,95 \cdot 10^{-5}$			
(4c) 1-Äthyl	75	$1,89 \cdot 10^{-5}$	27	24,5	- 11,9
	90	$9,84 \cdot 10^{-5}$			
	100	$2,44 \cdot 10^{-4}$			
(4d) 1-Isopropyl	75	$1,78 \cdot 10^{-5}$	25	24,4	- 12,4
	90	$9,16 \cdot 10^{-5}$			
	100	$2,26 \cdot 10^{-4}$			
(4e) 1-tert. Butyl	75	$6,19 \cdot 10^{-6}$	11	26,1	- 9,2
	90	$3,83 \cdot 10^{-5}$			
	100	$3,40 \cdot 10^{-5}$			
(5a) 2,2,6,6-tetramethyl	75	$5,41 \cdot 10^{-5}$	58	20,1	- 23,8
	90	$2,42 \cdot 10^{-4}$			
	100	$5,31 \cdot 10^{-4}$			
(5b) 1,2,2,6,6-pentamethyl	100	$9,07 \cdot 10^{-6}$	1		

a) bei 90°

b) titrimetrisch bestimmt. Statt Triäthylamin mit 0,015 N NaOH und 0,01 M NaCl.

²⁾ Diese ausgezeichnete Methode eignet sich leider nur für rasch reagierende 4-Chlorpiperidine, weil sich das Methylenbisdimedon bei längerem Erwärmen in Lösung zersetzt.

verfolgt. Die erhaltenen RG-Konstanten erster Ordnung stimmten mit den konduktometrisch gemessenen Konstanten gut überein. Aus den bei mehreren Temperaturen erhaltenen RG-Konstanten, welche in Tab. 1 zusammengefasst sind, wurden die Aktivierungsparameter E^\ddagger und S^\ddagger berechnet. Die relativen RG-Konstanten der 4-Chlorpiperidine **4a–e** sowie **5a** und **5b** bezogen auf Cyclohexylchlorid k/k_h sind in Tab. 3 zusammen mit den in Wasser bzw. 80-Vol.-proz. Äthanol bestimmten pK_a -Werten zusammengefasst.

Die Bestimmung der RG-Konstanten des Cyclohexylchlorids bei drei Temperaturen bot anfänglich grosse Schwierigkeiten. Bei den erforderlichen hohen Temperaturen setzt sich der gebildete Chlorwasserstoff allmählich mit dem Äthanol des Lösungsmittels um, was eine scheinbare Abnahme der RG-Konstanten zur Folge hat. Bei Zusatz von NaOH in äquimolekularer Menge wurde bereits das Glas des Reaktionsgefässes angegriffen, was wiederum die Messresultate verfälschte. Erst in Gegenwart von Triäthylamin konnten zwischen 110 und 130° gut reproduzierbare Konstanten erster Ordnung erhalten werden (Tab. 2). Diese weichen allerdings von den in der Literatur angegebenen Werten [9] ziemlich stark ab. In Tab. 4 sind die konduktometrisch gemessenen RG-Konstanten erster Ordnung von 4-Chlor-1,4-dimethylpiperidin (**6**) sowie von 1-Chlor-1-methylcyclohexan aufgeführt.

Tab. 2. RG-Konstanten erster Ordnung von Cyclohexylchlorid in 80-Vol.-proz. Äthanol, $c = 0,01$ M, mit Triäthylamin 0,02 M; maximale Abweichung $\pm 1\%$.

Temp. (°C)	k (s ⁻¹)	E^\ddagger kcal/Mol	S^\ddagger cal/° ²)
100	$2,98 \cdot 10^{-6}$ b)		
110	$6,99 \cdot 10^{-6}$		
120	$1,53 \cdot 10^{-5}$	23,9	- 22,1
130	$3,31 \cdot 10^{-5}$		

a) bei 120°; b) extrapoliert

Tab. 3. Relative RG-Konstanten (k/k_h) bezogen auf Cyclohexylchlorid ($k_h = 1$), frangomere Effekte f und pK_a -Werte von 4-Chlorpiperidinen

Formel Nr. und Substituent	k/k_h (100°)	f	pK_a (30°) Wasser	pK_a (30°) 80-proz. Äthanol
(4a) 1-H	113	280	9,63	8,80
(4b) 1-Methyl	47	118	8,60	7,70
(4c) 1-Äthyl	82	206	8,99	7,79
(4d) 1-Isopropyl	76	190	9,38	8,31
(4e) 1-tert. Butyl	34	86	9,50	8,10
(5a) 2,2,6,6-tetramethyl	178	450	—	8,79
(5b) 1,2,2,6,6-pentamethyl	3,02	6,7	—	8,21
Cyclohexylchlorid	1			

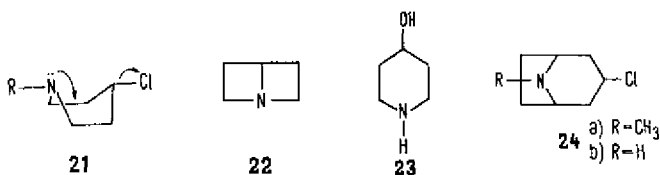
Diskussion. Wie die Tab. 3 zeigt, reagieren die 4-Chlorpiperidine, mit Ausnahme der 1,2,2,6,6-pentamethylierten Verbindung **5b**, wesentlich rascher als Cyclohexylchlorid. Die Ionisation des Chloratoms wird somit durch die Aminogruppe unterstützt, und zwar entweder durch intramolekulare nukleophile Substitution gemäss **21** (anchimerer Effekt) oder durch synchrone Fragmentierung (frangomerer Effekt). Die

Tab. 4. RG-Konstanten erster Ordnung von 4-Chlor-1,4-dimethylpiperidin (**6**) und 1-Chlor-1-methylcyclohexan; $c = 0,001$ M, mit Triäthylamin 0,002 M; maximale Abweichung $\pm 1^\circ_0$.

	Temp. (°C)	$k(s^{-1})$	k/k_h 75°	$E_{\text{kcal/Mol}}^{\pm}$	$S_{\text{cal}}^{\pm, a)}$
4-Chlor-1,4-dimethylpiperidin (6)	50	$4,97 \cdot 10^{-4}$		23,6	- 3,0
	60	$1,58 \cdot 10^{-3}$			
	75	$6,97 \cdot 10^{-3}$	6,34		
1-Chlor-1-methylcyclohexan	50	$7,68 \cdot 10^{-6}$		23,8	- 6,0
	60	$2,38 \cdot 10^{-4}$			
	75	$1,10 \cdot 10^{-3}$	1		

a) bei 75°

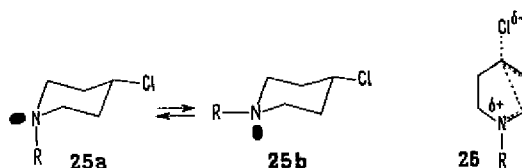
erste Reaktionsweise war *a priori* unwahrscheinlich, weil die 4-Chlorpiperidine in der energetisch ungünstigen Wannenform **21** reagieren und in stark gespannte 1-Azabicyclo(2.2.0)hexane, wie **22**, übergehen müssten. Dieser Reaktionsverlauf kann aber ausgeschlossen werden, weil die bicyclische Verbindung **22**, wie kürzlich gezeigt werden konnte [10], unter den oben beschriebenen Bedingungen, d. h. in 0,025 N Natriumhydroxid-Lösung, in 4-Hydroxypiperidin (**23**) übergeht. Salze des bicyclischen Systems **22**, wie sie aus N-substituierten 4-Chlorpiperidinen **21** (R = Alkyl) entstehen müssten, werden durch nukleophile Reagenzien noch rascher zu 4-substituierten Piperidinen geöffnet. Da bei der Solvolyse der 4-Chlorpiperidine **4a-e** und **5a** praktisch nur Fragmentierung eintritt, kann die gegenüber Cyclohexylchlorid erhöhte RG nur auf Grund des synchronen Mechanismus (Weg a), Seite 185) erklärt werden.



Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass γ -Aminohalogenide mit tertiärer Aminogruppe rascher fragmentieren als solche mit sekundärer Aminogruppe, wie auf Grund eines dominierenden elektromeren Effektes der Aminogruppe zu erwarten ist [2]. So reagiert das N,N-Dimethyl-Derivat des 1-Amino-3-brom-adamantans (**2**) 3,6mal rascher als das Monomethyl-Derivat [2]. Ferner fragmentiert das 3β -Chlor-tropan (**24a**) über 10mal rascher als das 3β -Chlor-nortropan (**24b**) [11]. Die Tatsache, dass die sekundären Amine **4a** und **5a** bei 100° rascher reagieren als die entsprechenden tertiären Amine **4b-e** bzw. **5b**, und das Fehlen eines einfachen Zusammenhanges zwischen dem N-Substituenten und der RG des betr. Amins (Tab. 1) sprechen für den Einfluss weiterer Faktoren. So steigt die RG in der Reihe **4b-e** von der N-Methyl- zur N-Äthyl-Verbindung etwas an, um über die N-Isopropyl- zur N-tert. Butyl-Verbindung wieder etwas abzunehmen. Dieses Verhalten lässt sich mit der Annahme erklären, dass der elektromere Effekt der Aminogruppe in der Reihenfolge N-H, N-Methyl, N-Äthyl, N-Isopropyl, N-tert. Butyl zunimmt, die Häufigkeit der zur Fragmentierung

geeigneten Konformation aber in dieser Reihenfolge abnimmt. Die Bilanz dieser gegeneinander wirkenden Effekte hätte zur Folge, dass bei 100° die optimale Reaktivität bei der N-Äthyl-Verbindung **4c** beobachtet wird. Da die Aktivierungsenergien der einzelnen 4-Chlorpiperidine um mehr als 7 kcal/Mol variieren (Tab. 1), variieren die relativen RG bereits bei geringen Temperaturveränderungen merklich.

Infolge der hohen Inversionsfrequenz des Stickstoffatoms [12] stellt sich bei den Piperidin-Derivaten ein Gleichgewicht der Konformationen **25a** und **25b** ein [5b]. Von diesen erscheint erstere mit äquatorialer Lage des N-Elektronenpaares zur synchronen Fragmentierung am geeignetsten, weil sowohl dieses als auch die C-Cl-Bindung zur C2-C3-Bindung anti-periplanar gerichtet sind. Aus sterischen Gründen sollte jedoch die zur Fragmentierung weniger günstige Konformation **25b** mit äquatorial gerichtetem Substituenten R vorherrschen [13]. Über die Lage dieser Konformer-Gleichgewichte können zurzeit keine genauen Angaben gemacht werden⁸⁾, doch ist anzunehmen, dass mit zunehmender Grösse von R der Anteil von **25b** auf Kosten von **25a** zunimmt. Somit wäre im Falle der sekundären Amine **4a** und **5a** die Konzentration der synchron fragmentierbaren Form **25a** am grössten, beim N-*tert.* Butyl-Derivat **4e** am geringsten. Auf diese Weise wird verständlich, weshalb die sekundären Amine **4a** und **5a** trotz des geringeren elektromeren Effektes der NH-Gruppierung rascher reagieren als das N-*tert.* Butyl-Derivat **4e** (Tab. 1). Weiterreichende Schlussfolgerungen sind aber angesichts der Temperaturabhängigkeit von Konformer-Gleichgewichten und des Fehlens eindeutiger Zusammenhänge in der Reihe der Aktivierungsenergien und -entropien nicht angebracht, um so weniger als die RG der 4-Chlorpiperidine, mit Ausnahme von **5b**, innerhalb eines relativ geringen Bereiches variieren (Tab. 1).



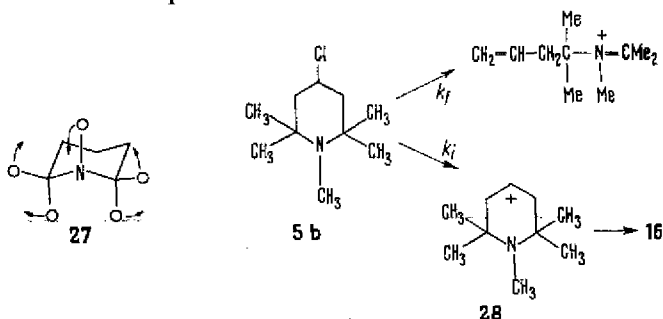
Auf Grund dieser Resultate wird der Übergangszustand der synchronen Fragmentierung der 4-Chlorpiperidine in Analogie zu früheren Arbeiten [2] [4] gemäss **26** formuliert. Diese Darstellung soll zum Ausdruck bringen, dass die Ionisation des Chloratoms mit der Lösung der C2-C3-Bindung gekoppelt ist und dass der an C2 auftretende Elektronenmangel durch den elektromeren Effekt der Aminogruppe teilweise kompensiert wird.

Auffällig ist, dass die RG durch die Einführung von geminalen Methylgruppen in 2- und 6-Stellung des 4-Chlorpiperidins **4a** kaum verändert wird, während die RG im Falle des N-Methyl-Derivates **4b** durch die zusätzlichen Substituenten um den Faktor 15 herabgesetzt wird (Tab. 1). Dieser Unterschied dürfte mit der Deformation der

⁸⁾ Nach ARONEY und LE FÈVRE [13] befindet sich das N-Elektronenpaar im Piperidin vorwiegend in äquatorialer Lage, im N-Methyl-Derivat jeweils gleich häufig in äquatorialer und axialer Lage. Neuere Arbeiten sind widersprüchlich [14], doch scheint die Lage des Konformer-Gleichgewichts lösungsmittelabhängig zu sein [15].

Ringe in den Verbindungen **5a** und **5b**⁴⁾ zusammenhängen und eine Folge der gegenseitigen Abstossung der axialen Methylgruppen in 2- und 6-Stellung sein⁵⁾.

Wie Modelle zeigen, bewirkt diese Deformation die Annäherung eines axialen N-Substituenten an die äquatorialen Methylgruppen in 2- und 6-Stellung, wie in **27** angedeutet wird. Die N-Methylgruppe in **5b** wird daher eher in die äquatoriale Lage abgedrängt werden als das kleinere N-H-Atom in **5a**, was sich auf die Fragmentierungsgeschwindigkeit des 4-Chlor-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidins (**5b**) nachteilig auswirken muss. Dadurch wird auch erklärlich, weshalb diese Verbindung nur wenig rascher als Cyclohexylchlorid reagiert ($k/k_b = 3$) und neben 87% Fragmentierungsprodukt noch Substitutionsprodukt liefert.



Diese Befunde sprechen dafür, dass bei der Solvolyse der Verbindung **5b** zwei Reaktionen nebeneinander ablaufen, nämlich eine beschleunigte synchrone Fragmentierung mit der RG-Konstante k_f und eine unbeschleunigte Ionisation zum Carbonium-Ion **28** mit der RG-Konstante k_i . Diese Auffassung wird durch einen kritischen Vergleich der beobachteten RG-Konstante k_b (Tab. 1) mit der Produktzusammensetzung gestützt:

$$\text{Für Simultan-Reaktionen gilt: } k_b = k_f + k_i. \quad (1)$$

Auf Grund von (1) und der Tatsache, dass sich Produktanteile wie ihre Bildungsgeschwindigkeiten verhalten, gilt, wenn F = Molenbruch der durch synchrone Fragmentierung gebildeten Produkte:

$$\frac{F}{1-F} = \frac{k_f}{k_i} = \frac{k_b - k_i}{k_i} = \frac{k_b}{k_i} - 1 \quad (2)$$

Somit beträgt die RG-Konstante der Ionisation zum Carbonium-Ion.

$$k_i = k_b (1 - F). \quad (3)$$

Aus k_b und dem aus Gleichung (1) berechneten Wert für k_i ergibt sich der fragmentarische Effekt f , welcher als Verhältnis der RG der synchronen Fragmentierung und der Reaktion über das Carbonium-Ion definiert worden ist [2]. Somit ist

$$f = \frac{k_f}{k_i}. \quad (4)$$

⁴⁾ Die 4-Chlorpiperidine **5a** und **5b** dürften die gleiche Konformation besitzen wie die entsprechenden 4-Hydroxy-Verbindungen, für welche kürzlich die Sesselform auf Grund der NMR.-Spektren abgeleitet wurde [16].

⁵⁾ Nach kürzlichen Berechnungen beträgt die freie Konformationsenergie von 1,3-syn-axialen Methylgruppen 3,7 kcal/Mol [17].

Schliesslich ergibt der Quotient aus k_h , der RG-Konstante der «homomorphen» Verbindung (im vorliegenden Fall Cyclohexylchlorid), und k_i die Herabsetzung der Ionisationsgeschwindigkeit der betr. fragmentierbaren Verbindung durch den induktiven Effekt.

Auf Grund obiger Beziehungen und der Annahme, dass sämtliches Fragmentierungsprodukt auf dem synchronen Reaktionswege entstanden ist, ergibt sich für die RG-Konstante k_i der Ionisation der Verbindung **5b** zum Carbonium-Ion **28** bei 100° der Wert $1,18 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, für die RG-Konstante der synchronen Fragmentierung k_f der Wert $7,89 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$. Der maximale frangomere Effekt beträgt somit 6,7. Da die RG-Konstante des Cyclohexylchlorids k_h bei 100° $2,98 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ beträgt (Tab. 2), wird die Ionisationsgeschwindigkeit von **5b** durch den induktiven Effekt des Stickstoffatoms um den Faktor 2,5 herabgesetzt. Dieser Wert stimmt mit den bei anderen cyclischen γ -Aminohalogeniden experimentell bestimmten Faktoren gut überein [18].

Bei den praktisch vollständig fragmentierenden 4-Chlorpiperidinen **4a-e** und **5a** (F ca. 1) entspricht k_f praktisch der beobachteten RG-Konstante k_b . Doch reagiert auch in diesen Fällen ein geringer, mit den verfügbaren analytischen Mitteln nicht nachweisbarer Anteil nach dem zweistufigen Mechanismus. Wird der für **5b** gefundene Wert von k_i verwendet, so ergeben sich die in Tab. 3 aufgeführten frangomeren Effekte der übrigen 4-Chlorpiperidine. Diese zwischen 86 und 450 liegenden Zahlen sind Näherungswerte, da sie auf der Annahme beruhen, dass die Ionisationsgeschwindigkeit der 4-Chlorpiperidine unabhängig von den Alkylsubstituenten in 1-, 2- und 6-Stellung des Piperidinringes sei. Dass dies nicht ganz zutrifft, zeigt der Vergleich der Solvolysesgeschwindigkeit von Cyclohexyltosylat mit seinen 3-, 4- und 5-alkylsubstituierten Derivaten [19].

Mittels des frangomeren Effektes f kann auf Grund der Beziehungen (2) und (4) der zu erwartende Molenbruch F an Fragmentierungsprodukt gemäss (6) berechnet werden, nämlich

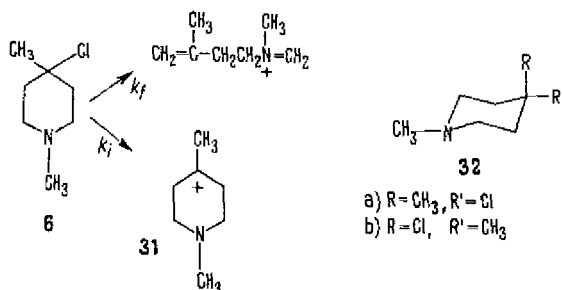
$$F = \frac{f}{f + 1}. \quad (6)$$

Die experimentell erhaltenen F -Werte können allerdings grösser sein, weil zusätzliches Fragmentierungsprodukt über das Carbonium-Ion gebildet werden kann. Da nun bereits bei einem frangomeren Effekt von 40 über 97% Fragmentierung auftreten muss, ist verständlich, dass mit Ausnahme des am langsamsten reagierenden 4-Chlor-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidins (**5b**) bei den 4-Chlorpiperidinen **4a-e** und **5a** nur Fragmentierungsprodukt isoliert werden konnte.

Wie aus den pK_b -Werten in Tab. 3 hervorgeht, besteht kein Zusammenhang zwischen der Basenstärke der 4-Chlorpiperidine in Wasser oder 80-proz. Äthanol und ihrer Fragmentierungsgeschwindigkeit. Wie in protischen Lösungsmitteln üblich, sind die sekundären Amine **4a** und **5a** stärker basisch als entsprechende *tert.* Amine. Die Basizität letzterer Verbindungen hängt vom N-Substituenten ab und nimmt in der induktiven Reihenfolge Methyl < Äthyl < Isopropyl < *tert.* Butyl zu. Dies spricht ebenfalls dafür, dass die Aminogruppe ihre Wirkung nicht durch ihren induktiven Effekt ausübt, sondern dass ihr elektromerer Effekt nebst stereoelektronischen Effekten die relative RG bestimmt [2].

Schliesslich sei das 4-Chlor-1,4-dimethylpiperidin (**6**) erwähnt, welches bei 75° 6,34mal rascher reagiert als das «homomorphe» 1-Chlor-1-methylcyclohexan (Tab. 4),

und zwar unter Bildung von 92% Fragmentierungsprodukt nebst dem Substitutionsprodukt 1,4-Dimethyl-4-hydroxypiperidin (8). Die Ionisation des tertiären Chlorids 6 wird somit ebenfalls durch die Aminogruppe unterstützt. Wiederum spricht das Verhältnis der relativen RG bzw. der Produktanteile für eine gleichzeitige synchrone Fragmentierung und unbeschleunigte Ionisation zum *tert.* Carbonium-Ion 31.



Auf Grund der beobachteten RG-Konstante, nämlich $6,97 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (Tab. 4) und der Fragmentierungszahl ($F = 0,92$) bei 75° ergibt sich nach Gleichung (3) für k_i ein Wert von $0,557 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, für k_f somit $6,413 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. Der frangomere Effekt f beträgt daher 11,5. Aus dem Verhältnis der RG-Konstante der «homomorphen» Verbindung 1-Methylcyclohexylchlorid und k_i ergibt sich eine Herabsetzung der Ionisationsgeschwindigkeit durch den induktiven Effekt um den Faktor 2, was für das *tert.* cyclische γ -Aminohalogenid 6 plausibel erscheint⁶⁾.

Es ist bemerkenswert, dass k_{rel} und die frangomere Beschleunigung beim tertiären Chlorid 6 bedeutend geringer sind als beim entsprechenden sekundären Chlorid 4b. Eine wesentliche Ursache für diesen Unterschied ist sicherlich in der Konformation der Molekel zu suchen. Da die freie Konformationsenergie für ein axiales Chloratom bedeutend geringer ist als für eine axiale Methylgruppe⁷⁾, dürfte die für die synchrone Fragmentierung günstige Konformation 32a weniger vertreten sein als die Konformation 32b mit äquatorial angeordneter Methylgruppe. Dieser sterische Effekt äussert sich auch darin, dass das tertiäre Chlorid 6 (bzw. 32) nur 700mal rascher reagiert als das sekundäre Chlorid 4b, während bei den «homomorphen» carbocyclischen Verbindungen das *tert.* Chlorid eine $3,8 \cdot 10^3$ mal höhere Reaktivität aufweist als das sekundäre.

Die vorliegenden Resultate zeigen, dass der synchrone Mechanismus a) (S. 185) auch dann über den zweistufigen Carbonium-Ion-Mechanismus b) dominiert, wenn letzterer nicht aus sterischen Gründen benachteiligt ist. Doch hängt die relative Geschwindigkeit beider Prozesse, wie sie sich im frangomeren Effekt äussert, in hohem Masse von stereoelektronischen Faktoren ab.

⁶⁾ Die Grösse dieses induktiven Faktors wird ausser von der Entfernung des N-Atoms vom kationischen Zentrum an C4 auch von der effektiven Dielektrizitätskonstante der Molekel und der unmittelbaren Umgebung abhängen [20]. Da das Carbonium-Ion 28 durch die geminalen Methylgruppen wirksamer gegen das Lösungsmittel abgeschirmt ist als das Carbonium-Ion 31, ist der etwas grössere induktive Effekt bei erster Verbindung plausibel.

⁷⁾ Bei Chlorcyclohexan beträgt dieser Wert nach ELIEL [21] 0,4 kcal/Mol, bei Methylcyclohexan 1,7 kcal/Mol.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 1^\circ$ bis 200° , darüber $\pm 2^\circ$. VRV = Vakuum-Rotationsverdampfer.

Synthesen. – Über die Synthesen der 4-Chlorpiperidine **4a–c**, **5a** und **5b** wird gesondert berichtet.

4-Hydroxy-1,4-dimethyl-piperidin (8) wurde wie folgt hergestellt: Aus 3,85 g (0,51 Mol) Lithiumband in 80 ml abs. Äther und 42,5 g (0,3 Mol) Methyljodid in 80 ml abs. Äther wurde wie üblich Methyllithium hergestellt. Zur mit Eis gekühlten Lösung wurde darauf eine Lösung von 5,65 g (0,05 Mol) 1-Methyl-4-piperidon (FLUKA) unter Rühren zugetropft und das Reaktionsgemisch anschliessend 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig mit 20 ml Eiswasser zersetzt und mit 3N Salzsäure kongosauer gestellt. Dann wurde unter Kühlen mit soviel Kaliumcarbonat versetzt, dass ein Brei entstand. Nach Abdekantieren der Ätherlösung und mehrmaliger Extraktion des obigen Breis mit frischem Äther wurden die vereinigten Ätherlösungen über K_2CO_3 getrocknet und über eine Kolonne eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte nach der Destillation bei 93–102°/36 Torr 4,62 g (72%) der Verbindung **8**, welche anschliessend kristallisierte. Ein Ansatz aus 10,5 g Lithium, 128 g Methyljodid und 17,8 g 1-Methyl-4-piperidon ergab 14,7 g (79%) der Verbindung **8**, Sdp. 93–100°/37 Torr. Aus Äther-Pentan hygroskopische Nadeln, Smp. 68,5–69,5.

Pikrat: Aus Aceton-Äther gelbe Nadeln, Smp. 187–195°.

$C_{13}H_{18}O_8N_4$ Ber. C 43,75 H 5,06 N 15,64% Gef. C 43,58 H 5,16 N 15,38%

Methyljodid: Aus Isopropanol farblose Körnchen, Smp. 300–305° (Zers.).

4-Chlor-1,4-dimethyl-piperidin (6)-hydrochlorid. 5 g 4-Hydroxy-1,4-dimethyl-piperidin (**8**) wurden in 50 ml bei 0° mit HCl gesättigter Salzsäure im verschlossenen Gefäss (Glas) während 15 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen der leicht gelben Reaktionslösung im Vakuum-Rotationsverdampfer (VRV) resultierte ein krist. Rückstand, der über festem Kaliumhydroxid im Vakuum getrocknet wurde. Aus Chloroform-Petroläther hygroskopische Plättchen, Smp. 163–163,5°. Durchschnittliche Ausbeute 70%.

$C_7H_{16}NCl_2$ Ber. C 45,66 H 8,21 N 7,61% Gef. C 45,75 H 8,46 N 7,34%

4-Brom-1,4-dimethylpiperidin-hydrobromid. Die Umsetzung von 12,9 g des Alkohols **8** mit 250 ml 66-proz. wässriger HBr-Lösung bei 20° während 48 Std. ergab nach obiger Aufarbeitung 21,8 g (80%) des Hydrobromids. Farblose Blättchen, Smp. 145–150°.

$C_7H_{16}NBr_2$ Ber. C 30,79 H 5,54 Br 58,54% Gef. C 31,07 H 5,67 Br 57,97%

1-Chlor-1-methylcyclohexan wurde nach BROWN und FLETCHER [22] aus dem entsprechenden Alkohol hergestellt. Sdp. wie Lit. [22] 83–84°/100 Torr.

Präparative Solvolysen. – Diese wurden in der für 4-Chlor-1-methylpiperidin (**4b**) eingehend beschriebenen Weise durchgeführt und bei jeder einzelnen Verbindung mehrmals wiederholt.

N-Methyl-4-chlor-piperidin (4b). 2,55 g (15 mMol) N-Methyl-4-chlor-piperidin-hydrochlorid (**4b**) wurden in einem 2-l-Rundkolben mit Rückflusskühler in einer Lösung von 1,8 g (45 mMol) Natriumhydroxid in 1,5 l ca. 80 Vol.-proz. Äthanol gelöst und 88 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde mit 10 ml 8N Schwefelsäure eben kongosauer gestellt und im Rotationsverdampfer bei 50°/12–15 Torr bis auf ca. 100 ml eingesengt. Der wässrige, praktisch alkoholfreie Rückstand wurde quantitativ in einen 300-ml-Sulfierkolben mit Rückflusskühler und Thermometer übergeführt und durch Zugabe von 20-proz. Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Unter heftigem Rühren wurden 1,2 g (30 mMol) Natriumhydroxid und 3 g (16 mMol) reines, feinpulverisiertes *p*-Toluolsulfochlorid eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und hierauf die gleiche Menge Natriumhydroxid (1,2 g) und Tosylchlorid (3 g) zugegeben. Nach weiterem Rühren, im Abstand von 30 Min., wurden noch zweimal die halben Mengen (je 0,6 g Natriumhydroxid und 1,5 g Tosylchlorid) zugegeben und die Reaktionslösung auf 60° erwärmt. Durch Zugabe von 5 g Natriumhydroxid wurde das überschüssige Tosylchlorid bei derselben Temperatur zersetzt; nach ca. 30 Min. war kein Tosylchlorid-Geruch mehr wahrnehmbar.

Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt und das Tosylamid **12b** dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit 20 ml Wasser und zum Trocknen mit 5 ml 50-proz. Kalilauge geschüttelt. Nach nochmaligem Trocknen über wenig Pottasche wurde der Äther über eine Kolonne abdestilliert und der Rückstand im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es resultierten 3,45 g (96%) N-Methyl-N-(buten-(3)-yl)-*p*-toluolsulfonamid (**12b**), das bereits analysenrein war. λ_{max} 6,1 μ ($>C=CH_2$), 7,5 und 8,6 μ (-OTs) in CH_2Cl_2 .

$C_{12}H_{17}O_2NS$ Ber. C 60,24 H 7,16% Gef. C 60,06 H 7,04%

In einem Kontrollversuch wurde die Solvolyse von **4b** wie oben beschrieben wiederholt. Dann wurde die Reaktionslösung mit 3N HCl eben kongosauer gestellt und die Hauptmenge des Äthanol im VRV entfernt. Die eingeeengte Lösung wurde hierauf mit Pottasche gesättigt und mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten und getrockneten Ätherlösungen wurden stark eingeeengt und eine Probe mit einer Marlophen-Kolonne auf einem Aerograph HyFi 600B (WILKENS Instrument und Research AG., Basel) mit Stickstoff als Trägergas gaschromatographiert. Das erhaltene Diagramm zeigte die Anwesenheit eines einzigen Reaktionsproduktes an. Die Solvolyse von **4b** in $10^{-3}M$ Lösung ergab dasselbe Resultat.

N-Äthyl-4-chlor-piperidin (**4c**). 2,76 g (15 mMol) N-Äthyl-4-chlor-piperidin-hydrochlorid und 1,8 g (45 mMol) Natriumhydroxid wurden in 1,5 l 80-proz. Äthanol gelöst und nach obiger Vorschrift ca. 40 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss erhitzt. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung resultierten 3,75 g (98%) N-Äthyl-N-(buten-(3)-yl)-tosylamid (**12c**) als gelbliches, bereits analysenreines Öl. In CH_2Cl_2 λ_{max} 6,1 μ ($>C=CH_2$), 7,5 μ und 8,65 μ (-OTs).

$C_{13}H_{18}O_2NS$ Ber. C 61,64 H 7,65 S 12,65% Gef. C 62,00 H 7,63 S 12,40%

N-Isopropyl-4-chlor-piperidin (**4d**). 2,97 g (15 mMol) N-Isopropyl-4-chlor-piperidin-hydrochlorid und 1,8 g (45 mMol) Natriumhydroxid wurden in 1,5 l 80-proz. Äthanol gelöst und nach der obigen Vorschrift ca. 40 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisierten 3,85 g (98%) analysenreines N-Isopropyl-N-(buten-(3)-yl)-tosylamid (**12d**). Aus Äther/Petroläther Smp. 49°. In CH_2Cl_2 λ_{max} 6,1 μ ($>C=CH_2$), 7,55 μ und 8,6 μ (-OTs).

$C_{14}H_{21}O_2NS$ (267,37) Ber. C 62,90 H 7,92% Gef. C 62,73 H 7,77%

N-tert.-Butyl-4-chlor-piperidin (**4e**). 3,18 g (15 mMol) N-tert.-Butyl-4-chlor-piperidin-hydrochlorid und 1,8 g (45 mMol) Natriumhydroxid wurden in 1,5 l 80-proz. Äthanol gelöst und 96 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Ansäuern mit 10 ml 8N Schwefelsäure und Einengen der Reaktionslösung wie bei den oben beschriebenen Versuchen wurde der wässrige Rückstand unter Eiskühlung mit Natriumhydroxid alkalisiert, mit Pottasche gesättigt und die Basen viermal mit je 100 ml Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherextrakte über Pottasche wurde mit HCl in Äther versetzt und eingedampft. Der Rückstand (2,52 g) wurde in 30 ml heissem Isopropanol gelöst und mit Äther versetzt. Nach kurzem Stehenlassen bei 0° kristallisierten 2,21 g (91%) 1-(tert.-Butylamino)-3-buten-hydrochlorid (**10e**) in grossen, farblosen Nadeln. Smp. 178–183°. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol/Äther Smp. 191–192°. IR.-Spektrum in KBr λ_{max} 6,1 μ ($>C=CH_2$), 10,9 μ ($>C=CH_2$).

$C_8H_{18}NCl$ (163,62) Ber. C 58,72 H 11,09 N 8,56% Gef. C 58,91 H 11,17 N 8,76%

Zur Identifizierung wurden 200 mg des Hydrochlorids von **10e** über 10% Palladium auf Aktivkohle in 30 ml Feinsprit hydriert, wobei 1 Äquiv. H_2 aufgenommen wurde. Nach dem Filtrieren und Entfernen des Alkohols bei 50°/12–15 Torr resultierten 190 mg (95%) N-tert.-Butylbutylaminhydrochlorid. Aus Isopropanol/Äther Smp. 192°. Der Misch-Smp. mit einer authentischen Probe zeigte keine Depression; die IR.-Spektren beider Substanzen waren identisch.

4-Chlor-piperidin (**4a**). 0,5 g (3,2 mMol) 4-Chlor-piperidin-hydrochlorid und 0,38 g (9,6 mMol) Natriumhydroxid wurden in 300 ml 80-proz. Äthanol gelöst und während 20 Std. unter Rückfluss gekocht und wie bei (**4b**) beschrieben tosyliert. Das gebildete, sehr zähflüssige Ditosylamid **12f** wurde über Watte abfiltriert, letztere mit 100 ml Äther extrahiert und die Ätherlösung nacheinander mit 20 ml Wasser und 5 ml 50% Kaliumhydroxidlösung gewaschen und der Äther über eine Kolonne abdestilliert. Es resultierten 1,14 g (93%) zähflüssiges Ditosylamid **12f**, welches über Platin in Äthanol zu N-Butyl-bis-tosylamid **13f** hydriert und durch Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert wurde. Blättchen aus Methanol/Wasser, Smp. 86°.

Die alkalische Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Nach Aufarbeitung resultierten 33 mg (4,5%) N-(Buten-(3)-yl)-tosylamid (**12a**) als farbloses Öl.

$C_{11}H_{13}O_2NS$ Ber. C 58,65 H 6,41 N 6,22% Gef. C 58,40 H 6,87 N 6,35%

4-Chlor-2, 2, 6, 6-tetramethyl-piperidin (**5a**). – a) 3,18 g (15 mMol) 4-Chlor-2, 2, 6, 6-tetramethyl-piperidin-hydrochlorid und 1,8 g (45 mMol) Natriumhydroxid wurden in 1,5 l 80-proz. Äthanol während 14 Std. unter Rückfluss gekocht und wie üblich aufgearbeitet und tosyliert. Es resultierten 3,58 g (98%) analysenreines Tosylamid **14b**. Nach Umkristallisieren aus Äther Smp. 84°. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 , λ_{max} 6,1 μ (>C=CH_2), 7,55 μ und 8,65 μ (–OTs).

$C_{18}H_{19}O_2NS$ (253,34) Ber. C 61,64 H 7,56% Gef. C 61,61 H 7,71%

b) 3,18 g (15 mMol) Hydrochlorid **5a** und 1,8 g (45 mMol) Natriumhydroxid wurden wie oben in 1,5 l 80-proz. Äthanol während 14 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung mit konz. HCl kongosauer gestellt und das Lösungsmittel bei 50°/12–15 Torr vollständig entfernt. Der farblose Rückstand wurde viermal mit je 50 ml Methylenechlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte filtriert und das Methylenechlorid unter schwach vermindertem Druck entfernt. Es resultierten 2,01 g (99%) 2-Amino-2-methyl-4-penten (**14a**) als Hydrochlorid vom Smp. 178–182°. Aus Methylenechlorid/Äther 1,99 g grosse Nadeln vom Smp. 188°. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 , λ_{max} 6,1 μ und 10,9 μ (>C=CH_2).

$C_8H_{14}NCl$ (135,63) Ber. C 53,13 H 10,40 N 10,37% Gef. C 53,27 H 10,41 N 10,10%

Zur Identifizierung wurden 500 mg des obigen Hydrochlorids **4a** über Platinoxid in 50 ml Feinsprit hydriert, wobei 1 Äquiv. H_2 aufgenommen wurde. Das nach üblicher Aufarbeitung quantitativ erhaltene Hydrochlorid des 2-Amino-2-methylpentans (**15a**), aus Methylenechlorid/Äther Smp. 216°, war mit einer authentischen Probe identisch.

4-Chlor-1, 2, 2, 6, 6-pentamethyl-piperidin (**5b**). – a) 1,0 g (4,4 mMol) des Hydrochlorids von **5b** und 0,53 g (13,2 mMol) Natriumhydroxid wurden in 100 ml 80-proz. Äthanol gelöst und im verschlossenen Rohr 18 Std. auf 130° erhitzt. Nach dem Öffnen des erkalteten Rohres wurde die alkoholische Lösung mit 1 ml konz. Salzsäure kongosauer gestellt und bei 50°/15 Torr eingedampft. Der Rückstand wurde viermal mit je 30 ml Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung filtriert und auf ca. 10 ml im Vakuum eingengt. Durch Zugabe von Äther wurden 0,57 g (86%) Fragmentierungsprodukt 2-Methylamino-2-methyl-4-penten (**14c**) als Hydrochlorid isoliert. Aus Methylenechlorid/Äther Smp. 119–120°. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 , λ_{max} 6,1 μ (>C=CH_2), 10,9 μ (>C=CH_2).

$C_7H_{16}NCl$ (149,63) Ber. C 56,18 H 10,78% Gef. C 56,30 H 10,86%

Zur Identifizierung wurden 300 mg Hydrochlorid **14c** über 10% Palladium auf Aktivkohle in 30 ml Feinsprit hydriert, wobei 1 Äquiv. H_2 aufgenommen wurde. Nach Filtration und Eindampfen bei 50°/15 Torr resultierten 290 mg 2-Methylamino-2-methylpentan-hydrochlorid (**15c**), aus Methylenechlorid/Äther lange Nadeln vom Smp. 116–117°, welches mit einer authentischen Probe von **15c** identisch war. Aus der Mutterlauge wurde durch Zugabe von Petroläther 0,092 g (10%) 4-Hydroxy-1, 2, 2, 6, 6-pentamethyl-piperidin-hydrochlorid (**16**) gefällt. Aus Isopropanol/Äther Smp. 250° (Zers.). Dieses war mit dem Hydrochlorid einer authentischen Probe von **16** [23] identisch.

b) 1,0 g (5,2 mMol) 4-Chlor-1, 2, 2, 6, 6-pentamethyl-piperidin (**5b**) und 0,44 g (11 mMol) Natriumhydroxid in 100 ml 80-proz. Äthanol wurden wie oben 14 Std. auf 130° erhitzt. Nach der üblichen Tosylierung und Aufarbeitung wurden 1,215 g (87%) analysenreines zähflüssiges Tosylamid **14d** erhalten. IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 , λ_{max} 6,1 μ (>C=CH_2), 7,55 μ und 8,56 μ (–OTs).

$C_{14}H_{21}O_2NS$ (267,39) Ber. C 62,90 H 7,92% Gef. C 63,11 H 8,05%

Aus der nach Abtrennung des obigen Tosylamids **14d** verbliebenen Reaktionslösung konnten nach üblicher Aufarbeitung 0,07 g (7%) 4-Hydroxy-1, 2, 2, 6, 6-pentamethyl-piperidin (**16**) als Hydrochlorid vom Smp. 250° (Zers.) isoliert werden.

4-Chlor-1, 4-dimethylpiperidin (**6**). – a) 1,84 g (0,01 Mol) Hydrochlorid von **6** wurden in eine auf 75° vorgewärmte Lösung von 1,2 g (0,03 Mol) NaOH in 1 l 80-proz. Äthanol eingetragen und während 30 Min. bei 75° gehalten. Dann wurde die Reaktionslösung mit 8N Schwefelsäure auf pH 3 eingestellt und im VRV auf ca. 300 ml eingengt. Nachdem durch Zugabe von 10N NaOH wieder auf pH 3 eingestellt worden war, wurde im VRV auf ca. 50 ml eingengt. Dann wurde wie

bei der Verbindung **4b** beschrieben mit total 4,4 g Tosylchlorid und 3,6 g NaOH tosyliert und nach der Zersetzung des überschüssigen Tosylchlorides die schwach angesäuerte Reaktionslösung mit total 400 ml Äther extrahiert. Aus der Ätherlösung konnten im Durchschnitt von 3 Versuchen 65% Tosyl-Derivat **17b** des 1-Methylamino-3-methyl-3-butens **17a** als analysenreines Öl isoliert werden, Sdp. 130–133°/0,02 Torr. λ_{max} 6,06 μ ($\text{C}=\text{CH}_2$), 7,50 und 8,65 μ (–OTs).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NS}$ Ber. C 61,64 H 7,56 N 5,53% Gef. C 61,50 H 7,73 N 5,34%

Bei der Hydrierung über Palladium-Kohle in Äthanol wurde ein Mol Wasserstoff aufgenommen, wobei das *p*-Toluolsulfonamid des Methyl-isoamylamins (**18b**), Sdp. 147–148°/0,02 Torr, entstand. (Dieses wurde wie weiter unten beschrieben zu Methylisoamylamin hydrolysiert.)

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NS}$ Ber. C 61,15 H 8,29 N 5,49% Gef. C 61,20 H 8,09 N 5,33%

Die nach Extraktion des Tosylamids **17b** verbliebene saure Lösung wurde mit K_2CO_3 gesättigt und über Nacht im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat mit Äther extrahiert. Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung lieferte im Durchschnitt dreier Versuche 29% des oben beschriebenen 4-Hydroxy-1,4-dimethylpiperidins (**8**), Sdp. 97–102°/35 Torr, dessen Methyljodid bei 300–305° schmolz und mit dem oben beschriebenen Produkt identisch war.

Die Wiederholung dieses Versuches mit einer 0,001 M Lösung des Hydrochlorids von **6**, 0,003 M in bezug auf NaOH, ergab 85% analysenreines Tosylamid **17b**.

b) Eine ca. 10^{-3} M-Lösung des Hydrochlorids von **6**, hergestellt durch Lösen von 91,2 mg (0,495 mMol) dieser Verbindung in 500 ml 80-proz. Äthanol, wurde mit 200 mg (1,4 mMol) Dimedon und 725 mg (7,2 mMol) Triäthylamin versetzt und 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Lösung mit 3N-HCl auf pH 3 eingestellt und im VRV bei 35° zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit ca. 100 ml Eiswasser digeriert und das Methylenbisdimedon auf einem Glasfiltertiegel abfiltriert. Nach 3stdg. Trocknen bei 80° bis zur Gewichtskonstanz wog dieses 134,1 mg entsprechend einer Ausbeute an Formaldehyd von 92,3%. Der Smp. 189–190° ergab mit demjenigen einer authentischen Probe keine Depression. Die dreimalige Wiederholung der obigen Solvolyse ergab Ausbeuten von 91,6, 93,27 und 90,33% Methylenbisdimedon und somit einen Mittelwert von 92%. Zur Kontrolle wurden 151,6 mg authentisches Methylenbisdimedon unter den obigen Solvolysbedingungen, d. h. mit 50 mg Dimedon und 725 mg Triäthylamin in 500 ml 80-proz. Äthanol, behandelt. Nach der Aufarbeitung wurden 152,0 mg Methylenbisdimedon zurückgewonnen.

Synthese der Vergleichssubstanzen. *p*-Toluolsulfonamide (Tosylamide). – a) *N*-Butyltosylamid (**13a**) und *N*-Butyl-ditosylamid (**13f**). – a) Aus *n*-Butylamin. 7,5 g *n*-Butylamin und 12 g NaOH wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 43 g (2 Äquiv.) Tosylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 3 Std. unter Rückfluss gehalten, das sich abscheidende Öl durch Dekantieren abgetrennt und mit verd. NaOH und anschliessend mit Wasser neutral gewaschen. Das in Methanol aufgenommene Öl wurde nach der Zugabe von etwas Wasser zur Kristallisation gebracht, wobei 4,5 g (12%) Ditosylamid (**13f**) erhalten wurden; Smp. 86,5–87°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{NS}_2$ Ber. C 56,68 H 6,08 N 3,67% Gef. C 56,93 H 6,09 N 3,69%

Der NaOH-Auszug wurde mit verd. HCl angesäuert und das ausfallende Öl mit Essigester extrahiert. Die Essigesterlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet, das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der Rückstand aus Wasser-Methanol umkristallisiert, wobei 15,1 g (63%) des Monotosylamids **13a** als farblose Kristalle erhalten wurden; Smp. 41–42°. Nach zweimaliger Kristallisation Smp. 42,5–43°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{NS}$ Ber. C 59,13 H 7,51% Gef. C 59,02 H 7,07%

b) Aus **12a** bzw. **12f**. 500 mg **12a** wurden über 10 mg Platinoxid in 15 ml Äthanol hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Äquiv. Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach Filtration und Eindampfen unter vermindertem Druck resultierten 500 mg (99,5%) *N*-Butyl-tosylamid (**13a**), aus Methanol-Wasser Smp. 42,5–43°, welches mit dem obigen **13a** auf Grund des Misch-Smp. und des IR.-Spektrums identisch war.

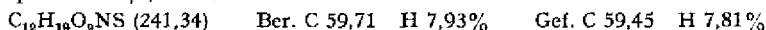
Analoge Hydrierung des Ditosylamids **12f** über 10-proz. Palladium-Kohle lieferte das gesättigte Ditosylamid **13f**, aus Methanol-Wasser Smp. 86–87°, welches mit dem unter a) beschriebenen Produkt identisch war.

2. *N*-Methyl-*N*-butyltosylamid (**13b**). – a) Aus *n*-Butylamin. 20 g *n*-Butylamin in 70 g 85-proz. Ameisensäure wurden während 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Destillation der Reaktions-

lösung ergab 23,8 g (86%) des Formamids des *n*-Butylamins als farblose Flüssigkeit; Sdp. 146°/49 Torr.

18 g des Formamids in 200 ml abs. Äther wurden im Laufe von 2 Std. zu 9 g LiAlH_4 in 350 ml abs. Äther zugetropft und 22 Std. unter Rückfluss gehalten. Anschliessend wurden 10,5 ml Wasser, dann 7,86 ml einer 20-proz. NaOH-Lösung und nochmals 36,9 ml Wasser zugegeben. Der entstandene Niederschlag und die wässrige Schicht wurden im Scheidetrichter abgetrennt und gut mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherlösungen und Entfernen des Äthers ergab die Destillation bei Atmosphärendruck 9,79 g (57%) *N*-Methyl-*N*-butylamin als farblose Flüssigkeit; Sdp. 87–88°. Das aus Aceton umkristallisierte Hydrochlorid bildete farblose Tafeln und schmolz bei 168–169° (Lit. Sdp. 91°/760 Torr, Smp. des Hydrochlorids: 170–171° [24]).

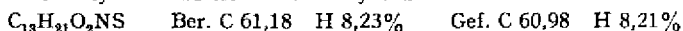
Die Tosylierung des obigen Amins erfolgte wie üblich in wässriger NaOH-Lösung mit Tosylchlorid und lieferte nach der üblichen Aufarbeitung 9,12 g (93,5%) *N*-Methyl-*N*-butyl-tosylamid (**13b**); Sdp. 110–112°/0,02 Torr.



b) *Aus 12b*. Hydrierung von **12b** in Äthanol über 10-proz. Palladium-Kohle lieferte ebenfalls das obige ölige Tosylamid **13b**, Sdp. 110–112°/0,02 Torr.

3. *N*-Äthyl-*N*-butyltosylamid (**13c**). – a) *Aus N*-Äthyl-*N*-butylamin. 5 g Butyraldehyd und 3,08 g Äthylamin ergaben nach der Hydrierung in 25 ml abs. Äthanol über 10-proz. Pd/C 3,45 g (50%) *N*-Äthyl-*N*-butylamin als farblose Flüssigkeit; Sdp. 119–121° (Lit. Sdp. 122–123° [25]).

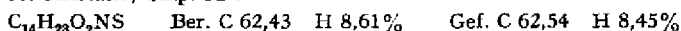
Nach der Tosylierung von 3 g dieses Amins wurden 4,35 g (95%) *N*-Äthyl-*N*-butyltosylamid (**13c**) als farblose Flüssigkeit isoliert; Sdp. 129–130°/0,06 Torr. Das IR.-Spektrum war identisch mit dem aus der Solvolyse von **4c** erhaltenen Tosylamid.



b) *Aus 12c*. Die Hydrierung von **12c** aus der Solvolyse von **4c** über Palladium-Kohle in Äthanol lieferte ebenfalls die obige Verbindung **13c**.

4. *N*-Isopropyl-*N*-butyltosylamid (**13d**). – a) *Aus Isopropylamin*. 5 g Isopropylamin und 5 g Butyraldehyd ergaben bei der Hydrierung 4,5 g (57%) *N*-Isopropyl-*n*-butylamin als farblose Flüssigkeit; Sdp. 129–130°.

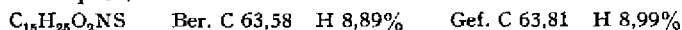
Die Tosylierung von 3,2 g dieser Base lieferte 4,5 g (88%) *N*-Isopropyl-*N*-butyltosylamid (**13d**) als farblose Kristalle; Smp. 52°.



b) *Aus 12d*. Hydrierung des ungesättigten Tosylamids **12d** aus der Solvolyse von **4d** ergab ebenfalls **13d**.

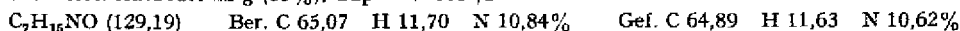
5. *N*-tert.-Butyl-*N*-butyltosylamid (**13e**). – a) *Aus tert. Butylamin*. 10 g *tert.* Butylamin und 10 g Butyraldehyd lieferten nach der Hydrierung 11 g (59%) *N*-tert.-Butyl-*n*-butylamin als farblose Flüssigkeit; Sdp.: 138–140°.

Die Tosylierung dieser Base lieferte 7,84 g (72%) *N*-tert.-Butyl-*N*-butyltosylamid (**13e**); aus Methanol-Wasser Smp. 36,5–37°.



b) *Aus 12e*. Hydrierung des Tosylamids **12e** aus der Solvolyse von **4e** ergab ebenfalls das obige **13e**, Smp. 36–37°.

6. *2-Amino-2-methylpentan-hydrochlorid (15a)*. – a) *2-Formylamino-2-methyl-pentan (15e)*. Die Herstellung von **15e** erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von MINIERI und RITTER [26]. Zu einer Lösung von 20,2 g (0,2 Mol) Dimethyl-*n*-propyl-carbinol [27] und 11 g (0,2 Mol) Natriumcyanid in 25 ml Eisessig wurde während einer halben Std. unter kräftigem Rühren eine Lösung von 50 g konz. Schwefelsäure in 25 ml Eisessig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60° erwärmt und zwei weitere Std. gerührt. Nach dem Aufgiessen des kalten Reaktionsgemisches auf 500 ml Wasser wurde unter Eiskühlung mit 15-proz. Natriumhydroxidlösung neutralisiert und das Formamid **15e** dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 22 g (85%), Sdp. 116–118°/13 Torr.



b) *Hydrolyse zu 15a*. 4,0 g des obigen Formamids **15e** wurden in 80 ml 20-proz. alkoholischer Kaliumhydroxid-Lösung gelöst und 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde der Alkohol

zusammen mit dem Amin **15a** abdestilliert, das Destillat durch Zugabe von konz. Salzsäure auf Lackmus angesäuert und bei 60°/12–15 Torr eingedampft. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther resultierten 3,5 g (77%) des Hydrochlorids von **15a**, Smp. 216°. Pikrat Smp. 166° (Lit. Smp. 166° [28]).

$C_8H_{16}NCl$ (137,64) Ber. C 44,66 H 9,37% Gef. C 44,47 H 9,66%

7. 2-Methylamino-2-methylpentan-hydrochlorid (**15c**). – a) 2-(N-Methyl-N-formyl-amino)-2-methylpentan (**15f**). Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte in Anlehnung an die Vorschriften von FONES [29] und BILLMAN [30].

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Rührer wurde eine Lösung von 6 g (0,047 Mol) des oben beschriebenen Formamids **15e** in 100 ml abs. Toluol unter Rühren mit 1,13 g (0,047 Mol) Natriumhydrid unter Stickstoff versetzt. Hierauf wurde bis zur Beendigung der Wasserstoff-Entwicklung (ca. 2 Std.) auf 100° erwärmt. Nach Abkühlen auf 60° wurden 8 g (0,054 Mol) Methyljodid in 50 ml abs. Toluol während 1 Std. zugetropft und zwei Stunden unter Rückfluss erwärmt, wobei Natriumjodid ausfiel. Das warme Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml Wasser gegossen und mit 2N Schwefelsäure kongosauer gestellt. Die Toluolschicht wurde abgetrennt, über Pottasche getrocknet und das Toluol abdestilliert. Der verbleibende Rückstand lieferte bei der Destillation unter vermindertem Druck 5,8 g (87%) **15f**, Sdp. 103–105°/11 Torr.

$C_8H_{17}ON$ (143,21) Ber. N 9,78% Gef. N 9,97%

b) Hydrolyse zu **15c**. Diese erfolgte wie die Hydrolyse von **15e** zu **15a** und lieferte in 84% Ausbeute das Hydrochlorid von **15c**, Smp. 116°.

$C_7H_{15}NCl$ (151,63) Ber. C 55,43 H 11,96 N 9,24% Gef. C 55,14 H 12,14 N 9,24%

8. N-(3-Methyl-butyl)-methylamin (Methyl-isoamylamin) **18a**. – a) Aus dem Tosylamid **18b**. 1,2 g Tosylamid **18b** wurden mit 4 g konz. Schwefelsäure-Wasser (3:1) 2 Std. auf 150° erhitzt. Der schwarze Rückstand wurde in 5 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit Pottasche gesättigt und die freigesetzte Base mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Pottasche wurde die gelbliche Ätherlösung mit ätherischer Salzsäure versetzt, wobei das Hydrochlorid des Methyl-isoamylamins **18a** ausfiel. Aus Methanol-Äther fettglänzende Blättchen, Smp. 180–182° (unter Subl.).

Mit dem unten beschriebenen Hydrochlorid gab die Substanz keine Smp.-Depression.

$C_8H_{16}NCl$ Ber. C 52,35 H 11,72 N 10,18 Cl 25,76%
Gef. „ 52,22 „ 11,44 „ 9,97 „ 26,07%

b) Aus Isoamylamin (1-Amino-3-methylbutan). 17,5 g (0,2 Mol) Isoamylamin (FLUKA) wurden mit 27 g 85-proz. Ameisensäure 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren der Ameisensäure wurde der ölige Rückstand bei 42 Torr destilliert, wobei 22 g (95,6%) des N-Formyl-Derivats aufgefangen wurden. Sdp. 147–151°/42 Torr, n_D^{20} 1,390.

$C_4H_{12}ON$ (115,17) Ber. C 62,57 H 11,38 N 12,16% Gef. C 62,25 H 11,13 N 11,85%

Zu einer Lösung von 10 g $LiAlH_4$ in 400 ml abs. Äther wurden unter gutem Rühren 11,5 g (0,1 Mol) des obigen Formamids innert 2 Std. zugetropft, wobei sich ein Niederschlag bildete. Hierauf wurde noch 8 Std. unter Rückfluss gerührt, dann unter Eiskühlung vorsichtig das überschüssige $LiAlH_4$ mit 100 ml Wasser zersetzt und nach Zugabe von 200 ml einer gesättigten Pottasche-Lösung mit Äther 2 Tage im KÜTSCHER-STREUDEL-Apparat extrahiert. Der nach dem Trocknen über Pottasche und Eindampfen der Ätherlösung durch eine VIGREUX-Kolonne erhaltene ölige Rückstand wurde unter Normaldruck destilliert. Sdp. 108–110°, Ausbeute 7,9 g (57,5%), n_D^{20} 1,1050 (Lit. Sdp. 107–110° [31]).

Hydrochlorid: aus Methanol-Äther fettglänzende Blättchen, Smp. 180–182° (unter Subl.) (Lit. Smp. 181° [31]).

pK_a-Messungen. Zur Bestimmung der pH-Werte diente ein METROHM-Präzisions-Potentiometer E 187 mit einer kombinierten Universal-Glaselektrode Typ UX der Firma METROHM, Herisau/Schweiz. Die Halbtitration der 4-Chlor-piperidin-hydrochloride **4a–e** sowie **5a** und **5b** in Wasser bzw. 80-proz. Äthanol mit 0,100N CO_2 -freier Natronlauge unter Stickstoff bei 30° ergab den gesuchten pK_a-Wert. Zur Eichung der pH-Skala diente eine wässrige Pufferlösung von pH = 10,00 (FIXANAL). Kontrollmessungen mit Piperidin-hydrochlorid ergaben in Wasser bei 30° pK_a = 11,02 (Lit. 11,05/30° [32]).

Der pK_a -Wert jeder Verbindung wurde dreimal gemessen, die Genauigkeit betrug ca. $\pm 0,03$ pH-Einheiten. Die pK_a -Messungen in 80-proz. Äthanol wurden wie diejenigen in Wasser ausgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Kinetische Messungen. Die Bestimmung der RG-Konstanten der 4-Chlor-piperidine **4a-e**, **5a**, **5b** und **6** sowie des Cyclohexylchlorids und des 1-Chlor-1-methylcyclohexans erfolgte nach der in diesem Laboratorium mehrfach verwendeten konduktometrischen Methode [33]. «80 Vol.-proz.» Äthanol wurde durch Mischen von 4000 ml abs. Äthanol (super dry) und 1000 ml bidestilliertem Wasser bei 25° hergestellt ($d_{25}^{25} = 0,8518$).

Die Messungen der 4-Chlor-piperidine **4a-e** und **5a** und **5b** erfolgten unter Zusatz von 2 Mol. Äquiv. Triäthylamin zur 10^{-2} M Lösung der freien Basen.

Die Messung des 4-Chlor-1,4-dimethylpiperidins (**6**), ebenfalls als freie Base, wurde in 10^{-3} M Lösung durchgeführt in Gegenwart von 2 Mol. Äquiv. Triäthylamin. Der Thermostat besass eine Genauigkeit von $\pm 0,05^\circ$. Die Aktivierungsenergien wurden aus drei bei verschiedenen Temperaturen gemessenen RG-Konstanten aus der ARRHENIUS-Gleichung nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet. Die extrapolierten Werte wurden auf Grund der k -Werte bei drei Temperaturen mit Hilfe der Aktivierungsenergie bestimmt. Die Aktivierungsentropie S^\ddagger wurde aus der folgenden Gleichung bestimmt (s. [34]):

$$S^\ddagger = 4,576 (\log A - \log T) - 49,203.$$

Für die titrimetrischen Messungen der RG-Konstanten der Verbindungen **4b-e** wurden 0,01 M Lösungen der Hydrochloride in 80 Vol.-proz. Äthanol, anfänglich 0,035 M in bezug auf NaOH, eingesetzt. Die Lösung wurde auf Ampullen verteilt und jeweils 10,0 ml für die Titration der Chlorionen nach VOLHARD in der früher beschriebenen Weise verwendet [4].

Der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, sei für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, der Eidgenössischen Stipendienkommission für die Ausrichtung eines Stipendiums an R. D'ARCY bestens gedankt. Ferner danken wir Herrn Dr. R. A. WOHL für wertvolle Hinweise.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. THOMMEN ausgeführt.

SUMMARY

The solvolytic fragmentation in 80% ethanol of eight N-substituted and unsubstituted 4-chloro-piperidines was investigated. The secondary chlorides **4a-e** and **5a** undergo practically quantitative fragmentation at rates which are dependent upon the N-substituent and which are 34–178 higher than the rate of solvolysis of cyclohexylchloride. A synchronous fragmentation mechanism is therefore indicated. Relative rates are interpreted on the basis of opposing conformational and electro-meric effects of the amino group.

By contrast, 4-chloro-1,2,2,6,6-pentamethyl-piperidine (**5b**) reacts only three times as fast as cyclohexylchloride to yield 87% fragmentation product and 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentamethyl piperidine (**16**) by substitution. The tertiary chloride 4-chloro-1,4-dimethylpiperidine (**6**) reacts 6,34 times as fast as 1-chloro-1-methylcyclohexane to yield 92% fragmentation product besides the alcohol **8**. The relationship between rate and product composition shows that a fraction of these 4-chloro-piperidines **5a** and **6** reacts by the unaccelerated two-step mechanism, a finding which is attributed to conformational effects.

These results prove that systems capable of reacting by both the two-step ionisation mechanism and the frangomerically accelerated synchronous mechanism react predominantly by the latter path.

Institut für Organische Chemie
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB, *Experientia* 13, 126 (1957); «Theoretical Organic Chemistry», Report on the KÉKULÉ Symposium, London 1958, S. 114; A. T. BOTTINI, C. A. GROB & E. SCHUMACHER, *Chemistry and Ind.* 1958, 757.
- [2] C. A. GROB & W. SCHWARZ, *Helv.* 47, 1870 (1964).
- [3] C. A. GROB, F. OSTERMAYER & W. RAUDENBUSCH, *Helv.* 45, 1672 (1962).
- [4] P. BRENNISEN, C. A. GROB, R. A. JACKSON & M. OHTA, *Helv.* 48, 146 (1965).
- [5] a) D. H. R. BARTON & R. C. COOKSON, *Quart. Rev.* 10, 44 (1956); b) M. ARONEY & R. J. W. LEFÈVRE, *J. chem. Soc.* 1958, 3002; 1960, 2161.
- [6] Vgl. Dissertation R. FANKHAUSER, Basel 1961.
- [7] R. GREWE *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* 581, 85 (1953); 605, 15 (1957); F. BOHLMANN *et al.*, *Chem. Ber.* 93, 1956 (1960); 95, 944 (1962).
- [8] F. BOHLMANN, E. WINTERFELDT, O. SCHMIDT & W. REUSCHE, *Chem. Ber.* 94, 1767 (1961).
- [9] H. L. GOERING & K. L. HOWE, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 6542 (1957); J. F. SMITH, zitiert nach E. D. HUGHES, C. K. INGOLD & J. B. ROSE, *J. chem. Soc.* 1953, 3839.
- [10] C. A. GROB & V. KRASNOBAJEV, *Helv.* 47, 2145 (1964).
- [11] C. A. GROB, *Bull. Soc. chim. France* 1960, 1360.
- [12] A. T. BOTTINI & J. D. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5203 (1958); M. SAUNDERS & F. YAMADA, *ibid.* 85, 1882 (1963); R. S. BERRY, *J. chem. Physics* 32, 933 (1960).
- [13] Siehe [5] b).
- [14] R. J. BISHOP *et al.*, *Proc. chem. Soc.* 1964, 257; N. J. ALLINGER *et al.*, *Tetrahedron Letters* 1964, 3345.
- [15] K. BROWN, A. R. KATRITZKY & A. J. WARING, *Proc. chem. Soc.* 1964, 257.
- [16] C. Y. CHEN & R. J. W. LEFÈVRE, *J. chem. Soc.* 1965, 3467.
- [17] N. L. ALLINGER & M. A. MILLER, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2145 (1961).
- [18] Vgl. eine spätere Mitteilung.
- [19] C. A. GROB, W. SCHWARZ & H. P. FISCHER, *Helv.* 47, 1385 (1964).
- [20] C. A. GROB, E. RENK & A. KAISER, *Chemistry and Ind.* 1955, 1222.
- [21] E. L. ELIEL, *Angew. Chem.* 77, 784 (1965).
- [22] H. C. BROWN & R. S. FLETCHER, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 1845 (1949).
- [23] W. B. LUTZ, S. LAZARUS & R. J. MELTZER, *J. org. Chemistry* 27, 1695 (1962).
- [24] K. LOEFFLER & C. FREYTAG, *Chem. Ber.* 42, 3427 (1909).
- [25] A. RIES, *Z. Kristallogr.* 36, 342 (1902).
- [26] J. J. RITTER & P. P. MINIERI, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 4045 (1948).
- [27] A. I. VOGEL, «Practical Organic Chemistry», Longmans, ed. London 1957, S. 258.
- [28] M. MONTAGNE, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 183, 216 (1926).
- [29] W. S. FONES, *J. org. Chemistry* 14, 1099 (1949).
- [30] J. H. BILLMAN & L. R. CASEWELL, *J. org. Chemistry* 16, 1041 (1951).
- [31] R. STOERMER & V. VONLEPEL, *Chem. Ber.* 29, 2110 (1896).
- [32] H. K. HALL JR., *J. Amer. chem. Soc.* 79, 5444 (1957).
- [33] C. A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, *Helv.* 46, 1190 (1963).
- [34] A. STREITWIESER JR., *Chem. Rev.* 56, 571 (1956).
-