

Alkyleisen- und Alkylcobalt-Reagenzien, V^[1]

Anticheleselektive Cyanoalkylierungen mit Cyanoalkyl-Derivaten von Eisen(II), Titan(IV) und weiteren Übergangsmetallen

Thomas Kauffmann* und Hansjörg Kieper

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Correnstraße 40, W-4400 Münster

Eingegangen am 22. Oktober 1991

Key Words: Organoiron compounds / Organotitanium compounds / Cyanoalkylation**Alkyliron- and Alkylcobalt Reagents, V^[1]. – Anticheleselektive Cyanoalkylation with Cyanoalkyl Derivatives of Iron(II), Titanium(IV) and Further Transition Metals**

In intermolecular competition experiments with substrate pairs which consist of a β -functionalized ketone and a normal ketone, cyanoalkyl derivatives of Fe, Ti, Cr, and Mn prefer in every case the normal ketone („anticheleselectivity“). NC-CH₂Ti(OiPr)₃ (**4a**) and NC-CH₂FeCl (**3a**) are the best reagents for the anticheleselective transfer of the cyanomethyl

group. For the anticheleselective transfer of the cyanoisopropyl group, NC-CMe₂FeCl (**3b**) is superior to the corresponding Ti reagents. The ability of **4a** as a highly anticheleselective cyanomethylating reagent has also been demonstrated with an intramolecular competition system (diketone **13**). The reasons for the observed anticheleselectivity are discussed.

Ob mit Cyanoalkyl-Übergangsmetall-Reagenzien, von denen einige sehr gut zwischen Aldehyd- und Ketogruppen unterscheiden können^[1], auch eine Differenzierung zwischen verschiedenartigen Ketogruppen gelingt, ist eine interessante Frage. Wichtig ist dabei auch der Vergleich mit der Selektivität und Reaktivität der elektronisch ähnlichen Allyl-Übergangsmetall-Reagenzien, da bei Umsetzungen von Allylderivaten der Metalle Ti^[2,3a], Cr^[2,3b], V^[2,3c] und Fe^[3d] mit Konkurrenzsystemen, die aus einem funktionalisierten Keton und einem normalen Keton bestehen, Anticheleselektivität^[2], d.h. bevorzugte Allylierung des normalen Ketons, beobachtet worden war.

A) Inter- und intramolekulare Konkurrenzumsetzungen^[3e]

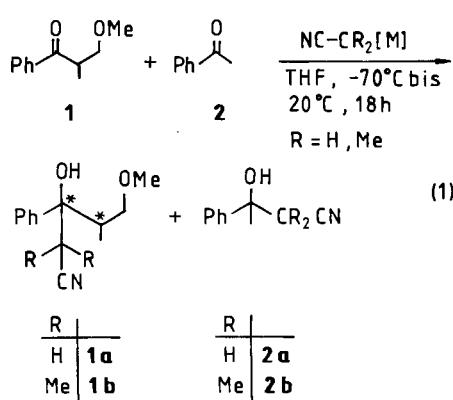
a) β -Methoxyketon/Keton-Konkurrenz: Da keine Erfahrungen darüber vorlagen, ob Cyanoalkyl-Übergangsmetall-Reagenzien zwischen verschiedenen Ketogruppen differenzieren können, wurde zunächst eine Serie solcher Reagen-

zien, die wie beschrieben^[1] durch Transmetallierung von Cyanoalkyllithium-Verbindungen mit Übergangsmetallchloriden in THF-Lösungen erhalten wurden, nach Gleichung (1) mit dem Substratpaar **1/2** umgesetzt. Die Cyanoalkylierung erfolgte bei Anwendung der Fe, Ti, Cr oder Mn enthaltenden Reagenzien stets anticheleselektiv (Tab. 1), so daß eine klare Analogie zur Allylierung und α -Methylallylierung mit Allyl-^[2,3a–3d] oder Crotyl-Übergangsmetall-Reagenzien^[3c] vorliegt.

Deutlich höhere Anticheleselektivitäten als bei Allyl-Fe-^[3d] und Allyl-Ti-Reagenzien^[2,3a], wurde bei den Fe- und neutralen Ti-Reagenzien beobachtet, die auch gute Ausbeuten liefern. Zur Übertragung des Cyanoisopropyl-Restes war wie bei der Aldehyd/Keton-Konkurrenz^[1], das Fe-Reagenz **3b** (99:1-anticheleselektiv) wesentlich besser geeignet als das Ti-Reagenz **4b** (geringe Ausbeute).

Bei der Umsetzung mit dem Ti-at-Komplex **5b** fällt neben der geringen Selektivität die schlechte Materialbilanz auf. Auch hier (vgl. Lit.^[1]) ist dafür sicherlich die hohe Basizität des Reagenzes verantwortlich, die zu unerwünschten Aldol- und Eliminierungsprodukten führt. Das gleiche Phänomen tritt auch bei der Verwendung des lithiierten Isobutyronitrils (**6**) auf. Zunächst überrascht in diesem Fall die hohe Anticheleselektivität. Sie beruht jedoch auf der Zerstörung des β -Methoxyketons, aus dem durch Eliminierung von Methanol das entsprechende α , β -ungesättigte Keton entsteht, und ist daher nicht von synthetischem Interesse.

Die Beobachtung, daß bei der Umsetzung nach Gleichung (1) mit stark basischen Reagenzien Nebenprodukte auftreten, führte zu einer weiteren Anwendungsmöglichkeit von Cyanoalkyl-Übergangsmetall-Reagenzien, nämlich der möglichst quantitativen Cyanoalkylierung basenempfindlicher Ketone mit schwach basischen Übergangsmetall-Reagenzien:



Tab. 1. Umsetzung metallierter Nitrile nach Gleichung (1) im Molverhältnis Reagenz:1:2 = 1:1:1

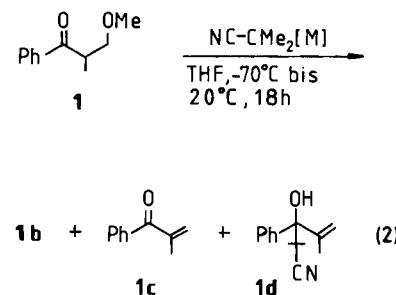
Reagenz ^[a]	Ausbeute (%)		Verhältnis 1a:1b oder 2a:2b	Wiederfindung (%)	
	1a ^[b] oder 1b	2a oder 2b		1 2	1 2
NC-CH ₂ FeCl (3a)	7	58	11:89	91	32
NC-CMe ₂ FeCl (3b)	0.5	55	1:99	97	42
NC-CH ₂ Ti(OiPr) ₃ (4a)	7 ^[c]	78 ^[c]	8:92	nicht bestimmt	
(NC-CH ₂) ₂ Ti(OiPr) ₃ Li (5a)	27 ^[c]	55 ^[c]	33:67	0	0
NC-CMe ₂ Ti(OiPr) ₃ (4b)	2	26	7:93	96	70
(NC-CMe ₂) ₂ Ti(OiPr) ₃ Li (5b)	21	36	37:63	<1	11
(NC-CH ₂) ₂ CrCl	4 ^[c]	21 ^[c]	16:84	nicht bestimmt	
NC-CH ₂ MnCl	13 ^[c]	61 ^[c]	17:83	nicht bestimmt	
NC-CH ₂ Cu ^[d]	<1	3	<25:75	17	85
NC-CH ₂ CeCl ₂	43 ^[c]	43 ^[c]	50:50	0	0
NC-CH ₂ Li ^[e]	32	46	41:59	46	33
NC-CMe ₂ Li ^[e] (6)	2	58	3:97	39	21
NC-CH ₂ MgBr	28	23	55:45	53	40

[a] Wie bei allen in der vorliegenden Arbeit genannten Organo-Übergangsmetall-Reagenzien basieren die hier angegebenen Formeln lediglich auf der Stöchiometrie bei der Reagenzbildung. — [b] Die Diastereoselektivität bei der Bildung von **1a** und **1b** war durchweg gering [<0.5 , vgl. auch Tab. 2]. — [c] Isolierte Produktausbeute (Molverhältnis Reagenz:1:2 = 1.2:1:1). — [d] Als Nebenprodukt entstand zu 73% 2-Methyl-1-phenyl-2-propen-1-on durch Methanol-Eliminierung aus **1**. — [e] Es entstanden zu 13% bzw. 29% 2-Methyl-1-phenyl-2-propen-1-on sowie weitere Nebenprodukte.

Tab. 2. Cyanoalkylierung von 3-Methoxy-2-methyl-1-phenyl-1-propanon (1) nach Gleichung (2) mit dem Ziel einer optimalen Ausbeute

Reagenz	1b ^[a]	Ausbeute (%)	1c ^[b]	1d ^[b]
(NC-CMe ₂) ₂ Co ^[c] (7) ^[d]	95 (33:67)	—	—	—
NC-CMe ₂ ScF ₂ (8)	92 (49:51)	—	—	3
(NC-CMe ₂) ₂ CeCl ^[c] (9)	90 (42:58)	—	3	—
(NC-CMe ₂) ₂ Mn ^[c]	78 (33:67)	—	—	<1
NC-CMe ₂ FeCl (3b)	44 (40:60)	—	—	—
(NC-CMe ₂) ₂ Mg ^[c] (10)	—	75	—	5
NC-CMe ₂ Li (11)	—	30	3	12

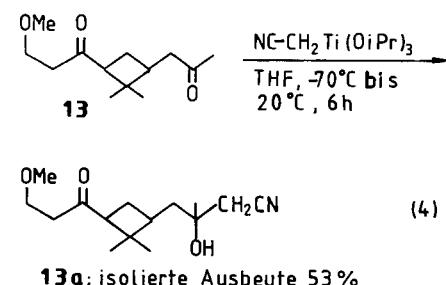
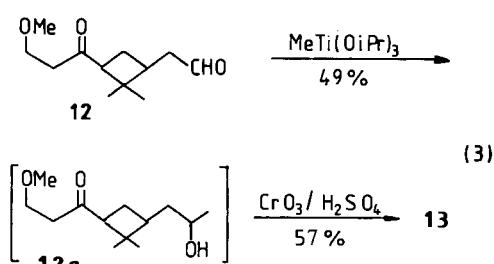
[a] In Klammern: Diastereoselektivität. — [b] Die Olefine **1c** und **1d** wurden nur durch GC/MS nachgewiesen. Die Ausbeuten sind geschätzt. — [c] Molverhältnis Reagenz:1 = 0.5:1; in den übrigen Fällen 1:1. — [d] Wiederfindung von **1**: <1%.



Wie am Beispiel des Methoxyketons **1** durch Einzelumsetzungen nach Gleichung (2) gezeigt (Tab. 2), sind hierfür die sehr reaktiven Reagenzien **7–9** von Tab. 2 besonders günstig. Es war zu erwarten, daß sich die selektiveren Reagenzien von Tab. 1 infolge geringerer Reaktivität zu diesem Zweck weniger eignen. Dies wurde am Beispiel von **3b** bestätigt. Basische Mg- und Li-Reagenzien, z.B. **10** und **11**, erwiesen sich als ungeeignet, da in erster Linie Zerstörung des Substrates unter Eliminierung von Methanol stattfand. Das demgegenüber drastisch modifizierte Reaktionsverhal-

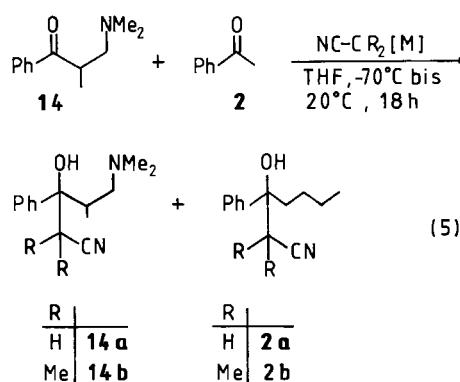
ten der Übergangsmetall-Reagenzien kann als Beweis für die erfolgte Transmetallierung auch bei den weniger selektiven Cyanoalkyl-Reagenzien der Metalle Co, Mn, Ce und Sc gewertet werden.

Exemplarisch wurde eines der Reagenzien, die sich bei intermolekularen Konkurrenzumsetzungen als selektiv erwiesen hatten, mit dem *intramolekularen Konkurrenzsystem* **13** umgesetzt [Gleichung (4)]. Erwartungsgemäß erfolgte die Cyanomethylierung anticheleoselektiv. Dies ist auch deshalb von Interesse, da es sich bei **13** im Gegensatz zu **1** und **2** um ein aliphatisches Substrat handelt. Laut GC-MS trat die Cyanomethylierung zu weniger als 3% an der zweiten Ketogruppe ein. — Die Synthese des in der Literatur nicht beschriebenen Diketons **13** erfolgte ausgehend von dem



ebenfalls noch nicht bekannten Aldehyd **12** nach Gleichung (3). **12** wurde analog einer Vorschrift von Conia und Faget^[4] durch Ozonolyse von Nopolmethylether dargestellt.

b) *β*-Dimethylaminoketon/Keton-Konkurrenz: Die Umsetzungen mit dem Substratpaar **14/2** nach Gleichung (5) zeigen, daß auch mit einem *β*-(Dimethylamino)keton in Konkurrenz zu einem normalen Keton eine anticheleselektive Übertragung der Cyanoalkyl-Gruppen erfolgt. Wie beim *β*-Methoxyketon **1** beobachtet, stellt das Fe-Reagenz **3b** bei der Übertragung der Cyanoisopropyl-Gruppe die bessere Alternative zum Ti-Reagenz **4b** dar. Umgekehrt ist bei der Übertragung des Cyanomethyl-Restes das Ti-Reagenz **4a** günstiger als das Fe-Reagenz **3a**. Die Materialbilanz betrug bei allen Umsetzungen >90%.



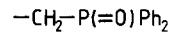
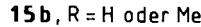
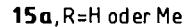
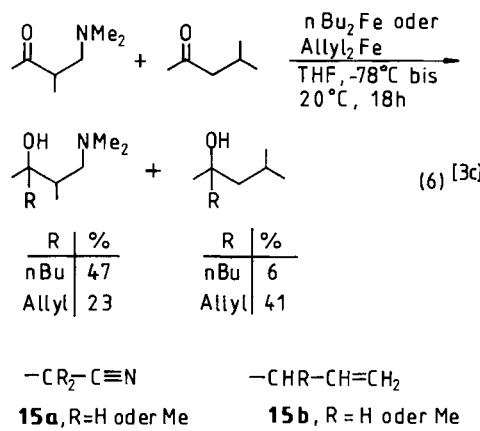
Tab. 3. Umsetzung metallierter Nitrile nach Gleichung (5) im Molverhältnis Reagenz: **14:2** = 1:1:1

Reagenz	14a	14b	2a	2b
NC-CH ₂ FeCl (3a)	7		55	
NC-CH ₂ Ti(O <i>i</i> Pr) ₃ (4a)	1		73	
NC-CMe ₂ FeCl (3b)		<1		69
NC-CMe ₂ Ti(O <i>i</i> Pr) ₃ (4b)		3		45

B) Ursachen der Anticheleselektivität

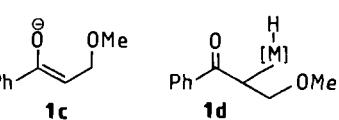
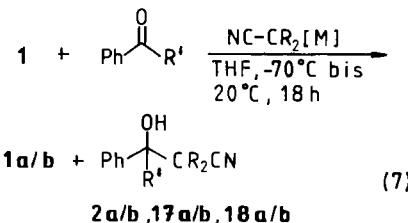
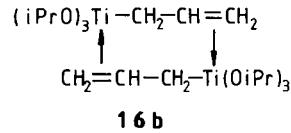
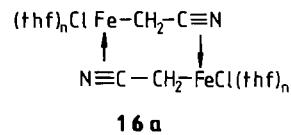
Die beobachtete Anticheleselektivität bei der Übertragung von Cyanoalkyl-Resten entspricht der eingangs erwähnten Anticheleselektivität bei der Übertragung des Allylrestes durch Allyl-Übergangsmetall-Reagenzien. Diese Selektivität kann nicht durch den Raumanspruch der Cyanoalkyl-Reste oder des Allyl-Restes verursacht sein, da der ähnlich große *n*-Butyl-Rest cheleselektiv (Bevorzugung des funktionalisierten Ketons) übertragen wird, wie z.B. Gleichung (6) zeigt.

Es ist daher anzunehmen, daß die beobachtete Anticheleselektivität auf ein π -Elektronenpaar in den Resten **15a** und **15b** zurückgeht. Hierzu paßt, daß auch bei der Übertragung der Gruppe **15c** durch ein Ti-Reagenz Anticheleselektivität beobachtet wurde^[3f]. Bei den Cyanoalkylierungen von Tab. 1 und 2 des Methoxyketons **1** durch Übergangsmetall-Reagenzien war die *Diastereoselektivität* durchweg gering. Entsprechendes wurde bei anticheleselektiven Allylierungen beobachtet^[3a-d]. Dies zeigt nicht che-



latkontrollierte Reaktionen an, d.h. Reagenzien, die eine geringe Tendenz zur Chelatbildung besitzen. Wir vermuten daher, daß infolge des basischen Charakters der Reste **15a** und **15b** die antichelesektiv reagierenden Cyanoalkyl- und Allyl-Übergangsmetall-Reagenzien durch koordinative Bindungen zwischen organischem Rest und Metall als Dimere, z.B. als **16a** oder **16b**, oder als Oligomere vorliegen. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß in Allyltitan-Verbindungen nach Hoffmann^[5] ein monohapto-Allyl-Rest vorliegt.

Durch die Aggregierung erfolgt eine Erhöhung der Elektronendichte am Metallatom und eine Vergrößerung des Reagenzvolumens, was beides die Tendenz zur Chelatbildung mit einem *β*-Methoxy- oder *β*-Dimethylamino-Keton senken sollte. Denkbar wäre, daß die Cyanoalkylierung einer Ketogruppe durch die aggregierten Reagenzien sterisch



Tab. 4. Anticheleselektivität bei Konkurrenz-Umsetzungen nach Gleichung (7) mit unterschiedlich sperrigen „Normalketonen“

Reagenz	Ph-CO-R'	Nr.	R'	Ausbeute (%)				Molverhältnis der Produkte
				1a oder 1b	2a oder 2b	17a oder 17b	18a oder 18b	
3b	2	Me	1	55			1:99	
3b	17	Et	1		51			2:98
3b	18	nBu	1			56		1:99
4a	2	Me	7	78				8:92
4a	17	Et	12		72			12:88
4a	18	nBu	1			76		14:86

gehindert ist, wenn sich in der β -Stellung eine Methoxy- oder Dimethylamino-Gruppe befindet. Man sollte dann erwarten, daß die Anticheleselektivität abnimmt, wenn bei intermolekularen Konkurrenzversuchen statt Acetophenon ein sperriges „Normalketon“ angeboten wird. Wie die nach Gleichung (7) durchgeführten Versuche von Tab. 4 zeigen, ist dies aber bei dem diesbezüglich geprüften Fe-Reagenz **3b** nicht und beim Ti-Reagenz **4a** nur in geringem Maß der Fall. Die überraschend große Hemmung, die von der β -Methoxygruppe von **1** ausgeht, kann daher nicht allein durch ihren bescheidenen Raumanspruch bedingt sein. Weitere Erklärungsmöglichkeiten wären, daß **1** durch das Reagenz infolge Deprotonierung zu **1c** enolisiert oder oxidativ zu **1d** an das Reagenz angelagert wird. Ersteres ist sehr unwahrscheinlich, da die Deprotonierung, wie nachgewiesen (siehe Tab. 2) zur Methanol-Abspaltung führt, und die oxidative Addition ist bei den verwendeten Ti^{IV}-Reagenzien unmöglich, da das Metall bereits in der höchsten Oxidationsstufe vorliegt.

Als wahrscheinliche Erklärung bleiben daher die beiden folgenden Möglichkeiten: 1) Die sterische Hinderung der Methoxygruppe von **1** ist durch Koordinierung an das aggregierte Reagenz so drastisch erhöht, daß es fast keine Rolle spielt, ob das im Konkurrenzversuch angebotene „Normalketon“ mehr oder weniger sperrig ist. 2) Es bildet sich aus **1** und dem Reagenz ein Komplex unbekannter Struktur, in dem die Ketogruppe desaktiviert ist. „Desaktivierende Komplexierung“ von Ketonen, die in der Nachbarschaft zur Ketogruppe eine Elektronendonorgruppe besitzen, ist in unserem Arbeitskreis mehrfach beobachtet worden^[3,3g].

Wir danken der Volkswagen-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Umsetzungen mit metallorganischen Verbindungen wurden in getrocknetem Lösungsmittel (THF vor Gebrauch über Kalium/Benzophenon destilliert) durchgeführt. Methylolithium: 1.6 M in Ether; *n*-Butyllithium 1.6 M in *n*-Hexan. — Schmelzpunkte: nicht korrigiert, Schmelzpunktsapparatur FP5/FP51 der Fa. Mettler. — Blitz-Säulenchromatographie: Kieselgel 60 der Fa. Merck (Korngröße 0.040–0.063 mm). — Kapillar-GC: Shimadzu GC-9A. „Säule 1“: 25-m-Fused-Silica-Säule FS-SE 52; „Säule 2“: 50-m-Fused-Silica-Säule FS-OV 225. Die Ausbeutebestimmungen durch GC

erfolgten unter Verwendung authentischer Vergleichssubstanzen nach der Methode des inneren Standards^[6] mit *n*-Dodecan oder Biphenyl als innerem Standard. — ¹H-NMR: Bruker WM 300 (300 MHz) mit TMS als innerem Standard (wenn nicht anders vermerkt). — ¹³C-NMR: Bruker WM 300 (75.4 MHz) mit CDCl₃ als innerem Standard. Zuordnung der Signale z.T. über DEPT- oder INEPT-Messungen. — Massenspektrum: Varian MAT CH7. — Petrolether: Siedebereich 30–60 °C.

1) *In-situ-Darstellung der Cyanoalkylmetall-Reagenzien*: Die meisten der in Tab. 1–4 angegebenen Reagenzien sind in Lit.^[1] beschrieben und wurden wie dort angegeben synthetisiert. Zur Darstellung der übrigen Reagenzien wurden die nach Lit.^[11] lithiierten Nitrile bei –70 °C in THF mit äquimolaren Mengen ScF₃, CeCl₃ oder MgBr₂ versetzt und 1 h bei –60 °C gerührt.

2) *Darstellung der eingesetzten Ketone und des Aldehys 12*: Die hier nicht erwähnten Ausgangsverbindungen wurden käuflich erworben und fachgerecht gereinigt.

3-Methoxy-2-methyl-1-phenyl-1-propanon (1): Die Darstellung erfolgte nach Lit.^[7] in dort angegebener Ausb. als farblose Flüssigkeit, Sdp. 101 °C/0.5 Torr (Lit.^[7] 75 °C/0.1 Torr).

3-/(3-Methoxy-1-oxopropyl)-2,2-dimethylcyclobutyljethanal (12): Die Darstellung dieser literaturbekannten Verbindung erfolgte analog zu **14** von Lit.^[1] durch Ozonisierung von Nopolmethylether. Aus 27.0 g (0.15 mol) Nopolmethylether konnten 25.8 g (81%) **12** als farblose Flüssigkeit erhalten werden; Sdp. 85 °C/0.1 Torr, *n*_D²⁰ = 1.4678. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.9–2.1 (m, 2H, CH₂CH), 2.3–2.7 (m, 5H, CH₂CHO, CH₂CO, CH₂CHCH₂), 2.9–3.0 (m, 1H, CHCO), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (t, ³J = 6.3 Hz, 2H, CH₂O), 9.72 (s, 1H, CHO). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.38 (CH₃), 22.38 (CH₂CH₂CH), 30.09 (CH₃), 35.54 (CH₂CHCH), 42.75 (CH₂CHO), 43.18 [C(CH₃)₂], 44.74 (CH₂CO), 53.59 (CHCO), 58.46 (OCH₃), 67.02 (OCH₂), 201.11 (CHO), 207.25 (CO). — GC/MS (70 eV): *m/z* (%) = 184 (4.4) [M⁺ – 29], 168 (2.8), 153 (6), 142 (17), 127 (12), 115 (43), 87 (28), 83 (100), 69 (48), 55 (70), 45 (98).

C₁₂H₂₀O₃ (212.3) Ber. C 67.89 H 9.50 Gef. C 67.60 H 9.79

Die Darstellung des Nopolmethylethers erfolgte nach einer Vorschrift von Shiner^[8] in nahezu Lit.-Ausb. (85%) als farblose Flüssigkeit mit Sdp. 103 °C/16 Torr (Lit.^[8] 83–85 °C/4.5 Torr).

1-/(3-(2-Hydroxypropyl)-2,2-dimethylcyclobutyl)-3-methoxy-1-propanon (12a): Zu einer Lösung von 4 mmol MeLi in 20 ml THF wurden bei –70 °C 2 ml 2 M *CITi(OiPr)₃* gegeben und nach 15 min 0.85 g (4.0 mmol) **12**, gelöst in 2 ml THF, zugetropft. Nach Erwärmen auf 0 °C wurde 3 h später mit 1 N HCl hydrolysiert und mit 20 ml Ether verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und im Wasserstrahlvakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach blitzchromatographischer Reinigung (12 × 3 cm, SiO₂, Ether/Petrolether, 2:1) konnten 0.43 g (49%) **12a** als farblose Flüssigkeit isoliert werden; *n*_D²⁰ = 1.4658. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84 (s, 3H, CH₃), 1.17 [m, 3H, CH₃C(OH)], 1.28, 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.20–1.55 (m, 2H, CH₂CH), 1.55–2.20 [m, 4H, CHCH₂, CH₂C(OH), OH], 2.42–2.65 (m, 2H, CH₂CO), 2.86 (m, 1H, CHCO), 3.32 (s, 3H, CH₃O), 3.63 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H, CH₂O), 3.74 [m, 1H, CHC(OH)]. — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.31 (CH₃), 23.09 (CH₂CH), 23.54, 24.01 (CH₃), 30.16, 30.38 [CH₃C(OH)], 38.57, 38.69 (CHCH₂), 39.28 [CH₂C(OH)], 42.89 (CH₂CO), 43.39, 43.60 (C), 53.88, 54.16 (CHCO), 58.68 (OCH₃), 66.10, 66.84 (CHOH), 67.28 (OCH₂), 208.05, 208.12 (CO). — GC/MS (70 eV): *m/z* (%) = 213 (1.2), 183 (1), 171

(2), 170 (8), 142 (10), 127 (19), 115 (32), 95 (16), 87 (22), 83 (100), 70 (47), 69 (12), 55 (55), 45 (99), 43 (20).

$C_{13}H_{24}O_3$ (228.3) Ber. C 68.38 H 10.60 Gef. C 68.19 H 10.69

1-/[2,2-Dimethyl-3-(2-oxopropyl)cyclobutyl]-3-methoxy-1-propanon (**13**): Die Darstellung von **13** erfolgte durch Oxidation von 0.30 g (1.32 mmol) **12a** in 10 ml Ether mit 0.13 g (0.44 mmol) $Na_2Cr_2O_7$ in 2 ml 2 N H_2SO_4 nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift^[9]. Nach 20stdg. Röhren bei Raumtemp. wurde mit 30 ml Ether verdünnt, die organische Phase mit 10 ml 2 N $NaHCO_3$ und 10 ml H_2O gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wurde das farblose Rohprodukt blitzchromatographisch gereinigt (12 × 2 cm, SiO_2 , Ether/Petrolether 2:1). Man erhielt 0.17 g (57%) **13** als farblose Flüssigkeit, $n_D^{20} = 1.4600$. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.81$ (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.95 (m, 2H, CH_2CH), 2.12 (CH_3CO), 2.31–2.65 (m, 5H, $CHCH_2$, 2 CH_2CO), 2.92 (m, 1H, $CHCO$), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, OCH_2). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 17.47$ (CH_3), 22.75 (CH_2CH), 30.11, 30.24 (CH_3 , CH_3CO), 36.93 ($CHCH_2$), 42.97, 44.42 (2 CH_3CO), 43.37 (C), 53.82 ($CHCO$), 58.68 (OCH_3), 67.21 (OCH_2), 207.74, 208.13 (2 CO). — GC/MS (70 eV): m/z (%) = 226 (0.13) [M^+], 211 (0.55), 208 (1.13), 194 (0.81), 193 (0.83), 183 (2), 168 (10), 153 (21), 142 (7), 127 (18), 115 (18), 111 (76), 83 (97), 69 (33), 55 (41), 45 (68), 43 (100).

$C_{13}H_{22}O_3$ (226.3) Ber. C 69.00 H 9.80 Gef. C 69.05 H 9.84

3) *Darstellung der Vergleichssubstanzen:* Die im folgenden aufgeführten Vergleichsverbindungen entstanden teilweise als Diastereomerengemische. Aufgrund fehlender Literaturdaten war in keinem Fall eine eindeutige Zuordnung der Struktur der Diastereomeren möglich. Das Diastereomerengemisch wurde gaschromatographisch bestimmt. Die Numerierung der einzelnen Diastereomeren entspricht dem jeweiligen gaschromatographischen Retentionsverhalten.

3-Hydroxy-5-methoxy-4-methyl-3-phenylpentannitril (**1a**): Nach AAV 1 von Lit.^[1] wurden aus 0.36 g (2.0 mmol) des β -Methoxyketons **1** und 0.09 g (2.2 mmol) Acetonitril nach blitzchromatographischer Reinigung (12 × 3 cm, SiO_2 , Ether/Petrolether, 1:1) 0.33 g (76%) **1a** als farbloser Feststoff isoliert. **1a** entstand als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 43:57 (Säule 2, 100/0/15/200), welche durch Blitzchromatographie (s.o.) getrennt werden konnten; Schmp. des 1. Diastereomer 57°C, Schmp. des 2. Diastereomer 75°C.

1. *Diastereomer:* 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.21$ (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.29 (m, 1H, CH), 2.81 (s, 2H, CH_2CN), 3.15 (s, 3H, OCH_3), 3.22 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, $CHHO$), 3.26 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, $CHHO$), 4.47 (s, 1H, OH). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 12.27$ (CH_3), 30.05 (CH_2CN), 40.59 (CH), 59.17 (OCH_3), 75.82 (OCH_2), 77.28 (C), 117.53 (CN), 124.92, 128.47 (5 aromat. CH), 127.56, 144.23 (aromat. C).

2. *Diastereomer:* 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.85$ (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.42 (m, 1H, CH), 2.86 (d, $^2J = 16.6$ Hz, 1H, $CHHO$), 2.96 (d, $^2J = 16.6$ Hz, 1H, $CHHCN$), 3.25 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, $CHHO$), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (dd, $^2J = 9.7$, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, $CHHO$), 4.80 (s, 1H, OH). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 12.86$ (CH_3), 31.12 (CH_2CN), 40.74 (CH), 59.28 (OCH_3), 75.41 (CH_2O), 77.16 (C), 117.53 (CN), 125.25 und 128.26 (5 aromat. CH), 127.49, 142.21 (aromat. C). — GC/MS (70 eV): m/z (%) = 219 (0.3) [M^+], 201 (0.4), 187 (5.6), 179 (4.6), 146 (43), 105 (100), 77 (21), 45 (16).

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219.3) Ber. C 71.20 H 7.81 N 6.39

Gef. C 71.28 H 7.87 N 6.35

3-Hydroxy-5-methoxy-2,2,4-trimethyl-3-phenylpentannitril (**1b**): Eine Lösung von 0.20 g (2.0 mmol) Diisopropylamin in 20 ml THF

wurde bei –70°C mit 2 mmol n -BuLi und nach 15 min mit 0.14 g (2.0 mmol) Isobutyronitril versetzt. Nach 1 h wurden 0.26 g (2.0 mmol) $CoCl_2$ zugegeben, dann ließ man 1 h bei –70°C röhren. Zur blaugrünen Lösung wurden 0.36 g (2.0 mmol) **1**, gelöst in 2 ml THF, zugetropft und innerhalb von 6 h auf 0°C erwärmt. Nach Hydrolyse mit 5 ml 1 N HCl und Verdünnen mit 30 ml Ether wurde die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit 20 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 10 ml H_2O gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum entfernt und das Rohprodukt durch Blitzchromatographie gereinigt (12 × 3 cm, SiO_2 , Petrolether/Ether, 3:1). Man erhielt 0.39 g (79%) **1b** als farbloses festes Diastereomerengemisch im Verhältnis 33:67 (Säule 1, 80/6/260). Schmp. 87–88°C.

1. *Diastereomer:* 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.15, 1.21 [s, 6H, $C(CH_3)_2$], 2.50 (m, 1H, CH), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.35–4.05 (m, 2H, OCH_2), 4.81 (s, 1H, OH), 7.10–7.50 (m, 5H, Aryl-H). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 14.68$ (CH_3CH), 23.30, 25.01 [$C(CH_3)_2$], 38.91 (CH), 41.00 (CCH_3), 58.83 (OCH_3), 75.41 (OCH_2), 80.53 (COH), 125.82 (CN), 126.14, 127.05, 127.76 (5 aromat. CH), 141.66 (aromat. C).

2. *Diastereomer:* 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.09$, 1.34 [s, 6H, $C(CH_3)_2$], 1.58 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH), 2.52 (m, 1H, CH), 3.06 (s, 3H, OCH_3), 3.15–3.22 (m, 2H, OCH_2), 4.72 (s, 1H, OH), 7.25–7.60 (m, 5H, Aryl-H). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 13.9$ (CH_3CH), 22.8, 25.5 [$C(CH_3)_2$], 39.2 (CH), 40.5 (CCH_3), 59.0 (OCH_3), 78.0 (OCH_2), 80.7 (COH), 125.6 (CN), 126.1, 127.2, 128.0 (5 aromat. CH), 143.2 (aromat. C). — GC/MS (70 eV): m/z (%) = 247 (0.06) [M^+], 215 (1.4), 179 (45), 147 (27), 105 (100), 77 (17), 45 (18).

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66
Gef. C 72.91 H 8.52 N 5.66

3-Hydroxy-4/[3-(3-methoxypropionyl)-2,2-dimethylcyclobutyl]-3-methylbutannitril (**13a**): Eine Lösung von 0.03 g (0.75 mmol) Acetonitril in 5 ml THF wurde bei –70°C mit 0.57 mmol n -BuLi lithiiert und nach 0.5 h mit 0.57 mmol $CiTi(OiPr)_3$ versetzt. Nach 0.5 h wurden 0.13 g (0.57 mmol) **13** (gelöst in 1 ml THF) langsam zugetropft, und innerhalb von 6 h wurde auf Raumtemp. erwärmt. Nach Hydrolyse mit 1 ml konz. NH_4Cl wurde mit 20 ml Ether verdünnt und die wäßrige Phase zweimal mit 10 ml Ether ausgeschüttelt. Reinigung durch Blitzchromatographie (12 × 2 cm, SiO_2 , Ether/Petrolether, 4:1) ergab 0.08 g (53%) **13a** als farblose Flüssigkeit. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.79$, 1.29 [s, 6H, $(CH_3)_2C$], 1.20–1.70 (m, 2H, $CHCH_2CH$), 1.93 [m, 3H, $CH_2C(OH)$], 2.30–2.70 (m, 5H, $CHCH_2$, CH_2CN , CH_2CO), 2.88, 2.91 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, $CHCO$), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2O). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 17.26$, 29.88 [$C(CH_3)_2$], 24.93, 25.16 (CH_2CH), 26.81, 27.46 [$CCH_3C(OH)$], 31.29, 32.22 [CH_2COH], 37.18 ($CHCH_2$), 41.21 (CH_2CN), 42.98 (CH_2CO), 43.86 [$C(CH_3)_2$], 54.50 ($CHCO$), 58.78 (CH_2O), 67.17 (CH_2O), 70.98 (COH), 117.49 (CN), 207.86 (CO). — GC/MS (70 eV): m/z (%) = 267 (1.3) [M^+], 252 (2.5), 235 (1.7), 183 (4.4), 180 (3.1), 142 (17), 127 (22), 115 (46), 83 (100), 70 (41), 55 (36), 45 (58), 43 (35).

$C_{15}H_{25}NO_3$ (267.4) Ber. C 67.38 H 9.43 N 5.24
Gef. C 66.73 H 9.42 N 5.60

5-(Dimethylamino)-3-hydroxy-4-methyl-3-phenylpentannitril (**14a**): Nach AAV 1 von Lit.^[1] konnten aus 0.38 g (2.0 mmol) **14** und 0.09 g (2.2 mmol) Acetonitril nach blitzchromatographischer Reinigung (12 × 3 cm, SiO_2 , Petrolether/Ether, 2:1) 0.29 g (63%) **14a** als Diastereomerengemisch im Verhältnis 27:73 (Säule 1, 80/8/260) erhalten werden; farblose Kristalle mit Schmp. 92–93°C. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.74$ (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH), 1.66, 2.09 (m, 2H, CH_2N), 2.23 [s, 6H, $N(CH_3)_2$], 2.43 (m, 1H, $CHCH_3$),

2.76 (d, $^2J = 16.5$ Hz, 1H, CHHCN), 2.98 (d, $^2J = 16.5$ Hz, 1H, CHHCN), 7.19–7.35 (m, 5H, Aryl-H), 9.10 (1H, OH). — ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 14.74$ (CH₃CH), 30.51 (CH₂CN), 37.28 (CH), 45.23 [N(CH₃)₂], 62.95 (CH₂N), 78.12 (COH), 117.70 (CN), 126.45, 127.66 (4 aromat. CH), 127.37 (aromat. CH), 141.42 (aromat. C). — GC/MS (70 eV). m/z (%) = 232 (2.6) [M⁺], 105 (3), 87 (2), 77 (4), 58 (100), 45 (19).

C₁₄H₂₀N₂O (232.3) Ber. C 72.38 H 8.68 N 12.06
Gef. C 72.56 H 8.84 N 12.03

5-(Dimethylamino)-3-hydroxy-2,2,4-trimethyl-3-phenylpentannitril (**14b**): Nach AAV 2 von Lit.^[1] wurden aus 0.38 g (2.0 mmol) **14** und 0.14 g (2.0 mmol) Isobutyronitril nach blitzchromatographischer Reinigung (12 × 3 cm, SiO₂, Ether/Petrolether, 2:1) 0.44 g (85%) **14b** als farblose Kristalle isoliert. Der Alkohol entstand als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 46:54 (Säule 1, 80/8/260), die durch wiederholte Blitzchromatographie (s.o.) getrennt wurden; Schmp. 78–79°C (Diastereomerengemisch).

1. Diastereomer: ^1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 1.13$, 1.62 [s, 6H, C(CH₃)₂], 1.26 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃CH), 1.86 (dd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, CHHN), 2.09 (m, 1H, CHHN), 2.15 [s, 6H, N(CH₃)₂], 2.48 (m, 1H, CHOH), 7.30–7.41 (m, 3H, Aryl-H), 7.62–7.85 (m, 2H, Aryl-H), 8.99 (s, br., 1H, OH). — ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 15.52$ (CH₃CH), 23.01, 23.74 [C(CH₃)₂], 36.77 (CH), 39.20 [C(CH₃)₂], 44.81 [br., N(CH₃)₂], 64.16 (CH₂N), 80.32 (COH), 126.67 (CN), 127.11, 127.56 (4 aromat. CH), 127.47 (aromat. CH), 141.74 (aromat. C).

2. Diastereomer: ^1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 1.06$, 1.31 [s, 6H, C(CH₃)₂], 1.63 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃CH), 2.04 [s, 6H, N(CH₃)₂], 2.13–2.18 (m, 1H, CHHN), 2.37–2.46 (m, 1H, CHHN), 7.29–7.37 (m, 3H, Aryl-H), 7.54 (s, br., 2H, Aryl-H), 8.41 (s, br., 1H, OH). — ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 16.63$ (CH₃CH), 22.10, 25.53 [C(CH₃)₂], 38.51 (CH), 47.54 (N(CH₃)₂), 64.14 (CH₂N), 80.86 (COH), 125.70 (CN), 126.56, 127.66 (4 aromat. CH), 127.09 (aromat. CH), 143.98 (aromat. C). — GC/MS (70 eV): m/z (%) = 260 (0.3) [M⁺], 192 (0.7), 146 (2.5), 105 (25), 77 (23), 58 (100), 45 (17), 42 (30).

C₁₆H₂₄N₂O (260.4) Ber. C 73.80 H 9.29 N 10.76
Gef. C 74.08 H 9.41 N 10.85

3-Hydroxy-3-phenylpentannitril (**17a**): Nach AAV 1 von Lit.^[1] konnten aus 0.27 g (2.0 mmol) Propiophenon und 0.09 g (2.2 mmol) Acetonitril nach Umkristallisieren in Petrolether 0.28 g (81%) **17a** als farblose Kristalle erhalten werden; Schmp. 62°C (Lit.^[10] 63–65°C).

3-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-phenylpentannitril (**17b**): Nach AAV 2 von Lit.^[1] wurden aus 0.27 g (2.0 mmol) Propiophenon und 0.14 g (2.0 mmol) Isobutyronitril nach Umkristallisieren in Petrolether 0.22 g (55%) **17b** als farblose Nadeln erhalten; Schmp. 72°C. — ^1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 0.76$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.24, 1.30 [s, 6H, C(CH₃)₂], 2.12 (s, 1H, OH), 2.08, 2.43 (m, 2H, CH₂CH₃), 7.26–7.48 (m, 5H, Aryl-H). — ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 7.67$ (CH₃CH₂), 22.59, 22.70 [C(CH₃)₂], 28.64 (CH₂), 42.74 [C(CH₃)₂], 78.80 (COH), 124.71 (CN), 127.1, 127.37, 127.74 (5 aromat. CH), 139.08 (aromat. C). — GC/MS (70 eV): m/z (%) = 174 (1.3) [M⁺ – 29], 135 (100), 105 (33), 77 (18), 57 (53).

C₁₃H₁₇NO (203.3) Ber. C 77.18 H 8.47 N 6.93
Gef. C 76.99 H 8.61 N 6.89

3-Hydroxy-3-phenylheptannitril (**18a**): Nach AAV 1 von Lit.^[1] konnten aus 0.33 g (2.0 mmol) Valerophenon und 0.09 g (2.2 mmol) Acetonitril nach Umkristallisieren in Petrolether 0.32 g (79%) **18a** als farblose Kristalle erhalten werden; Schmp. 56°C. — ^1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 0.85$ (t, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.00–1.35 [m, 4H,

(CH₂)₂CH₃], 2.00 (m, 2H, CCH₂), 2.33 (s, 1H, OH), 2.84 (s, 2H, CH₂CN), 7.27–7.45 (m, 5H, Aryl-H). — ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 13.81$ (CH₃), 22.62, 25.41, 32.70 [(CH₂)₃CH₃], 41.09 (CH₂CN), 74.72 (COH), 117.36 (CN), 124.75, 127.61, 128.52 (5 aromat. CH), 143.05 (aromat. C). — GC/MS (70 eV). m/z (%) = 203 (0.16) [M⁺], 163 (52), 146 (19), 105 (100), 77 (28), 57 (11).

C₁₃H₁₇NO (203.3) Ber. C 76.81 H 8.43 N 6.89
Gef. C 76.58 H 8.28 N 6.84

3-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-phenylheptannitril (**18b**): Nach AAV 2 von Lit.^[1] wurden aus 0.33 g (2.0 mmol) Valerophenon und 0.14 g (2.0 mmol) Isobutyronitril nach Umkristallisieren in Petrolether 0.24 g (52%) **18b** als farblose Kristalle erhalten; Schmp. 74°C. — ^1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 0.85$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.24, 1.30 [s, 6H, C(CH₃)₂], 0.85–1.40 [m, 4H, (CH₂)₂CH₃], 2.04 (s, 1H, OH), 2.01, 2.38 (m, 2H, CCH₂), 7.26–7.48 (m, 5H, Aryl-H). — ^{13}C -NMR (CDCl₃): $\delta = 13.86$ (CH₂CH₃), 22.56, 22.69 [C(CH₃)₂], 22.85, 25.59, 36.11 [(CH₂)₃CH₃], 42.83 [C(CH₃)₂], 78.52 (COH), 124.73 (CN), 127.01, 127.40, 127.77 (5 aromat. CH), 139.55 (aromat. C). — GC/MS (70 eV): m/z (%) = 174 (1.8) [M⁺ – 57], 163 (100), 105 (40), 77 (24), 57 (28).

C₁₅H₂₁NO (231.3) Ber. C 77.88 H 9.15 N 6.06
Gef. C 77.91 H 9.16 N 6.06

4) In Tab. 1–4 sowie Gleichung (4) angegebene Cyanoalkylierungen mit Übergangsmetall-Reagenzien: Die Umsetzungen wurden analog AAV 3 von Lit.^[1] durchgeführt. Die Analyse der erhaltenen Produktgemische durch GC oder Blitzchromatographie erfolgte wie bei der Darstellung der entsprechenden Vergleichssubstanzen (3. Abschnitt des experimentellen Teils dieser Arbeit und von Lit.^[11]). Die Ergebnisse sind im allgemeinen Teil angegeben.

CAS-Registry-Nummern

1: 62569-81-3 / **1a** (Isomer 1): 138902-32-6 / **1a** (Isomer 2): 138902-33-7 / **1b** (Isomer 1): 138902-34-8 / **1b** (Isomer 2): 138902-35-9 / **1c**: 769-60-8 / **1d**: 138902-31-5 / **2**: 98-86-2 / **2a**: 14368-31-1 / **2b**: 100389-85-3 / **3a**: 138785-81-6 / **3b**: 138785-88-3 / **4a**: 97364-09-5 / **4b**: 138785-80-5 / **5a**: 138902-24-6 / **5b**: 138902-45-1 / **6**: 55440-70-5 / **7**: 138902-25-7 / **8**: 138902-26-8 / **9**: 138902-27-9 / **10**: 138902-28-0 / **11**: 55440-70-5 / **12**: 138902-29-1 / **12a**: 138902-36-0 / **13**: 138902-30-4 / **13a**: 138923-98-5 / **14**: 91-03-2 / **14a** (Isomer 1): 138902-37-1 / **14a** (Isomer 2): 138902-38-2 / **14b** (Isomer 1): 138902-39-3 / **14b** (Isomer 2): 138902-40-6 / **17**: 93-55-0 / **17a**: 14368-32-2 / **17b**: 138902-41-7 / **18**: 1009-14-9 / **18a**: 138902-42-8 / **18b**: 138902-43-9 / **CiTi(OiPr)₃**: 20717-86-6 / **(NCCH₂)₂CrCl**: 138785-82-7 / **NCCH₂MnCl**: 138785-83-8 / **NCCH₂Cu**: 35219-76-2 / **NCCH₂CeCl₂**: 138123-05-4 / **NCCH₂Li**: 20428-58-4 / **NCCH₂MgBr**: 138785-86-1 / **(NCMe₂)₂Mn**: 138902-44-0 / **Nopolmethylether**: 81991-72-2

^[1] V. Mitteilung: T. Kauffmann, H. Kieper, H. Pieper, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 899, voranstehend.

^[2] T. Kauffmann in *Organometallics in Organic Syntheses 2*, (Hrsg. H. Werner, G. Erker), Springer, Berlin **1989**, S. 161–183.

^[3a] Dissertationen Universität Münster: ^[3a] C. Pahde, **1986**; ^[3b] M. Kolb, **1988**; ^[3c] B. Wichmann, **1990**; ^[3d] D. Menges, **1991**; ^[3e] H. Kieper, **1990**; ^[3f] M. Wensing, **1987**; ^[3g] R. Fobker, **1991**.

^[4] J. M. Conia, C. Faget, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 1963–1968.

^[5] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1982**, *96*, 565–573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 212.

^[6] R. Kaiser, *Chromatographie in der Gasphase*, 2. Aufl., 4. Tcil, Hochschultaschenbücher, Bibliographisches Institut, Mannheim, **1969**, S. 211.

^[7] S. H. Pines, A. W. Douglas, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2786–2787.

^[8] C. S. Shiner, C. M. Garner, R. C. Haltiwanger, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7167–7172.

^[9] Autorenkollektiv, *Organikum*, 16. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1986**, S. 360.

^[10] D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1807–1822.