

**7. Cob(I)alamin als Katalysator.**  
**3. Mitteilung [1]. Untersuchungen in Richtung einer enantioselektiven**  
**Reduktion  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester**

von Albert Fischli und Daniel Süss

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

(20. X. 78)

---

Cob(I)alamin as Catalyst

3. Communication [1]. Examination of an Enantioselective Reduction Using  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters

*Summary*

$\alpha,\beta$ -Unsaturated esters can be reduced to the corresponding saturated esters using catalytic amounts of cob(I)alamin in the presence of an excess of zinc. An enantioselective reduction has been observed starting from ethyl (Z)-3-methyl-5-phenyl-2-pentenoate (7).

---

In früheren Untersuchungen dieser Reihe [1] [2] wurde gezeigt, dass bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrilen mit katalytischen Mengen Cob(I)alamin (vgl. *Schema 1*) sowohl die Doppelbindung wie auch die funktionelle Gruppe reduziert wurde. Entsprechende Reduktionsversuche mit Decansäure-äthylester (1) nach dem im Standardversuch (7  $\rightarrow$  8) beschriebenen Verfahren<sup>1)</sup> zeigten, dass die Esterfunktion unter den hier zur Anwendung gelangenden Bedingungen<sup>2)</sup> stabil ist (vgl. *Schema 2*). Bei den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern **2a–d** sollte demzufolge nur die Doppelbindung und nicht die funktionelle Gruppe reduziert werden. Wie in *Schema 2* und *Tabelle 1* gezeigt, wurde in den untersuchten Fällen das erwartete Reduktionsverhalten beobachtet, und dabei die gesättigten Ester **3a–d** in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert. Entsprechende Kontrollversuche ohne Cyanocob(III)alamin unter sonst identischen Bedingungen<sup>3)</sup> führten auch nicht in Spuren zu den gesättigten Produkten.

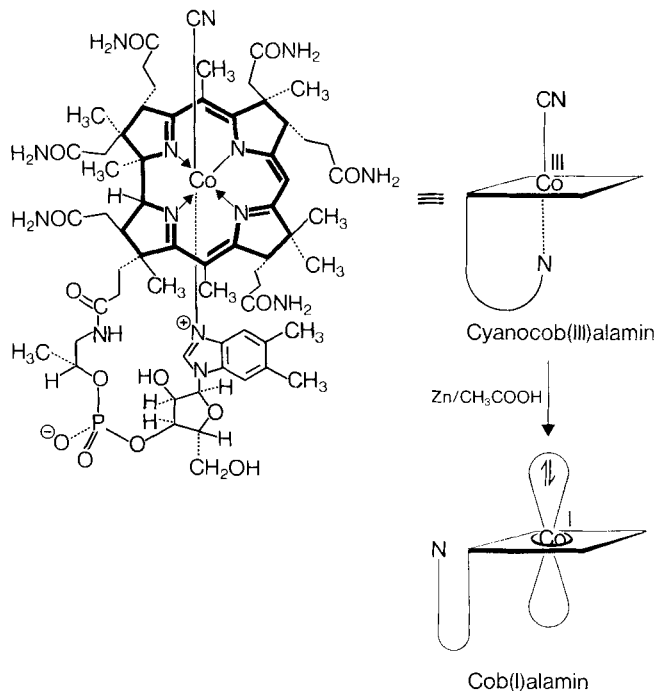
Ausgehend von 1-Naphthoesäure-methylester (4) wurden in einer 89stdg. Reaktion neben viel Reaktand auch 19% 1,2,3,4-Tetrahydronaphthoesäure-methylester (5) und 6% 1,4-Dihydronaphthoesäure-methylester (6) isoliert (vgl. *Schema 3*). Da in einem Kontrollexperiment ohne Cyanocob(III)alamin unter sonst identischen Bedingungen keine reduzierten Produkte nachgewiesen wurden, muss Cob(I)alamin für den zur Reduktion führenden Angriff am 1-Naphthoesäure-methylester

<sup>1)</sup> Vgl. exper. Teil.

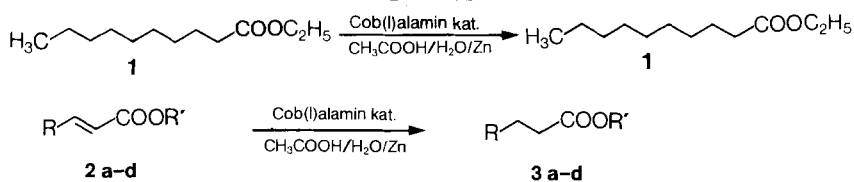
<sup>2)</sup> 0,1 Mol-Äquiv. Cyanocob(III)alamin, CH<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>O 4:1, RT., 120 Std., 20 Mol-Äquiv. Zn, Ar; nach Extraktion und chromatographischer Reinigung wurden 90% Ausgangsmaterial erhalten. Es konnten keine anderen Produkte nachgewiesen werden.

<sup>3)</sup> Vgl. z.B. im exper. Teil: **2a**  $\rightarrow$  **3a**.

Schema 1



Schema 2

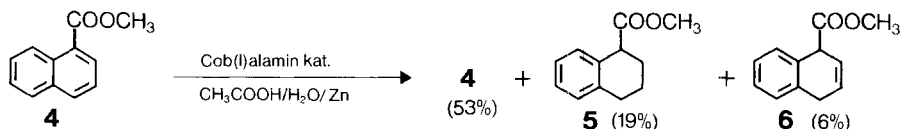

 Tabelle 1. Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern **2a–d** mit katalytischen Mengen Cob(I)alamin

Experiment	R	R'	Ausbeute an <b>3a–d</b> nach Chromatographie in %
a	cyclo- $\text{C}_{12}\text{H}_{23}$	$\text{CH}_3$	97
b	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$	$\text{C}_2\text{H}_5$	81
c	cyclo- $\text{C}_6\text{H}_{11}$	$\text{C}_2\text{H}_5$	80
d	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	80

verantwortlich gemacht werden. Aus der Produktverteilung lässt sich erkennen, dass nur der methoxycarbonyl-substituierte Benzolring reduziert wird.

Da nun die Reduktion der Doppelbindung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters durch Cob(I)alamin erfolgt, und nicht durch das im System im Überschuss vorhandene metallische Zink, stellt sich gleich die Frage der Enantioselektivität einer derarti-

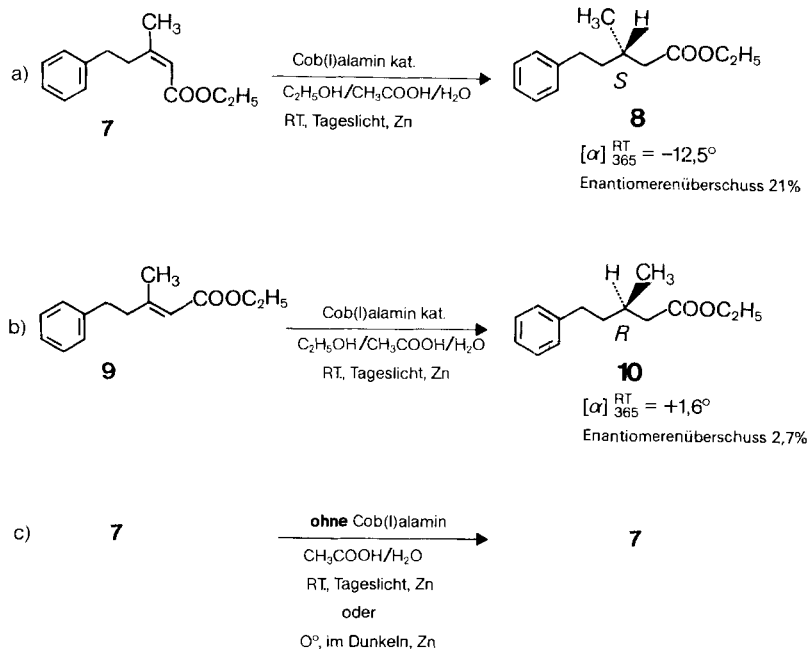
Schema 3



gen Reduktion. Cob(I)alamin als chiraler Katalysator hat formal die Möglichkeit, einen geeigneten ungesättigten Ester in ein nicht racemisches Produkt umzusetzen. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden die (*E*)- und (*Z*)-konfigurierten, verzweigten,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Äthylester **7** bzw. **9** mit katalytischem Cob(I)alamin in die gesättigten Derivate **8** bzw. **10** übergeführt (vgl. Schema 4).

Interessanterweise zeigte sich, dass ausgehend vom (*Z*)-konfigurierten Isomeren **7** in guter Ausbeute ein linksdrehendes, gesättigtes Produkt **8** entstand, das gemäss bereits bekannten Daten [3] [4] die absolute Konfiguration *S* besitzt und dessen Enantiomerenüberschuss auf zwei verschiedenen Wegen bestimmt wurde. Einerseits wurde der gesättigte Ester **8** der Drehung  $[\alpha]_{365}^{RT} = -12,5^{\circ}$  (vgl. Schema 4) mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Alkohol und dieser dann mit Acetylchlorid und Pyridin zum (*S*)-Essigsäure-[3-methyl-5-phenylpentyl]ester umgesetzt, bei welchem mit chiraalem Europium-Verschiebungsreagens<sup>5)</sup> eine Enantiomerenverteilung von 1:1,56 (Enantiomerenüberschuss 22%) nachgewiesen wurde.

Schema 4



<sup>4)</sup> Konzentration und Lösungsmittel, s. allgemeine Bemerkungen im exper. Teil.

<sup>5)</sup> Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethyliden)-1-camphorato]europium = Eu(hfc)<sub>3</sub> [5].

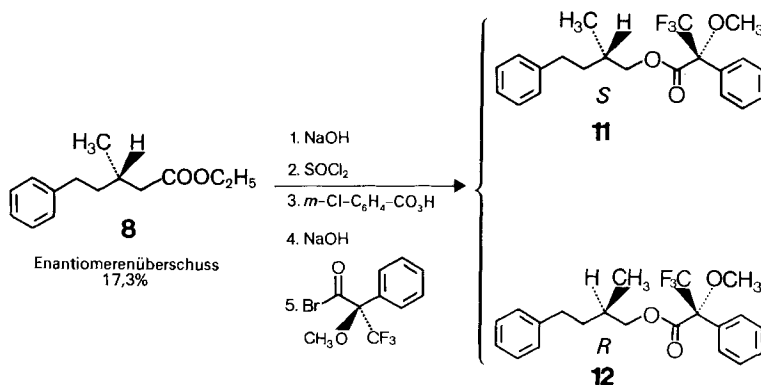
Andererseits wurde **8** mit dem Drehungswert  $[\alpha]_{365}^{RT} = -10,3^{\circ}$  ins Diastereomeren-  
 mengemisch **11/12** [6] übergeführt. Dazu wurde **8** mit Natriumhydroxid zur entspre-  
 chenden Säure hydrolysiert und mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umgesetzt.  
 Darauf wurde mit *m*-Chlorperbenzoesäure in einer Carboxy-Inversionsreaktion [10]  
 zum entsprechenden Carbonat umgesetzt, welches dann *in situ* mit alkoholischer  
 NaOH-Lösung zum Nor-Alkohol verseift wurde. Die Veresterung des letzteren mit  
 (*R*)-(+)-*a*-Methoxy-*a*-trifluormethylphenylessigsäure-bromid [6] führte zum Dia-  
 stereomerenmischung **11/12** (vgl. *Schema 5*). Im NMR.-Spektrum des Diastereo-  
 merenmischung wurde eine Enantiomerenverteilung von 1:1,42 (Enantiomeren-  
 überschuss 17,3%) nachgewiesen. Die gute Übereinstimmung dieses Wertes mit  
 dem oben erhaltenen diente als Basis zur Berechnung des Enantiomerenüberschusses  
 aus den gemessenen, weiter unten erwähnten Drehwerten.

Die Cob(I)alamin-katalysierte Reduktion des (*E*)-Isomeren **9** ergab ein äusserst  
 schwach rechtsdrehendes Produkt (vgl. *Schema 4*) antipodischer Konfiguration.

Anhand von verschiedenen Kontrollexperimenten mit **7** wurde wiederum ge-  
 zeigt, dass die Absättigung der Doppelbindung ausschliesslich durch das gelöste  
 Cob(I)alamin und nicht durch das heterogen und im Überschuss vorhandene Zink  
 verursacht wurde.

Im Anschluss an diese Beobachtung wurde der Einfluss der Temperatur, des  
 Lichtes und der Konzentration auf den in der Reaktion **7** → **8** erzielten Enantiomeren-  
 überschuss untersucht (*Tab. 2-4*): Bei den in *Tabelle 2* aufgeführten Experimen-  
 ten bei verschiedenen Temperaturen wurde erwartungsgemäss festgestellt, dass  
 mit fallenden Temperaturen die Reduktionsgeschwindigkeiten abnahmen und die  
 Enantiomerenüberschüsse anstiegen. Die optische Ausbeute war aber nur innerhalb  
 enger Grenzen variierbar.

Schema 5



Schema 6

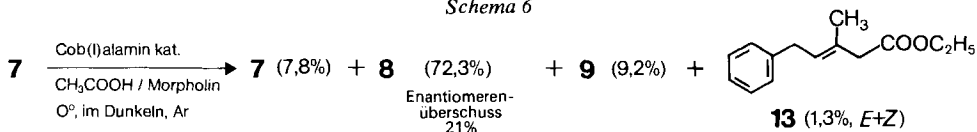


Tabelle 2. *Temperatureinfluss*

Temp.	Bedingungen	Ausbeute [%] an <b>8</b> nach Chromatographie	$[\alpha]_{365}^{RT,4)}$ von <b>8</b>	Enantiomeren- überschuss <sup>6)</sup>
25°	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, im Dunkeln, 18 Std., Ar	78	- 10,3°	17,3%
17°	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, im Dunkeln, 44 Std., Ar	83	- 11,2°	18,9%
0°	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, im Dunkeln, 163 Std., Ar	76	- 12,7°	21,4%

Tabelle 3. *Einfluss des Lichtes*

Lichtver- hältnisse	Bedingungen	Ausbeute [%] an <b>8</b> nach Chromatographie	$[\alpha]_{365}^{RT,4)}$ von <b>8</b>	Enantiomeren- überschuss <sup>6)</sup>
Tageslicht	25°, 24 Std., Ar, CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1	70	- 9,6°	16,2%
im Dunkeln	25°, 18 Std., Ar, CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1	78	- 10,3°	17,3%
300-W-Lampe <sup>a)</sup> in 40 cm Entfernung	0°, 2 Std., Ar, CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1	73	- 9,3°	15,6%
im Dunkeln	0°, 163 Std., Ar, CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1	76	- 12,7°	21,4%

<sup>a)</sup> Der Versuch wurde in einem Doppelwandkolben durchgeführt, dessen äusserer Mantel durch eine zirkulierende Flüssigkeit (Methanol) auf 0° thermostatiert worden war.

Tabelle 4. *Variation der Konzentration von 7*

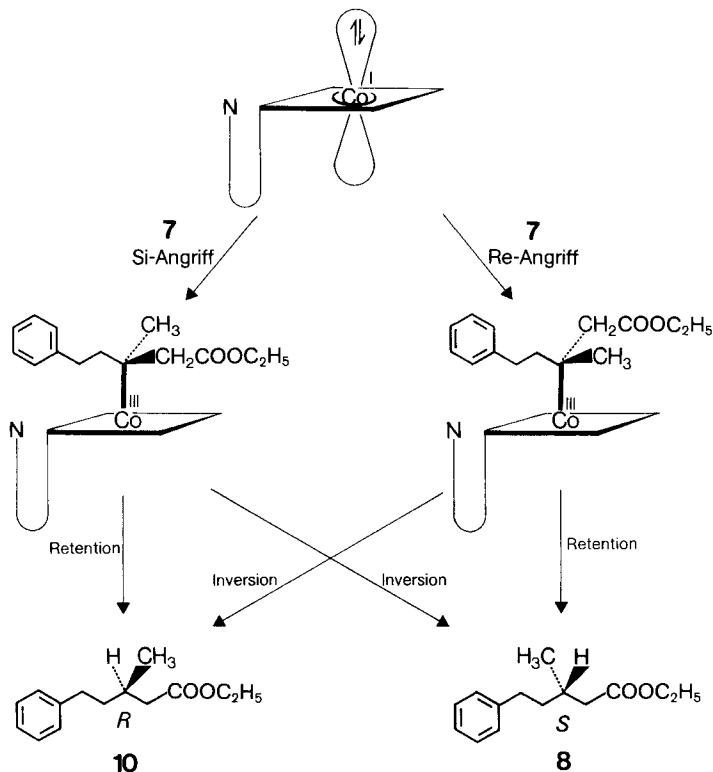
Konzentra- tion von <b>7</b> <sup>a)</sup> in mol/l	Bedingungen	Umsatz: % an <b>7</b> und <b>8</b> im GC. des Rohprodukts	Ausbeute [%] an <b>8</b> nach Chromato- graphie	$[\alpha]_{589}^{RT,4)}$ von <b>8</b>	Enantiomeren- über- schuss <sup>6)</sup>
$4,6 \cdot 10^{-1}$	22 Std., 0°, Ar, im Dunkeln, CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1	99 ( <b>8</b> ), 0,5 ( <b>7</b> )	81	- 3,4°	20,2%
$7,65 \cdot 10^{-2}$	163 Std., 0°, Ar, im Dunkeln, CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1	89 ( <b>8</b> ), 8 ( <b>7</b> )	76	- 3,6°	21,4%
$1,15 \cdot 10^{-2}$	168 Std., 0°, Ar, im Dunkeln, CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1	13,5 ( <b>8</b> ), 78 ( <b>7</b> )	10	- 4,0°	23,8%

<sup>a)</sup> Es wurde immer mit 0,1 mol-Äquiv. Cyanocob(III)alamin gearbeitet.

Erstaunlicherweise hatten verschiedene Lichtverhältnisse keinen grossen Einfluss auf die optische Ausbeute (vgl. *Tab. 3*). Während Tageslicht keinen, Belichtung mit einer 300-W-Lampe aus 40 cm Entfernung hingegen einen deutlich beschleunigenden Einfluss ausübten, zeigte sich die Verminderung des Enantiomerenüberschusses unter Belichtungsbedingungen klein, aber dennoch signifikant. Angesichts eines möglichen Reaktionsablaufs über ein intermediäres, am Co-Atom alkyliertes Derivat (vgl. *Schema 7*) ist aufgrund der bekannten Lichtempfindlichkeit [7-9] von

<sup>6)</sup> Basierend auf den beiden Bestimmungsmethoden. a) Eu(hfc)<sub>3</sub>-NMR.-Analyse von (*S*)-Essigsäure-[3-methyl-5-phenylpentyl]ester (hergestellt aus **8**) und b) Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses **11/12** [6] (vgl. *Schema 5*).

Schema 7



(Co–C)-Bindungen tatsächlich ein Absinken der optischen Ausbeute bei Belichtung zu erwarten.

Ausserdem wurde eine starke Verminderung der Umsatzgeschwindigkeit mit zunehmender Verdünnung des Reaktanden **7** und zusätzlich ein schwacher, aber deutlich erkennbarer Anstieg des Enantiomerenüberschusses beobachtet (vgl. Tab. 4).

Neben Licht, Temperatur und Konzentration wurde der Totalumsatz zu **8** wie auch die optische Ausbeute wenigstens teilweise auch durch die Variation der Lösungsmittel gesteuert. Dabei traten bei bestimmten Lösungsmitteln verschiedene Nebenprodukte auf. So entstand aus **7** in Eisessig/H<sub>2</sub>O/Morpholin 4:1:0,8 bei 0° im Dunkeln unter Argon während 116 Std. neben 7,8% (*Z*)-Reaktand **7** und 72% (*S*)-konfiguriertem Produkt **8** (Enantiomerenüberschuss 21%) auch das (*E*)-Isomere **9** des Ausgangsproduktes in 9,2% und ein (*E/Z*)-Gemisch von zu **7** isomeren, dekonjugierten Estern **13** in 1,3% Ausbeute (Schema 6): Das Auftauchen des (*E*)-Isomeren **9** macht sich beim Enantiomerenüberschuss von **8** sicherlich negativ bemerkbar, da ja **9** zum ganz schwach entgegengesetzt drehenden Produkt **10** führt (vgl. Schema 4). Interessant ist die Ausbildung von **13**, welche als Hinweis auf einen Teilschritt der weiter unten diskutierten möglichen Mechanismusvariante gewertet werden kann (vgl. Schema 7). Die Abhängigkeit des Totalumsatzes und des Enantiomerenüber-

Tabelle 5. Lösungsmittelabhängigkeit<sup>a)</sup>, Anwesenheit von Salzen

Num- mer	Lösungs- mittel- gemisch	Zeit in Std.	Umsatz: % an <b>8</b> im GC. des Roh- produkts	Ausbeute [%] an <b>8</b> nach Chroma- tographie	$[\alpha]_{365}^{RT,4)}$ von <b>8</b>	Enantio- meren- über- schuss <sup>6)</sup>
1	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1	163	89	76	– 12,7°	21,4%
2	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol-Äquiv. CH <sub>3</sub> COONa	160	86	75	– 11,8°	19,9%
3	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol-Äquiv. CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub>	72	96	91	– 12,2°	20,6%
4	CH <sub>3</sub> COOH/THF 4:1	90	11	–	–	–
5	CH <sub>3</sub> COOH/THF/H <sub>2</sub> O 1:2:2	89	0	–	–	–
6	CH <sub>3</sub> COOH/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH/H <sub>2</sub> O 1:2:2	168	81	71	– 13,8°	23,3%
7	CH <sub>3</sub> COOH/DMF 4:1	164	72	60	– 12,4°	21%
8	CH <sub>3</sub> COOH/DMF/H <sub>2</sub> O 1:2:2	168	68	52	– 15,9°	26,8%
9	CH <sub>3</sub> COOH/HCONH <sub>2</sub> 4:1	305	35	19	– 8,1°	13,6%
10	CH <sub>3</sub> COOH/HCONH <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O 1:2:2	94	7	–	–	–
11	CH <sub>3</sub> COOH/CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O 1:2:2	161	55	49	– 14,2°	24%
12	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol-Äquiv. Imidazol	20	7,5	–	–	–
13	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol-Äquiv. <i>N</i> -Methylimidazol	45	14	–	–	–
14	CH <sub>3</sub> COOH, 20 mol-Äquiv. Butylamin	137	23	–	–	–
15	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol-Äquiv. Butylamin	136	76	61	– 10,8°	18,2%
16	CH <sub>3</sub> COOH, 20 mol-Äquiv. Triäthylamin	163	43	–	–	–
17	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol-Äquiv. Triäthylamin	165	36	–	–	–
18	CH <sub>3</sub> COOH, 20 mol-Äquiv. Morpholin	165	44	–	–	–
19	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1 20 mol-Äquiv. Morpholin	116	90	80	– 13,1°	22%
20	CH <sub>3</sub> COOH, 20 mol-Äquiv. <i>N</i> -Methylmorpholin	139	21	–	–	–
21	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol- Äquiv. <i>N</i> -Methylmorpholin	146	25	–	–	–
22	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O/(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> P 1:2:2	160	0,3	–	–	–
23	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol-Äquiv. KI	19	2,2	–	–	–
24	CH <sub>3</sub> COOH/H <sub>2</sub> O 4:1, 20 mol-Äquiv. KBr	136	38,5	–	–	–

<sup>a)</sup> Alle Experimente in Anwesenheit von kat. Cob(I)alamin, Zn und Ar bei 0° im Dunkeln gemäss Standardversuch, vgl. exper. Teil.

schusses vom Lösungsmittel ist in *Tabelle 5* dargestellt. Dabei wurde unter den Bedingungen des Standardexperiments<sup>1)</sup> bei 0° im Dunkeln unter Argon bis zum Verbrauch des überschüssigen Zinks<sup>7)</sup> kräftig gerührt. Die höchste optische Ausbeute wurde in Eisessig/Dimethylformamid/Wasser (*Tab. 5*, Nr. 8) erzielt. Ein Vergleich mit den andern in *Tabelle 5* angeführten Werten der optischen Ausbeute lässt aber

<sup>7)</sup> Nach dem Verbrauch des metallischen Zinks schlägt die Farbe von grün nach rot um. Die Zeitdauer bis zum Farbumschlag ist stark lösungsmittelabhängig und schwankt zwischen 19 und 305 Std. (bei 20 mol-Äquiv. metallischem Zink). Meist bewegt sich die Zeitdauer bis zum Farbumschlag jedoch zwischen 130 und 170 Std.

erkennen, dass durch Lösungsmittelvariation kein wesentlicher Anstieg des Enantiomerenüberschusses erreicht wurde.

Nach Zugabe des schwefelhaltigen Lösungsmittels Tetrahydrothiophen wurde die grüne Co(I)-Farbe nicht mehr erhalten. Tributylphosphin (Tab. 5, Nr. 22) verhielt sich ganz ähnlich: auch in diesem Lösungsmittel verschwand die grüne Co(I)-Farbe, und das Reduktionsprodukt **8** hatte sich nach 160 Std. nur spurenweise gebildet (0,3%). Bei der Zugabe von Kaliumjodid (Tab. 5, Nr. 23) zeigte sich rasch eine Gasentwicklung<sup>8)</sup>, die zu einem schnellen Verbrauch des überschüssigen Zinks führte (19 Std.).

Ein möglicher Reaktionsmechanismus der Reduktion ist in *Schema 7* graphisch dargestellt. Dabei greift das chirale, nucleophile Cob(I)alamin den (Z)-konfigurierten Ester **7** von der Re- oder Si-Seite an, was zu zwei diastereomeren Kobaltalkylderivaten führt, die dann ihrerseits unter Spaltung einer (Co–C)-Bindung zu den gesättigten Estern **8** bzw. **10** umgesetzt werden. Dabei sind zwei enantioselective Schritte zur Diskussion gestellt, nämlich einerseits der Angriff von Cob(I)alamin auf der Re- oder Si-Seite des Esters **7**, und andererseits die Spaltung einer (Co–C)-Bindung, die ebenfalls enantioselectiv sein muss, da schliesslich ein optisch aktiver Ester **8** resultiert. Zusätzliche Versuche, die zu Aussagen innerhalb dieser beiden Problemkreise führen, sind geplant.

### Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von K. Bichsel, R. Leibundgut und R. Unger)

*Allgemeine Bemerkungen.* S. [1] [2]. «Übliche» Aufarbeitung wie in [1]. Ausserdem: Die spezifischen Drehungen  $[\alpha]$  (in Grad) wurden bei Raumtemperatur mit einem Polarimeter Modell *Perkin Elmer 241* bei den jeweils angegebenen Wellenlängen (589, 546, 436, 405, 365 nm) gemessen. Die Konzentration der Lösungen (in Feinsprit) betrug 0,01 g/ml (Ausnahmen in Klammern angegeben). Die optische Reinheit der Zwischenprodukte wurde immer, wenn mit der nachfolgend angeführten Methode eine Analyse des Antipodenverhältnisses möglich war, durch Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mit Hilfe des Verschiebungsreagens Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethyliden)-*d*-camphorato]europium = Eu(hfc)<sub>3</sub> [5] NMR.-spektroskopisch ermittelt.

Wir danken den zentralen Forschungseinheiten (Leitung Prof. Dr. W. Boguth) bestens für alle analytischen und spektroskopischen Daten. Im besonderen möchten wir unseren Dank an Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen), Dr. M. Vecchi (GC.), Dr. L. Chopard (IR.), Dr. G. Englert (NMR.), Dr. W. Arnold (NMR.), Dr. W. Vetter (MS.) und Dr. K. Noack (optische Drehung) richten.

*Herstellung von 3-Cyclododecylpropionsäure-methylester (3a) aus 2a.* a) *Herstellung des Katalysators.* 538 mg (0,1 mol-äquiv.) Cyanocob(III)alamin<sup>9)</sup> wurden in 35 ml Eisessig unter Erwärmen mit Hilfe eines auf 70° geheizten Bades gelöst. Nach 5 Min. Rühren bei 70° wurden 5,25 g (20 mol-äquiv.) aktiviertes Zinkpulver<sup>10)</sup> zugegeben und 10 Min. bei 70° unter Argon weitergerührt. Dann wurden ca. 5 ml Lösungsmittel i. V. bei RT. abgedampft, wobei sich allmählich die dunkelgrüne Farbe von Cob(I)alamin entwickelte. Der Rest des Lösungsmittels wurde im RV. bei 50° entfernt. – Der braunrote Katalysatorrückstand wurde mit einer bestimmten Menge Eisessig versetzt, aufgeschlämmt und unter Argon bei RT. gerührt. Nach Ausbildung der grünen Cob(I)alamin-Farbe wurde zuerst mit dem erwünschten Zusatzlösungsmittel bei + 5° versetzt und nach 10 Min. Rühren bei RT. der zu reduzierende Ester in die grüne Suspension gegeben.

<sup>8)</sup> Wahrscheinlich H<sub>2</sub>.

<sup>9)</sup> Vitamin B<sub>12</sub> krist.

<sup>10)</sup> Zink pulv. (techn., Fluka AG, CH-9570 Buchs) 2mal mit 1,0N Salzsäure aufgeschlämmt und abdekantiert; gewaschen mit Wasser, Äthanol und Äther; i. V. getrocknet.



b) *Reduktion*. Der aus 538 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorrückstand in 60 ml Eisessig und 8,8 ml Wasser<sup>11)</sup> und 1 g (*E*)-3-Cyclododecylacrylsäure-methylester<sup>12)</sup> (**2a**) wurden 20 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Dann wurde in üblicher Weise<sup>13)</sup> aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung an einer Kieselgelsäule mit Äther/Hexan 1:10 wurden 980 mg **3a** (97,2%) isoliert, Rf 0,29 (Äther/Hexan 1:20), GC. (5-OV-17) 10,2' (120°→260°). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1742 (Ester-carbonyl). - NMR.: 0,9-1,9 (*m*, 25 H, CH, CH<sub>2</sub>); 2,33 (*t*, *J*=6,5, 2 H, CH<sub>2</sub>C=O); 3,68 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>O). - MS.: 254 (*M*<sup>+</sup>, 5), 223 (*M*<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>, 4), 181 (*M*<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, 14), 125 (16), 111 (28), 97 (41), 87 (100), 74 (64), 55 (60), 41 (43). - C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (254,4).

*Herstellung von Decensäure-äthylester (3b) aus 2b*. Der aus 2,0 g Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorrückstand wurde in 120 ml Eisessig, 30 ml Wasser<sup>11)</sup> und 3,0 g (*E*)-2-Decensäure-äthylester<sup>14)</sup> während 24 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Dann wurde in üblicher Weise<sup>13)</sup> aufgearbeitet. Chromatographie mit Kieselgel und Hexan/Äther 20:1 ergab 2,46 g **3b** (81%), Rf 0,38 (Äther/Hexan 1:20), GC. (5-OV-17) 11,5' (100°→260°). - IR. (liq.): 1745 (Ester-carbonyl); 1250, 1185 (C-O, Ester). - NMR.: 0,8-1,9 (*m*, 20 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 2,15-2,60 (*m*, 2 H, CH<sub>2</sub>C=O); 4,2 (*qa*, *J*=7, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). - MS.: 200 (*M*<sup>+</sup>, 3,5), 157 (12), 155 (*M*<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 22), 101 (48), 88 (100). - C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (200,3).

*Herstellung von 3-Cyclohexylpropionsäure-äthylester (3c) aus 2c*. Der aus 740 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorrückstand wurde in 40 ml Eisessig, 10 ml Wasser<sup>11)</sup> und 1,0 g (*E*)-3-Cyclohexylacrylsäure-äthylester<sup>15)</sup> während 122 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt und in der üblichen Weise<sup>13)</sup> aufgearbeitet. Chromatographieren an einer Kieselgelsäule mit Äther/Hexan 1:20 ergab 810 mg **3c** (80%), Rf 0,34 (Äther/Hexan 1:10), GC. (5-Carb-20) 8,4' (100°→220°). - IR. (liq.): 1743 (Ester-carbonyl); 1186, 1169 (C-O, Ester). - NMR.: 0,7-2,1 (*m*, 16 H, CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), darin enthalten (*t*, *J*=7, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 2,1-2,55 (*m*, 2 H, CH<sub>3</sub>C=O); 4,17 (*qa*, *J*=7, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). - MS.: 185 (*M*<sup>+</sup>+H, 2), 184 (*M*<sup>+</sup>, 2,5), 155 (*M*<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 16), 139 (*M*<sup>+</sup>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 20), 121 (26), 101 (100), 97 (50), 88 (75), 55 (60), 41 (41). - C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (184,26).

*Herstellung von Dihydrozimtsäure-methylester (3d) aus 2d*. Der aus 830 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorrückstand wurde in 40 ml Eisessig, 10 ml Wasser<sup>11)</sup> und 1,0 g Zimtsäure-methylester während 70 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt und wie üblich<sup>13)</sup> aufgearbeitet. Die chromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>-Kolonnen, Äther/Hexan 1:20) lieferte 810 mg **3d** (80%), Rf 0,20 (Äther/Hexan 1:20), GC. (5-OV-17) 11,7' (80°→250°). - IR. (liq.): 1746 (Ester-carbonyl); 1606, 1498 (Aromat); 1261, 1200, 1169 (C-O, Ester); 753, 700 (monosubst. Benzol). - NMR.: 2,4-3,2 (*A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>*-System, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,7 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 7,25 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 164 (*M*<sup>+</sup>, 28), 133 (*M*<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>, 10), 105 (*M*<sup>+</sup>-COOCH<sub>3</sub>, 40), 104 (100), 91 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 67), 77 (27), 65 (10). - C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (164,2).

*Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthoesäure-methylester (5) und 1,4-Dihydro-1-naphthoesäure-methylester (6) aus 4*. Der aus 725 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorrückstand wurde in 40 ml Eisessig, 10 ml Wasser<sup>11)</sup> und 1,0 g 1-Naphthoesäure-methylester während 89 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt und wie üblich<sup>13)</sup> aufgearbeitet. Nach einer chromatographischen Trennung des Produktgemisches (SiO<sub>2</sub>-Säule, Äther/Hexan 1:10) wurden 530 mg **4** (53%), 194 mg **5** (19%) und 62 mg **6** (6%) isoliert. Daten von **5**: Rf 0,17 (Äther/Hexan 1:10), GC. (5-Carb-20) 13,2' (130°→220°). - NMR.: 1,6-2,4 (*m*, 4 H, 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 2,65-3,05 (*m*, 2 H, 2 H-C(4)); 3,73 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 3,7-4,1 (*m*, 1 H, H-C(1)); 7,18 (*s*, 4 H, 4 arom. H). - MS.: 190 (*M*<sup>+</sup>, 13), 131 (*M*<sup>+</sup>-COOCH<sub>3</sub>, 100), 115 (12), 91 (20). - C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (190,24).

Daten von **6**: Rf 0,12 (Äther/Hexan 1:10), GC. (3% Xe 60) 7,9' (100°→200°). - NMR. 3,3-3,6 (*m*, 2 H, 2 H-C(4)); 3,65 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 4,35-4,6 (*m*, 1 H, H-C(1)); 5,8-6,3 (*m*, 2 H, H-C(2), H-C(3)); 7,18 (*s*, 4 H, 4 arom. H). - MS.: *via* GC/MS-Kombination erhalten 188 (*M*<sup>+</sup> 10), 129 (*M*<sup>+</sup>-COOCH<sub>3</sub>, 100), 128 (*M*<sup>+</sup>-(H+COOCH<sub>3</sub>), 71), 127 (*M*<sup>+</sup>-(2 H+COOCH<sub>3</sub>), 20). - C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (188,24).

<sup>11)</sup> Vgl. **2a**→**3a**, a) Herstellung des Katalysators.

<sup>12)</sup> Hergestellt aus Cyclododecancarbaldehyd [1] und Diäthyl[(äthoxycarbonyl)methyl]phosphat.

<sup>13)</sup> Vgl. exper. Teil, allgemeine Bemerkungen.

<sup>14)</sup> Hergestellt aus Octanal und (Äthoxycarbonylmethyl)triphenylphosphonium-bromid.

<sup>15)</sup> Hergestellt aus Cyclohexancarbaldehyd und (Äthoxycarbonylmethyl)triphenylphosphonium-bromid.

*Herstellung von (S)-3-Methyl-5-phenylvaleriansäure-äthylester (8) aus 7.* Der aus 620 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorrückstand wurde in 10 ml Eisessig, 40 ml Alkohol/H<sub>2</sub>O 1:1<sup>11)</sup> und 1,0 g (Z)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäure-äthylester (7)<sup>16)</sup> während 168 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt und wie üblich<sup>13)</sup> aufgearbeitet. Chromatographische Reinigung an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:20 lieferte 717 mg **8** (71%), Rf 0,21 (Äther/Hexan 1:10), GC. (5-OV-17) 14,65' (100° → 280°).  $[\alpha]^{RT}_D = -3,4^\circ$  (589);  $-3,6^\circ$  (578);  $-4,0^\circ$  (546);  $-7,4^\circ$  (436);  $-12,5^\circ$  (365)<sup>17)</sup>. - IR. (liq.): 1740 (Estercarbonyl); 1611, 1500 (Aromat). - NMR.: 0,93 (*d*, *J* = 6, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(3)); 1,18 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 1,0-2,0 (*m*, 3 H, H-C(3), 2 H-C(4)); 2,0-2,8 (*m*, 4 H, 2 H-C(2), 2 H-C(5)); 4,08 (*qa*, *J* = 7, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 7,18 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 220 (*M*<sup>+</sup>, 6), 174 (*M*<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 78), 156 (14), 131 (32), 115 (16), 104 (25), 91 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100). - C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (220,3).

*Herstellung von (R)-3-Methyl-5-phenylvaleriansäure-äthylester (10) aus 9.* Aus dem (*E*)-konfigurierten Isomeren **9** wurde in Analogie zu **7** → **8** der gesättigte Ester **10** erhalten (83% Ausbeute), der leicht dextrorotatorische Eigenschaften aufwies. Die übrigen analytischen Daten von **10** stimmten mit denjenigen von **8** überein,  $[\alpha]^{RT}_D = 0^\circ$  (589);  $0^\circ$  (578);  $0^\circ$  (546);  $+0,8^\circ$  (436);  $+1,6^\circ$  (365) (Enantiomerenüberschuss 2,7%). - C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (220,3).

*Kontrollversuch mit (Z)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäure-äthylester (7).* 1 g (Z)-**7** wurde ohne Katalysator, sonst aber unter mit den Experimenten **2a** → **3a** und **7** → **8** identischen und teilweise auch unter erweiterten Bedingungen angesetzt und weiterbehandelt. Aufarbeiten und Reinigungen ergaben 810-940 mg **7**<sup>18)</sup> (81-94%). Dabei wurde kein isomerisiertes oder gesättigtes Produkt nachgewiesen.

*Herstellung von (S)-3-Methyl-5-phenylvaleriansäure-äthylester (8) aus 7. Standardversuch.* Der aus 620 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorrückstand<sup>15)</sup> wurde in einer bestimmten Menge Eisessig aufgenommen und bei +5° mit dem oder den gewünschten Zusatzlösungsmitteln versetzt. Dabei wurden einerseits die gewünschten Lösungsmittelrelationen und das Gesamtvolumen von 60 ml eingestellt. Es wurde 10 Min. bei der gewünschten Temp. unter Argon gerührt, wobei sich allmählich die grüne Farbe von Cob(I)alamin entwickelte. Dann wurden mit 10 ml des gewünschten Lösungsmittelgemisches 1,0 g (Z)-3-Methyl-5-phenyl-2-pentensäure-äthylester (**7**) eingetragen. Die Reaktion erfolgte bei gewünschten Temperatur- und Lichtverhältnissen während den in den Tabellen angegebenen Zeitspannen. Nach üblichem Aufarbeiten<sup>13)</sup> und chromatographischer Reinigung bzw. Trennung wurden das oder die Produkte analysiert. Resultate: s. Tabellen 2-5<sup>19)</sup>.

<sup>16)</sup> Hergestellt aus Benzylaceton und Diäthyl[(äthoxycarbonyl)methyl]phosphonat. Durch sorgfältige Chromatographie an einer Kieselgelsäule (Äther/Hexan 1:20) wurden die beiden Isomeren getrennt. Daten von **7** (Z): Rf 0,36 (Äther/Hexan 1:10), GC. (5-Carb-20) 24,1' (100° → 220°). - IR. (liq.): 1716 (Estercarbonyl); 1650 (konj. Doppelbindung); 1612, 1498 (Aromat); 1232, 1172 (C-O, Ester); 752, 701 (monosubst. Benzol). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,27 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 2,90 (br. *s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(3)); 2,98 (br. *s*, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 4,18 (*qa*, *J* = 7, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,73 (br. *s*, 1 H, H-C(2)); 7,29 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - <sup>13</sup>C-NMR.: 14,38 (*qa*); 25,32 (*qa*, CH<sub>3</sub>-C(3)); 34,68 (*t*); 35,58 (*t*); 59,44 (*t*); 116,9 (*d*); 126,0 (*d*); 128,38 (2*d*); 128,51 (2*d*); 141,78 (*s*); 159,11 (*s*); 166,17 (*s*). - MS.: 218 (*M*<sup>+</sup>, 8), 203 (3), 173 (*M*<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 17), 144 (22), 129 (10), 91 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100), 65 (9). - C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (218,3).

Daten von **9** (*E*): Rf 0,23 (Äther/Hexan 1:10), GC. (5-Carb-20) 26,1' (100° → 220°). - IR. (liq.): 1719 (Estercarbonyl); 1651 (konj. Doppelbindung); 1606, 1498 (Aromat); 1228, 1148 (C-O, Ester); 749, 699 (monosubst. Benzol). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,28 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 2,25 (br. *s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(3)); 2,2-3,1 (*m*, 4 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5)); 4,2 (*qa*, *J* = 7, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,72 (br. *s*, 1 H, H-C(2)); 7,25 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - <sup>13</sup>C-NMR.: 14,38 (*qa*); 18,87 (*qa*, CH<sub>3</sub>-C(3)); 34,16 (*t*); 42,70 (*t*); 59,42 (*t*); 116,41 (*d*); 126,20 (*d*); 128,34 (2*d*); 128,54 (2*d*); 141,21 (*s*); 158,90 (*s*); 166,64 (*s*). - MS.: 218 (*M*<sup>+</sup>, 1), 203 (2,5), 173 (*M*<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 10), 144 (21), 129 (8), 91 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100), 65 (8). - C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (218,3).

<sup>17)</sup> Der Enantiomerenüberschuss beträgt 21%; zur Bestimmung s. theor. Teil und unten. Für die absolute Konfiguration vgl. [3], [4].

<sup>18)</sup> Für die analytischen Daten vgl.<sup>16)</sup>

<sup>19)</sup> Der Strukturvorschlag für die Verbindung **13** (vgl. Schema 6) fusst auf dem GC. und der GC./MS.-Analyse: GC. (5-Carb-20) 25,2' (100° → 220°). - GC./MS.: 218 (*M*<sup>+</sup>, 15); 173 (2); 144 (*M*<sup>+</sup> - (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH + CO), 68); 131 (*M*<sup>+</sup> - (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> + CH<sub>2</sub>), 70); 129 (*M*<sup>+</sup> - (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH + CO + CH<sub>3</sub>), 100); 91 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 96).

*Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mit Hilfe der diastereomeren (R)-(+)-a-Methoxy-a-trifluormethylphenylelessigsäure-(2'-methyl-4'-phenyl-butyl)ester (11 und 12) aus 8.* 680 mg **8** ( $[\alpha]_{D}^{25} = -10,3^\circ$ ) wurden in 40 ml Alkohol gelöst, mit 1,2 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit 3N Phosphorsäure angesäuert und mit viel Äther extrahiert. Nach dem Trocknen ( $MgSO_4$ ) und Entfernen der Lösungsmittel wurde die so gewonnene Rohsäure (535 mg (90%)) in 10 ml Thionylchlorid gelöst und 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 470 mg Säurechlorid (81% bezogen auf die Rohsäure). Dieses wurde in Toluol gelöst, mit 460 mg *m*-Chlorperbenzoesäure (1,1 mol-Äquiv.) und 0,25 ml Pyridin versetzt und 65 Std. unter Rückfluss unter Stickstoff gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde in 30 ml 3N äthanolischer NaOH-Lösung aufgenommen und unter Rückfluss 24 Std. gekocht. Das Lösungsmittel wurde weitgehend entfernt und der Rückstand in Wasser und Äther aufgenommen. Nach Extraktion und Trocknen ( $MgSO_4$ ) der organischen Phase wurde eingedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt ( $SiO_2$ -Säule, Äther/Hexan 1:1): 181 mg Noralkohol (50% bzgl. Säurechlorid). Dieser wurde in 9 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 2,7 ml Pyridin und 722 mg (R)-(+)-a-Methoxy-a-trifluormethylphenylelessigsäure-bromid<sup>20</sup>) versetzt und bei RT. 25 Std. unter Argon gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser und Äther wurde das Pyridin mit 3N  $H_2SO_4$  entfernt, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft. Chromatographische Reinigung ergab 296 mg (71% bzgl. Noralkohol) Diastereomergemisch **11/12**, Rf 0,29 (Äther/Hexan 1:20), G.C. (SE 54) 1 Pik, 5,5' (220°). Auch durch Hochdruckflüssigchromatographie konnten die beiden Diastereomeren nicht aufgetrennt werden. - IR. (liq.): 1760 (Estercarbonyl); 760, 695 (monosubst. Benzol). - NMR.: 0,98 und 0,99 (2d, J = 7, 3 H,  $H_3C-C(2')$ ); 1,4-1,6, 1,6-1,8 und 1,8-2,0 (3m, 3 H,  $H-C(2')$ , 2  $H-C(3')$ ); 2,45-2,75 (m, 2 H, 2  $H-C(4')$ ); 3,65 (br. s, 3 H,  $CH_3O$ ); 4,20 und 4,21 (2 ABX-Systeme,  $J_{AB}=26$ ,  $J_{AX}=11$  und  $J_{BX}=5,7$  sowie  $J_{AB}=9$ ,  $J_{AX}=11$  und  $J_{BX}=6,2$ , 2 H, 2  $H-C(1')$ ); 7,1-7,6 (m, 10 H, 10 arom. H). Das Verhältnis der beiden sauber getrennten Diastereomeren beträgt 1:1,42 (Enantiomerenüberschuss 17,3%). - MS.: 380 ( $M^+$ , 0,2), 189 ( $C_6H_5C(CF_3)=OCH_2^+$ , 49), 146 ( $C_6H_5CH_2CH_2C(CH_3)=CH_2^+$ , 16), 104 ( $C_6H_5CH=CH_2^+$ , 42), 91 ( $C_6H_5CH_2^+$ , 100). -  $C_{21}H_{23}F_3O_3$  (380,41).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 2. Mitt.: A. Fischli, *Helv.* 61, 2560 (1978).
- [2] A. Fischli, *Helv.* 61, 3028 (1978).
- [3] H. B. Kagan, 'Stereochemistry', Vol. 4, 'Absolute Configurations', G. Thieme Publishers, Stuttgart 1977, S. 41, 46, 190.
- [4] P. A. Levene & R. B. Marker, *J. biol. Chemistry* 110, 311 (1935).
- [5] M. Kainosho, K. Ajisaka, W. H. Pirkle & S. D. Beare, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 5924 (1972).
- [6] J. A. Dale, D. L. Dull & H. S. Mosher, *J. org. Chemistry* 34, 2543 (1969).
- [7] W. Friedrich & J. P. Nordmeyer, *Z. Naturforsch.* 23b, 1119 (1968).
- [8] W. Friedrich & R. Messerschmidt, *Z. Naturforsch.* 24b, 465 (1969).
- [9] G. N. Schranzer, J. W. Sibert & R. J. Windgassen, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 6681 (1968).
- [10] D. B. Denney & N. Sherman, *J. org. Chemistry* 30, 3760 (1965).

<sup>20</sup>) Hergestellt aus (R)-(+)-a-Methoxy-a-trifluormethylphenylelessigsäure und Triphenylphosphin-dibromid (in  $CH_3CN$ , 64 Std. unter Rückfluss und unter Argon). Ausbeute 69% nach Eindampfen und Kugelrohrdestillation (Sdp. 95°/0,55 Torr).