

92. Cob(I)alamin als Katalysator

4. Mitteilung. Reduktion von α,β -ungesättigten Nitrilen

von Albert Fischli

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(7. II. 79)

Cob(I)alamin as Catalyst

4. Communication. Reduction of α,β -Unsaturated Nitriles

Summary

Using catalytic amounts of cob(I)alamin and an excess of metallic zinc as source of electrons 1-naphthonitril (**5**) has been reduced to (1-naphthyl)methylamin (**6**) and in small amounts to (1-naphthyl)methanol (**7**) and (1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)methanol (**8**) ($5\frac{1}{2}$ h, $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$; s. *Scheme 3*). Starting from cyclododecylideneacetonitrile (**15**) similar conditions (68 h, $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$) produced the amines **16–19** as well as the nitrogen free saturated aldehyde **20**, the corresponding allylic alcohol **21** and the saturated derivative **22** (s. *Scheme 6*). It is deduced that the first attack of cob(I)alamin on an α,β -unsaturated nitrile might occur on both the nitrile dipole as well as on the carbon atom in β -position. Cob(I)alamin in aqueous acetic acid saturates the isolated double bonds in allylic alcohols and amines. In a slow reaction the two different aromatic rings of (1-naphthyl)methanol (**7**) have been reduced giving the corresponding tetrahydronaphthalene derivatives **8** and **12**, and in one case the production of the octahydroderivative **14** has been observed in a low yield (s. *Scheme 5*).

In einer früheren Untersuchung dieser Reihe wurde gezeigt, dass mit katalytischen Mengen Cob(I)alamin (vgl. *Schema 1*) α,β -ungesättigte Nitrile reduziert werden konnten [1]. Dabei fiel auf, dass bei (Z)-1-Cyclododecencarbonitril (**1**; vgl. *Schema 2*) zuerst in einer schnellen vorgelagerten Reduktion¹⁾ die Doppelbindung abgesättigt wurde und anschliessend in einer langsameren Umsetzung²⁾ das gesättigte Nitril **3**, über ein entsprechendes Imin³⁾, unter den wässrig sauren Bedingungen zum gesättigten Aldehyd **4** reduziert wurde. Dabei stellte sich die Frage, ob generell durch Cob(I)alamin α,β -ungesättigte Nitrile zuerst in β -Stellung und erst anschliessend am Nitril-dipol angegriffen werden.

Um die Fragestellung zu beantworten, wurde (E)-1-Cyclododecencarbonitril (**2**) unter wässrig sauren Bedingungen mit katalytischen Mengen an Cob(I)alamin reduziert, wobei in einer etwas langsamer verlaufenden Zweistufenreduktion⁴⁾

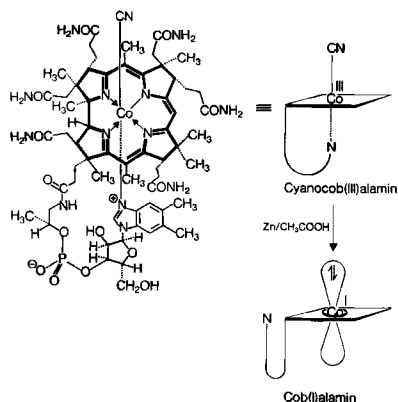
¹⁾ 15 Min, RT.; vgl. [1].

²⁾ 6 Std., RT.; vgl. [1].

³⁾ Vgl. [2].

⁴⁾ 22 Std., RT.

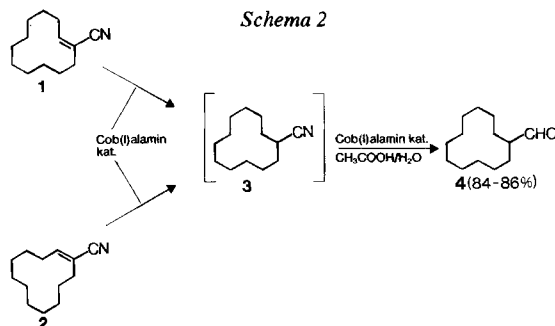
Schema 1



wiederum der gesättigte Aldehyd **4** entstand. Das «Supernucleophil» Cob(I)-alamin⁵⁾ hatte also wiederum zuerst in β -Stellung und erst anschliessend am Nitrildipol angegriffen. Offenbar ist aber der Co(I)-Angriff am Reaktand **2** im Vergleich zum Angriff am Reaktand **1** sterisch etwas stärker gehindert, so dass eine etwas langsamere Globalreaktion **2**→**4** resultiert.

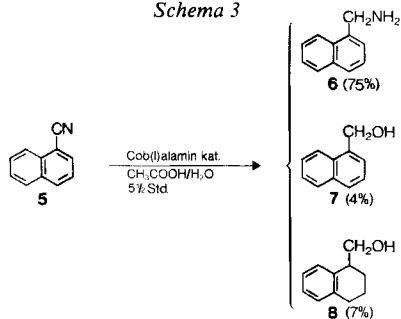
Beim Einsatz von 1-Naphthonitril (**5**) als Ausgangsprodukt liessen sich nach $5\frac{1}{2}$ Std. bei RT. (1-Naphthyl)methylamin (**6**; 75%), (1-Naphthyl)methanol (**7**; 4%) und (1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)methanol (**8**; 7%) isolieren (Schema 3). Ganz klar wurden dabei auch Produkte gebildet, deren Entstehung durch einen primären Angriff von Cob(I)alamin am Nitrildipol zu erklären ist (**6** und **7**). Beim Tetrahydroderivat **8** sind aber mehrere Entstehungsmodi möglich.

In Schema 4 sind die formal möglichen Reduktionssequenzen für ein α,β -ungesättigtes Nitril **I** zusammengefasst. Bei den nach oben gerichteten Reaktionsfolgen sind die Produkte eines primären β -Angriffes angeführt, während die sich nach unten entwickelnde Reaktionsfolge die Produkte eines Erstangriffes am Nitrildipol beinhaltet. Ohne Differenzierung sind dabei sich kinetisch sehr unterschiedlich verhaltende Stufen zusammengefasst. Während beispielsweise Imine unter bestimmten Bedingungen relativ schnell reduziert werden³⁾ (**IV**→**VII**, **X**→**XV**), ist

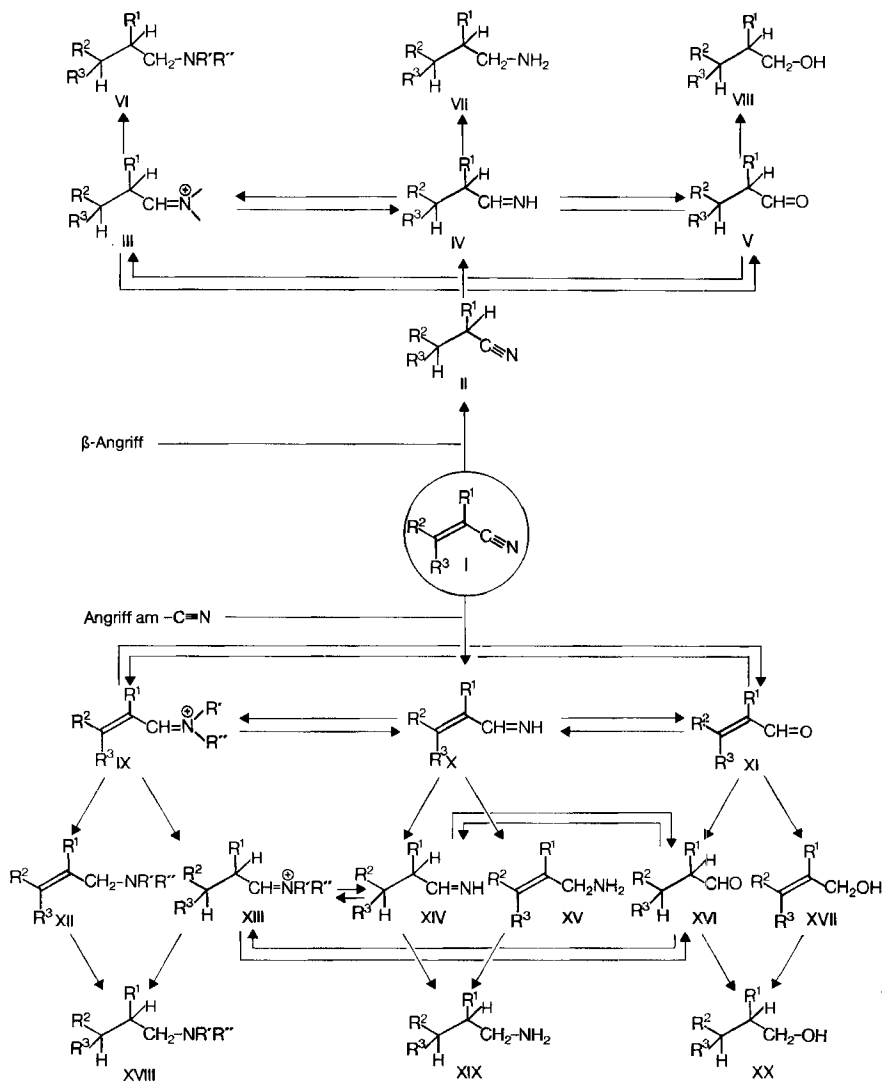


⁵⁾ Vgl. [3] [4]; für andere «Supernucleophile» vgl. [5-9].

Schema 3



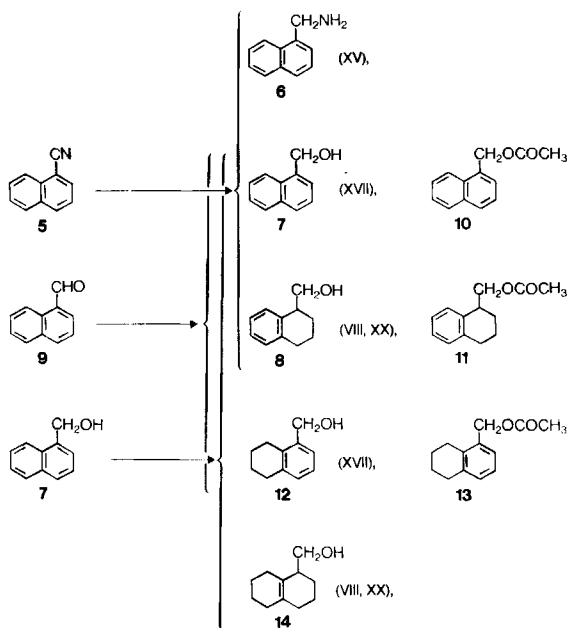
Schema 4



die Reduktion von Aldehyden ($V \rightarrow VIII$, $XVI \rightarrow XX$) ein bedeutend langsamerer Prozess, so dass die Isolierung von Aldehyden als Reduktionsprodukte von Nitrilen möglich ist⁶⁾. Das Tetrahydronaphthalinderivat **8** kann also formal auf folgenden Wegen entstanden sein: a) $I \rightarrow II \rightarrow IV \rightarrow V \rightarrow VIII$, b) $I \rightarrow X \rightarrow XI \rightarrow XVII \rightarrow XX$, c) $I \rightarrow X \rightarrow XI \rightarrow XVI \rightarrow XX$ und d) $I \rightarrow X \rightarrow XIV \rightarrow XVI \rightarrow XX$. Um die verschiedenen Reaktionswege beurteilen zu können, wurden formal mögliche Zwischenprodukte in die gleiche katalytische Reduktion eingesetzt. Für diese Untersuchung wurde einerseits 1-Naphthonitril (**5**) mit seinen Folgeprodukten **7** und **9** herangezogen, andererseits gelangten Cyclododecylidenacetonitril (**15**) und die formal möglichen Zwischenprodukte **21** und **26** zum Einsatz (s. unten).

In *Schema 5* und *Tabelle 1* sind die Experimente um 1-Naphthonitril (**5**) zusammengefasst. Neben der schon genannten katalytischen Reduktion von **5** mit Cob(I)-alamin ist in *Tabelle 1* der Versuch einer Kontrollreduktion mit überschüssigem Zink, aber ohne Cobalamin angeführt. Es zeigte sich dabei, dass in sehr guter Ausbeute wiederum der Reaktand **5** (97%) isoliert wurde. Der erste Schritt bei der Reduktion von **5** muss also durch Cob(I)alamin zustande gekommen sein. Wurde nun 1-Naphthaldehyd (**9**) in die Reduktion eingesetzt, so bildeten sich in einer sechsstündigen Reaktion die Produkte **7** (56%), **8** (20%), **10** (3%) und **12** (3%). Eine längere Reduktionsdauer (73 Std.) liess die Produkte **7** (23%), **8** (42%), **10** (4%), **11** (2%), **12** (19%) und **13** (3%) entstehen. Der Ausgangsaldehyd **9** wurde also in beiden Fällen zum (1-Naphthyl)methanol (**7**) bzw. zum entsprechenden Acetat **10** und zu weiter hydrierten Folgeprodukten dieser Zwischenprodukte umgesetzt, wobei jeweils einer der beiden aromatischen Ringe des Naphthalingerüsts hydriert wurde. Im

Schema 5



⁶⁾ Vgl. [1].

Tabelle 1. Experimente um 1-Naphthonitril (5)

Reaktand, Katalysator, Dauer in Std.	Produkte (Ausbeute %)								
	5	6	7	10	8	11	12	13	14
5, mit, 5½	–	75	4	–	7	–	–	–	–
5, ohne, 6	97	–	–	–	–	–	–	–	–
7, mit, 6	–	–	89	–	6	–	3	–	–
7, mit, 41	–	–	43	–	22	–	14	–	2
7, ohne, 6	–	–	92	–	–	–	–	–	–
9, mit, 6	–	–	56	3	20	–	3	–	–
9, mit, 73	–	–	23	4	42	2	19	3	–
9, ohne, 6	–	–	67	15	–	–	–	–	–

Kontrollexperiment mit Zink ohne Cobalamin wurde der Ausgangsaldehyd **9** aber ebenfalls zum Hydroxy- und Acetoxymethylderivat **7** und **10** reduziert. Dabei entstanden jedoch keine weiter hydrierten Produkte, so dass der Reaktand **9** im Versuch mit katalytischem Cobalamin sicher auch durch das im Überschuss vorhandene metallische Zink zu **7** und **10** umgesetzt wird. Die Reduktion zu den Tetrahydronaphthalin-Derivaten muss aber ausschliesslich dem Angriff von Cob(I)-alamin zugeschrieben werden. Die Reduktion von (1-Naphthyl)methanol (**7**) führte langsam zu den entsprechenden Tetrahydroderivaten **8** (6%, 6 Std.; 22%, 41 Std.) und **12** (3%, 6 Std.; 14%, 41 Std.) und in einem 41stündigen Experiment in schwacher Ausbeute (2%) sogar zum Octahydroderivat **14**. Der Kontrollversuch mit Zink ohne Cobalamin erlaubte die Rückisolierung des Reaktanden **7** in sehr guter Ausbeute (92%). Wiederum zeigt sich also, dass die Reduktion des einen oder in schwacher Ausbeute beider aromatischer Ringe ausschliesslich durch Cob(I)alamin verursacht wird. Interessanterweise bilden sich aus **7** keine Acetoxyderivate. Sie müssen also bei der Reduktion des Aldehyds **9** nicht *via* **7**, sondern dürften auf direktem Wege aus **9** gebildet worden sein. Die weiter hydrierten Acetoxyderivate **11** und **13** können dann als Folgeprodukte von **10** betrachtet werden.

Die Reduktion von 1-Naphthonitril (**5**) lässt sich beispielsweise wie folgt beschreiben: Ein erster Angriff von Cob(I)alamin lässt ein intermediäres Imin vom Typus **X** (vgl. Schema 4) entstehen⁷⁾, das zum grossen Teil ohne Verseifung direkt zu **6** (**X**→**XV**) weiterreduziert⁸⁾ wird. Das Amin **6** ist unter den gewählten Reaktionsbedingungen stabil. Teilweise wird die intermediäre *Schiffsche* Base zum Aldehyd **9** hydrolysiert (**X**→**XI**) und durch Cob(I)alamin und/oder Zink zum entsprechenden Alkohol **7** (**XI**→**XVII**) reduziert. Es ist nicht anzunehmen, dass ein entsprechender Dihydro- oder Tetrahydroaldehyd (**XI**→**XVI**) entsteht, da bekanntlich derartige Aldehyde unter den Reaktionsbedingungen stabil sind und unter den Reduktionsprodukten dieses Experimentes nicht nachgewiesen wurden. Neben der wahrscheinlich zutreffenden Reduktion **XVII**→**XX** kann für den Tetrahydroalkohol **8** der Entstehungsmodus **I**→**II**→**IV**→**V**→**VIII** nicht zwingend ausgeschlossen werden.

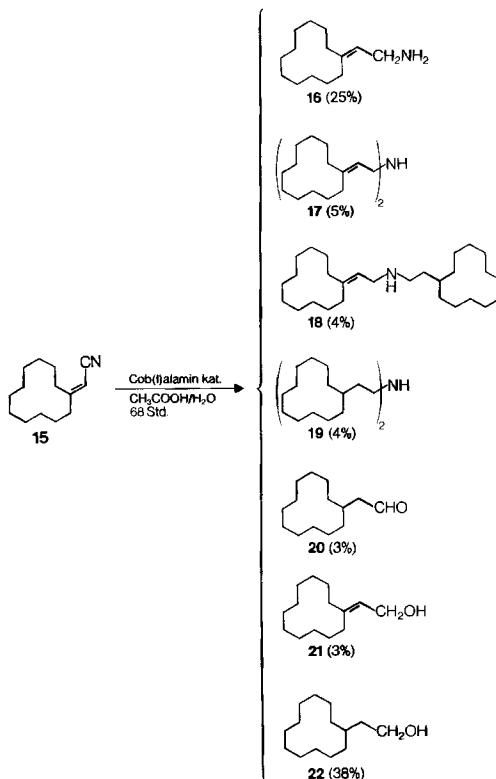
⁷⁾ Vgl. [1] [2].

⁸⁾ Was sowohl durch Cob(I)alamin wie auch durch Zink zustande kommen kann (vgl. [2]).

Die durch Cob(I)alamin katalysierte Reduktion (68 Std.) von Cyclododecylden-acetonitril (**15**)⁹⁾ lieferte die in *Schema 6* und *Tabelle 2* aufgeführten sieben Produkte. Neben dem allylischen Amin **16** (25%) wurden auch die dimeren Kondensationsprodukte **17** (5%), **18** (4%) und **19** (4%) isoliert¹⁰⁾. Zusätzlich bildete sich der entsprechende Aldehyd **20** (3%) sowie auch der allylische und der gesättigte Alkohol **21** (3%) bzw. **22** (38%).

Wie in der Versuchsreihe um 1-Naphthonitril (**5**) wurden auch in diesem Falle potentielle Zwischenprodukte in das gleiche Reduktionsverfahren eingesetzt, mit dem Ziel, den Weg der Reduktion von Cyclododecylden-acetonitril (**15**) studieren zu können. In *Schema 7* und *Tabelle 2* sind die Resultate dieser Versuche zusammengefasst. Das Kontrollexperiment (68 Std.) mit dem Reaktanden **15** lieferte in sehr guter Ausbeute (99%) das Ausgangsmaterial zurück, so dass feststeht, dass der primäre Angriff an **15** durch Cob(I)alamin erfolgt. Ausgehend von kristallinem Aldehyd **26** wurde in einer 68stündigen Cob(I)alamin-katalysierten Reaktion der gesättigte Aldehyd **20** (8%), das Gemisch der isomerisierten (*E/Z*)-Alkohole **23**

Schema 6

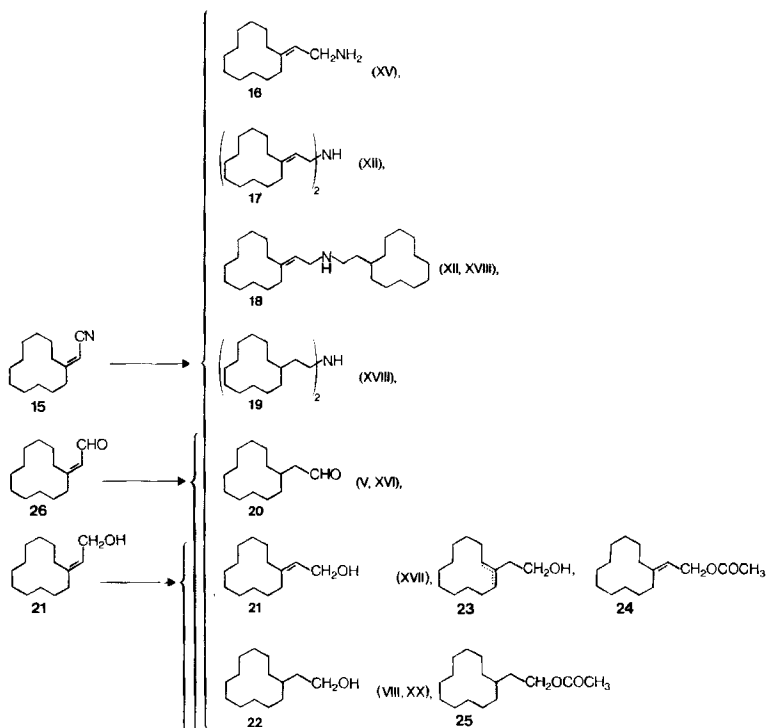


⁹⁾ Hergestellt aus Cyclododecanon und $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ [10-12].

¹⁰⁾ Vgl. in [2] die Herstellung von Bis(cyclododecylmethyl)amin aus Cyancyclododecan unter wasserfreien Bedingungen.

(25%), das allylische Acetat **24** (2%), der Alkohol **22** (49%) und das gesättigte Acetat **25** (10%) gebildet. Das Kontrollexperiment (68 Std.) mit Aldehyd **26** und Zink allein führte zu 8% Reaktand **26**, 10% gesättigtem Aldehyd **20** und 19% allylischem Acetat **24**. Daneben entstanden eine grössere Anzahl nicht weiter identifizierter Produkte in kleineren Ausbeuten¹¹⁾. Die potentiellen Zwischen- bzw. Endprodukte **21–23** und **25** konnten aber nicht nachgewiesen werden. Daraus lässt sich ableiten, dass die Absättigung der Doppelbindung in **26** sowohl durch Cob(I)alamin wie auch durch metallisches Zink erfolgen kann. Die Reduktion zum allylischen Acetat **24** kann ebenfalls direkt durch das überschüssige Zink bewerkstelligt werden. Die Ausbildung der isomerisierten Produkte **23** (*E*+*Z*) und der gesättigten Derivate **22** und **25** muss aber unter Beteiligung von Cob(I)alamin zustande gekommen sein¹²⁾. Die Reduktion des allylischen Alkohols **21** führte unter Cob(I)alamin-Katalyse zum gesättigten Alkohol **22** (81%) und zum entsprechenden Acetat **25** (16%), während der Kontrollversuch mit **21** in guter Ausbeute (90%) wieder den Reaktanden **21** ergab.

Schema 7



¹¹⁾ Darunter eventuell auch Kondensationsprodukte.

¹²⁾ Es ist u.a. denkbar, dass durch einen Angriff von Cob(I)alamin ein intermediäres, tertiäres Alkylcobalamin entsteht, welches durch β -Eliminierung zu den isomerisierten Produkten **23** (*E*+*Z*) führen könnte.

Tabelle 2. Experimente um Cyclododecyliden-acetonitril (15)

Reaktand, Katalysator, Dauer in Std.	Produkte (Ausbeute %)											
	15	16	17	18	19	26	20	21	23	24	22	25
15, mit, 68	–	25	5	4	4	–	3	3	–	–	38	–
15, ohne, 68	99	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
26, mit, 68	–	–	–	–	–	–	8	–	25	2	49	10
26, ohne, 68	–	–	–	–	–	8	10	–	–	19	–	–
21, mit, 68	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	81	16
21, ohne, 68	–	–	–	–	–	–	–	90	–	–	–	–

Der Verlauf der Cob(I)alamin-katalysierten Reduktion von Cyclododecyliden-acetonitril (15) lässt sich aufgrund der beschriebenen Experimente nicht klar festhalten. Als eine plausible Variante kann folgende Reaktionssequenz angegeben werden: Das α,β -ungesättigte Nitril 15 wird sicher durch Cob(I)alamin auch direkt am Nitril-dipol unter Ausbildung einer konjugierten *Schiffschen* Base angegriffen ($I \rightarrow X$ vgl. *Schema 4*). Diese wird durch Cob(I)alamin und/oder Zink³⁾ zum allylischen Amin 16 weiterreduziert ($X \rightarrow XV$), welches sich unter Ammoniakfreisetzung mit der primär gebildeten *Schiffschen* Base X zu einem ebenfalls intermediären Iminium-Derivat IX kondensieren kann. Dieses Iminium-Salz IX kann nun seinerseits durch Cob(I)alamin und/oder Zink³⁾ zum entsprechenden Diallylamin 17 reduziert werden ($IX \rightarrow XII$).

Die Absättigung der Doppelbindungen der Allylamine erfolgt durch Cob(I)alamin¹³⁾ vor oder nach der Kondensation. Das stickstofffreie Produkt 20 kann beispielsweise *via* Hydrolyse des Imins X gefolgt von der Absättigung¹⁴⁾ der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Aldehyds 26 gebildet werden ($X \rightarrow XI \rightarrow XVI$). Andererseits steht auch eine Hydrierung des Ausgangsnitrils 15 durch Cob(I)alamin mit den Experimenten im Einklang ($I \rightarrow II$), und das intermediäre gesättigte Nitril vom Typus II könnte anschliessend durch Cob(I)alamin auf dem Wege $II \rightarrow IV \rightarrow V$ zum gesättigten Aldehyd 20 umgesetzt worden sein⁶⁾. Der allylische Alkohol 21 ist sicher das Produkt einer Reduktion des Aldehyds 26 und kann seinerseits wiederum durch Cob(I)alamin-abhängige Reduktion in den gesättigten Alkohol 22 übergehen. Eine langsame Reduktion des Aldehyds 20 zum entsprechenden Alkohol 22 ist ebenfalls denkbar⁶⁾.

Zusammenfassend lässt sich folgendes sagen: α,β -ungesättigte Nitrile werden durch Cob(I)alamin nicht nur in β -Stellung, sondern in gewissen Fällen auch direkt am Nitril-dipol angegriffen. Cob(I)alamin greift unter wässrig sauren Reaktionsbedingungen auch isolierte Doppelbindungen an¹⁵⁾. Dabei entstehen gesättigte Produkte. In einem Falle konnte eine Cob(I)alamin-katalysierte Isomerisierung einer Doppelbindung nachgewiesen werden^{12) 16)}.

¹³⁾ In Analogie zur Absättigung von allylischen und andern Doppelbindungen im Falle von 7 und 21, wo die Abhängigkeit von Cob(I)alamin zwingend nachgewiesen wurde.

¹⁴⁾ Mit Zink und/oder Cob(I)alamin. Vgl. Kontrollversuch mit Reaktand 20.

¹⁵⁾ Vgl. [13].

¹⁶⁾ Vgl. auch [14] [15].

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.) und Dr. W. Vetter (MS.) richten.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von K. Bichsel, R. Leibundgut, D. Süss, W. Uetz und R. Unger)

Allgemeine Bemerkungen. S. [1] [2]. Für GC.-Säulen werden zusätzlich folgende Abkürzungen verwendet: Carb 20 M (Carbowax 20 M), 5-OV-25 (5% OV 25), 3-OV-17 (3% OV 17). Unter Aufbereitungsmodus A wird die in [2] und unter Aufbereitungsmodus B die in [1] beschriebene «übliche» Aufarbeitung verstanden.

Herstellung von Cyclododecancarboxaldehyd 4 ($C_{13}H_{24}O$; MG. 196,33) aus 2. Der mit 490 mg Cyanocob(III)alamin in früher beschriebener Weise [1] hergestellten Katalysatorlösung (CH_3COOH/H_2O 4:1, 50 ml) wurden 670 mg (*E*)-1-Cyclododecan-1-carbonitril (2)¹⁷⁾ zugegeben. Es wurde 22 Std.¹⁸⁾ unter Argon bei RT. und bei Tageslicht gut gerührt. Normale Aufarbeitung (Modus B)¹⁹⁾ ergab nach chromatographischer Reinigung 590 mg (86%) 4 als farbloses Öl²⁰⁾.

Herstellung von (1-Naphthyl)methylamin (6; $C_{11}H_{11}N$; MG. 157,22), (1-Naphthyl)methanol (7; $C_{11}H_{10}O$; MG. 158,20) und (1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)methanol (8; $C_{11}H_{14}O$; MG. 162,20) aus 5. Der mit 888,6 mg Cyanocob(III)alamin hergestellten Katalysatorlösung (CH_3COOH/H_2O 4:1, 60 ml)²¹⁾ wurden 1,0 g 1-Naphthonitril (5) zugegeben. Nach 5½ Std. gutem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht und nach der üblichen Aufarbeitung gemäss Modus A¹⁹⁾ wurde ein Rohprodukt erhalten, das nach chromatographischer Reinigung mit Äther/Hexan 1:1 770 mg (75%) 6, 41 mg (4%) 7 und 75 mg (7%) 8 lieferte. Daten von 6: Rf 0,15 (Alkohol/Essigester 1:1), GC. (5-OV-17) 12,9' (120°→280°). – IR. (liq.): 3382, 3312 (NH); 1598, 1512 (Aromat); 798, 780 (subst. Benzol). – NMR. (DMSO): 2,12 (s, 2 H, H_2N); 4,3 (s, 2 H, CH_2); 7,4–8,5 (m, 7 H, arom. H). – MS.: 157 (M^+ , 80), 156 (M^+ – H, 100), 141 (M^+ – H_2N , 24), 129 (46).

Daten von 7: Rf 0,16 (Äther/Hexan 1:20), GC. (Silar 10 C) 16' (100°→250°). – IR. ($CHCl_3$): 3550, 3360 (OH). – NMR.: 2,3–3,0 (m, 1 H, HO); 5,0 (s, 2 H, CH_2); 6,85–8,20 (m, 7 H, 7 arom. H). – MS.: (via GC./MS. erhalten): 158 (M^+ , 40), 141 (M^+ – O H, 15), 129 (100), 115 (15).

Daten von 8: Rf 0,16 (Äther/Hexan 1:20), GC. (Silar 10 C) 10,2' (100°→250°). – IR. ($CHCl_3$): 3550, 3360 (OH). – NMR.: 1,4–2,2 (m, 4 H, 2 nichtbenzyliche CH_2); 2,3–3,1 (m, 4 H, benzyliche CH_2 und CH, HO); 3,63 (d, $J = 6$, 2 H, CH_2O); 6,85–8,20 (m, 4 H, 4 arom. H). – MS. (via GC./MS. erhalten): 162 (M^+ , 40), 131 (M^+ – CH_2OH , 100), 91 (25).

Umsetzung von 1-Naphthonitril (5; $C_{11}H_7N$; MG. 153,18), Blindversuch ohne Cobalamin. 8,53 g Zinkpulver, das in einer zur Katalysatorherstellung analogen Weise²¹⁾, jedoch ohne Cobalamin, vorbehandelt worden war, wurden in 60 ml Essigsäure/Wasser 4:1 suspendiert, mit 1 g 5 versetzt und 6 Std. bei RT. unter Argon gut gerührt. Nach Aufarbeitung vom Typus A¹⁹⁾ wurde ein Rohprodukt erhalten, das nach chromatographischer Reinigung mit Äther/Hexan 1:1 970 mg (97%) Reaktand 5 lieferte. 5 wurde mittels DC., GC., IR., NMR. und MS. identifiziert.

Herstellung von 8, (5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)methanol (12; $C_{11}H_{14}O$; MG. 162,20) und (1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-1-naphthyl)methanol (14; $C_{11}H_{18}O$; MG. 166,2) aus 7. In die mit 854 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorlösung (CH_3COOH/H_2O 4:1, 60 ml)²¹⁾ wurde 1 g 7 eingetragen. Nach 41 Std. Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht und nach Aufarbeitung gemäss Modus B¹⁹⁾ wurde ein Rohprodukt erhalten, das säulenchromatographisch aufgetrennt wurde (Äther/Hexan 1:1) in 430 mg (43%) 7, 226 mg (22%) 8, 145 mg (14%) 12 und 22 mg (2%) 14. Daten von 7 und 8, s. oben. Daten von 12: Rf 0,40 (Äther/Hexan 1:1), GC. (Carb 20 M) 24,5' (100°→220°). – IR. (liq.): 3350 (OH); 2934 (CH aliph.); 1600, 1514 (Aromat). – NMR.: 1,5–2,2 (m, 5 H, 2 nichtbenzyliche CH_2 ,

¹⁷⁾ Für die Synthese und die analytischen Daten von 2 s. [1] [2].

¹⁸⁾ Die Reduktion des entsprechenden (Z)-Nitrils 1 war nach 6 Std. beendet; s. [1].

¹⁹⁾ Vgl. allgemeine Bemerkungen.

²⁰⁾ Für die Daten von 4 s. [1] [2].

²¹⁾ Vgl. Umsetzung 2→4.

HO); 2,5–3,0 (*m*, 4 H, 2 benzyllische CH₂); 4,62 (*s*, 2 H, CH₂O); 6,9–7,3 (*m*, 3 H, 3 arom. H). – MS.: 162 (*M*⁺, 8), 144 (*M*⁺ – H₂O, 100), 131 (*M*⁺ – CH₂OH, 42), 129 (90), 91 (52).

Daten von **14**: Rf 0,42 (Äther/Hexan 1:1), GC. (Carb 20 M) 16,2' (100° → 220°). – IR.: 3350 (OH); 2936 (CH aliph.); 1600, 1512 (Aromat). – NMR.: 1,4–2,2 (*m*, 9 H, 4 CH₂, HO); 2,5–3,1 (*m*, 7 H, 3 CH₂ und 1 CH, allylisch); 3,65 (*d*, *J* = 5, 2 H, CH₂O). – MS.: 166 (*M*⁺, 11), 135 (*M*⁺ – CH₂OH, 100).

Aus einem gleichartigen Versuch, bei welchem 6 Std. gerührt wurde, wurden 890 mg (89%) **7**, 62 mg (6%) **8** und 31 mg (3%) **12** isoliert.

Umsetzung von 7, Blindversuch ohne Cobalamin. 8,23 g Zink, das in einer zur Katalysatorherstellung analogen Weise²¹⁾, jedoch ohne Cobalamin, vorbehandelt worden war, wurden in 60 ml Essigsäure/Wasser 4:1 suspendiert, mit 1,0 g **7** versetzt und 6 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gut gerührt. Nach Aufarbeitung vom Typus B¹⁹⁾ wurde das Rohprodukt an einer Kieselgelsäule mit Äther/Hexan 1:1 chromatographisch gereinigt. Es wurden 920 mg (92%) **7** erhalten, das mittels DC., GC., IR., NMR. und MS. mit dem Reaktanden identifiziert wurde.

Herstellung von 7, 8, Essigsäure-[(1-naphthyl)methyl]ester (10; C₁₃H₁₂O₂; MG. 200,24), Essigsäure-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)methyl]ester (11; C₁₃H₁₆O₂; MG. 202,27), 12 und Essigsäure-[(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl)methyl]ester (13; C₁₃H₁₆O; MG. 202,27) aus 9. In die mit 867 mg Cyanocob(III)-alamin hergestellte Katalysatorlösung (CH₃COOH/H₂O 4:1, 30 ml)²¹⁾ wurde 1 g 1-Naphthaldehyd (**9**) gegeben. Die Suspension wurde 73 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Nach Aufarbeitung gemäss Modus B¹⁹⁾ wurde ein Rohprodukt erhalten, das säulenchromatographisch aufgetrennt wurde (Äther/Hexan 1:1) in 235 mg (23%) **7**, 438 mg (42%) **8**, 51 mg (4%) **10**, 28 mg (2%) **11**, 200 mg (19%) **12** und 40 mg (3%) **13**. Daten von **7**, **8** und **12** s. oben. Daten von **10**: Rf 0,45 (Äther/Hexan 1:1), GC. (Carb 20 M) 26,6' (100° → 220°). – IR.: 1732 (C=O, Ester). – NMR.: 2,17 (*s*, 3 H, CH₃); 5,60 (*s*, 2 H, CH₂O); 7,1–8,2 (*m*, 7 H, 7 arom. H). – MS.: 200 (*M*⁺, 57), 158 (*M*⁺ – C₂H₂O, 71), 141 (*M*⁺ – C₂H₃O₂, 100).

Daten von **11**: Rf 0,48 (Äther/Hexan 1:1), GC. (Carb 20 M) 23,7' (100° → 220°). – IR. (liq.): 1734 (C=O, Ester); 1600, 1513 (Aromat). – NMR.: 1,5–2,0 (*m*, 4 H, 2 nichtbenzyllische CH₂); 2,13 (*s*, 3 H, CH₃); 2,5–3,3 (*m*, 3 H, CH₂ und CH, benzyllisch); 4,3 (*d*, *J* = 3, 2 H, CH₂O); 6,9–7,7 (*m*, 4 H, 4 arom. H). – MS.: 204 (*M*⁺, 2), 144 (*M*⁺ – CH₃COOH, 100), 131 (*M*⁺ – CH₃COOCH₂, 53).

Daten von **13**: Rf 0,52 (Äther/Hexan 1:1), GC. (Carb 20 M) 21,2' (100° → 220°). – IR. (liq.): 1736 (C=O, Ester); 1598, 1512 (Aromat). – NMR.: 1,6–2,0 (*m*, 4 H, 2 nichtbenzyllische CH₂); 2,17 (*s*, 3 H, CH₃); 2,5–3,1 (*m*, 4 H, 2 benzyllische CH₂); 5,12 (*s*, 2 H, CH₂O); 7,0–7,6 (*m*, 3 H, 3 arom. H). – MS.: 204 (*M*⁺, 4), 144 (*M*⁺ – CH₃COOH, 100), 129 (*M*⁺ – (CH₃COOH + CH₃), 66).

Aus einem gleichartigen Versuch, bei welchem 6 Std. gerührt worden war, wurden 568 mg (56%) **7**, 210 mg (20%) **8**, 4 mg (3%) **10** und 3 mg (3%) **12** isoliert.

Herstellung von 7 und 10 aus 9, Blindversuch ohne Cobalamin. 8,23 g Zink, das in einer zur Katalysatorherstellung analogen Weise²¹⁾, jedoch ohne Cobalamin, vorbehandelt worden war, wurden in 30 ml Essigsäure/Wasser 1:1 suspendiert, mit 1 g **9** versetzt und 6 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gut gerührt. Nach Aufarbeitung vom Typus B¹⁹⁾ wurde das Rohprodukt an einer Silicagelsäule gereinigt (Äther/Hexan 1:1). Es wurden 680 mg (67%) **7** und 192 mg (15%) **10** isoliert. Daten von **7** und **10** s. oben.

Herstellung von 2-Cyclododecylidenäthylamin (16; C₁₄H₂₇N; MG. 209,38), Bis(2-cyclododecylidenäthyl)amin (17; C₂₈H₅₁N; MG. 401,72), N-(2-Cyclododecylidenäthyl)-N-(2-cyclododecyläthyl)amin (18; C₂₈H₅₃N; MG. 403,74), Bis(2-cyclododecyläthyl)amin (19; C₂₈H₅₅N; MG. 405,75), Cyclododecylacetaldehyd (20; C₁₄H₂₆O; MG. 210,36), 2-Cyclododecylidenäthanol (21; C₁₄H₂₆O; MG. 210,36) und 2-Cyclododecyläthanol (22; C₁₄H₂₈O; MG. 212,38) aus 15. In die mit 1,30 g Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorlösung (CH₃COOH/H₂O 4:1, 100 ml)²¹⁾ wurden 2 g Cyclododecyliden-acetonitril (**15**)²²⁾ eingetragen. Die Suspension wurde 68 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Nach Aufarbeitung gemäss Modus A¹⁹⁾ wurde ein Rohprodukt erhalten, das säulenchromatographisch aufgetrennt wurde (Äther/Hexan 10:1, Äther/Hexan 1:1, Essigester/Äthanol 5:1, Alkohol). Folgende Produkte wurden isoliert: 510 mg (25%) **16**, 99 mg (5%) **17**, 79 mg (4%) **18**, 80 mg (4%) **19**, 62 mg (3%) **20**, 61 mg (3%) **21** und 790 mg (38%) **22**. Daten von **16**: Rf 0,05 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (Dexsil 120 m) 4,0' (225° → 260°). – IR. (liq.): 2880, 2648 (NH); 1664 (Doppelbindung); 724 ((CH₂)_n). – NMR. (DMSO-*d*₆): 1,1–1,8 (*m*, 18 H, 9 CH₂); 1,8–2,5 (*m*, 6 H, 2 allyllische CH₂, H₂N); 3,3 (br. *d*, *J* = 8, 2 H, CH₂N); 5,4 (br. *t*, *J* = 8, 1 H, olef. H). – MS.: 209 (*M*⁺, 11), 192 (*M*⁺ – NH₃, 23), 149 (9), 135 (12), 121 (14), 110 (16), 96 (32), 82 (100), 68 (49), 30 (CH₂NH₂⁺, 90).

²²⁾ Herstellung von **15** s. Fussnote 9; Daten, vgl. Blindversuch ohne Cobalamin.

Daten von **17**: Rf 0,1 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-25) 39,8' (120° → 320°). – IR. (liq.): 3318 (NH); 1645 (Doppelbindung); 738 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,1–1,9 (m, 37 H, 18 nichtallylische CH₂ und 1NH); 1,9–2,5 (m, 8 H, 4 allylische CH₂); 3,0–3,4 (m, 4 H, 2 CH₂N); 5,3–5,6 (m, 2 H, 2 olef. H). – MS.: 401 (M⁺, 10), 222 (cyclo-C₁₂H₂₂=CHCH₂NHCH₂⁺, 35), 212 (100), 192 (34).

Daten von **18**: Rf 0,15 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-25) 38,2' (120° → 320°). – IR. (liq.): 3300 (NH); 1592 (C=C). – NMR.: 1,1–1,9 (m, 44 H, 21 nichtallylische CH₂, 2 CH, 1NH); 1,9–2,7 (m, 6 H, 2 allylische CH₂, 1CH₂CH₂N); 3,2–3,5 (m, 2 H, allylisches CH₂N); 5,3–5,6 (m, 1H, olef. H). – MS.: 403 (M⁺, 8), 224 (cyclo-C₁₂H₂₃–CH₂CH₂NHCH₂⁺, 5), 222 (cyclo-C₁₂H₂₂=CHCH₂NHCH₂⁺, 25), 212 (100), 192 (30).

Daten von **19**: Rf 0,2 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-25) 37,2' (120° → 300°). – IR. (liq.): 3410, 3380 (NH), 732 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,1–1,9 (m, 51 H, 24 CH₂, 2 CH, NH); 2,3–2,7 (m, 4 H, 2 CH₂N). – MS.: 406 (M⁺ + H, 5), 405 (M⁺, 7), 224 (cyclo-C₁₂H₂₃–CH₂CH₂NHCH₂⁺, 100), 55 (51).

Daten von **20**: Rf 0,7 (Äther/Hexan 1:1), GC. (5-OV-17) 13,7' (120° → 250°). – IR. (liq.): 2720 (CHO, Aldehyd), 1731 (C=O, Aldehyd), 723 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,1–1,8 (m, 23 H, 11CH₂, 1CH); 2,2–2,5 (m, 2 H, CH₂CHO); 9,8 (t, J = 2, 1H, CHO). – MS.: 210 (M⁺, 0,5), 166 (75), 96 (95), 82 (100), 55 (95).

Daten von **21**: Rf 0,62 (Äther/Hexan 1:1), GC. (5-OV-17) 17,9' (120° → 250°). – IR. (liq.): 3358 (OH); 1665 (C=C); 720 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,1–1,9 (m, 19 H, 9 nichtallylische CH₂, HO); 2,0–2,7 (m, 4 H, 2 allylische CH₂); 4,16 (d, J = 7, 2 H, CH₂O); 5,5 (t, J = 7, 1H, olef. H). – MS.: 211 (M⁺ + H, 9), 193 (M⁺ + H – H₂O, 8), 166 (12), 137 (22), 125 (65), 111 (92), 97 (100), 83 (90).

Daten von **22**: Rf 0,5 (Äther/Hexan 1:1), GC. (5-OV-17) 15,5' (120° → 250°). – IR. (liq.): 3300 (OH); 1052, 1025 (Alkohol-II-Bande); 723 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,1–1,8 (m, 26 H, 12 CH₂, 1CH, HO); 3,72 (t, J = 6, 2 H, CH₂O). – MS.: 194 (M⁺ – H₂O, 6), 166 (31), 138 (8), 123 (15), 109 (31), 96 (74), 82 (83), 69 (66), 55 (100), 41 (77).

Umsetzung von Cyclododecyliden-acetonitril (**15**; C₁₄H₂₃N; MG. 205,23), Blindversuch ohne Cobalamin. 6,1 g Zink, das in einer zur Katalysatorherstellung analogen Weise²¹), jedoch ohne Cobalamin, vorbehandelt worden war, wurden in 30 ml Essigsäure/Wasser 4:1 suspendiert, mit 1 g **15**²¹) versetzt und 68 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Nach Aufarbeitung vom Typus B¹⁹) wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Äther/Hexan 1:5). Es wurden 990 mg (99%) Reaktand **15** isoliert. Daten von **15**: Smp. 52–53° (Hexan), Rf 0,55 (Äther/Hexan 1:5), GC. (5-OV-17) 18,3' (120° → 270°). – IR. (liq.): 2216 (C≡N); 1624 (konj. C=C). – NMR.: 1,1–1,9 (m, 18 H, 9 nichtallylische CH₂); 2,1–2,7 (m, 4 H, 2 allylische CH₂); 5,2 (br. s, 1H, olef. H). – MS.: 205 (M⁺, 16), 190 (17), 176 (44), 162 (55), 148 (50), 134 (49), 95 (56), 91 (96), 55 (92), 41 (100).

Herstellung von **20**, (E/Z)-2-(1-Cyclododecen-1-yl)äthanol (**23**; C₁₄H₂₆O; MG. 210,36), Essigsäure-(2-cyclododecylidenäthyl)ester (**24**; C₁₆H₂₈O₂; MG. 252,4), **22** und Essigsäure-(2-cyclododecyläthyl)ester (**25**; C₁₆H₃₀O₂; MG. 254,4) aus **26**. In die mit 651 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorlösung (CH₃COOH/H₂O 4:1, 30 ml)²¹) wurde 1 g Cyclododecylidenacetaldehyd (**26**)²³) eingetragen. Die Suspension wurde 68 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Nach Aufarbeitung gemäss Modus B¹⁹) wurde das Rohprodukt chromatographisch aufgetrennt (Äther/Hexan 1:1). Folgende Produkte wurden isoliert: 81 mg (8%) **20**, 255 mg (25%) **23**, 25 mg (2%) **24**, 500 mg (49%) **22** und 122 mg (10%) **25**. Daten von **20** und **22** s. oben. Daten von **23**: Rf 0,45 (Äther/Hexan 1:1), GC. (Carb 20 M) 22,6' (100° → 250°). – IR. (liq.): 3336 (OH); 1056 (Alkohol-II-Bande). – NMR.: 1,1–1,7 (m, 16 H, 8 nichtallylische CH₂); 1,75 (s, 1H, HO); 1,8–2,6 (m, 6 H, 3 allylische CH₂); 3,65 (t, J = 7, 2 H, CH₂O); 5,2 und 5,48 (2 t, je J = 7, zusammen 1H, Verhältnis ca. 1:2, 1 olef. H). – MS.: 210 (M⁺, 7), 166 (27), 109 (34), 96 (63), 81 (74), 55 (100), 41 (80).

Daten von **24**: Rf 0,82 (Äther/Hexan 1:1), GC. (3-OV-17) 21' (120° → 300°). – IR. (liq.): 1745 (C=O, Ester); 1244 (Ester). – NMR.: 1,1–1,8 (m, 18 H, 9 nichtallylische CH₂); 2,1 (s, 3 H, COCH₃); 2,0–2,6 (m, 4 H, 2 allylische CH₂); 4,6 (d, J = 7, 2 H, CH₂O); 5,42 (t, J = 7, 1H, olef. H). – MS. (Cl.): 270 (M + NH₄⁺, 100), 253 (M + H⁺, 65). – MS.: 192 (M⁺ – CH₃COOH, 19), 173 (4), 68 (65), 55 (46), 43 (CH₃CO⁺, 100).

Daten von **25**: Rf 0,88 (Äther/Hexan 1:1), GC. (3-OV-17) 19,9' (120° → 300°). – IR. (liq.): 1738 (C=O, Ester); 1250 (Ester). – NMR.: 1,1–1,9 (m, 25 H, 12 CH₂, CH); 2,1 (s, 3 H, CH₃); 4,1 (t, J = 6, 2 H, CH₂O). – MS. (Cl.): 272 (M + NH₄⁺, 100). – MS.: 194 (M⁺ – CH₃COOH, 9), 166 (20), 96 (60), 55 (65), 43 (CH₃CO⁺, 100).

Herstellung von **20** und **24** aus **26**, Blindversuch ohne Cobalamin. 6,3 g Zink, das in einer zur Katalysatorherstellung analogen Weise²¹), jedoch ohne Cobalamin, vorbehandelt worden war, wurden in 30 ml

Essigsäure/Wasser 4:1 suspendiert, mit 1 g Cyclododecylidenacetaldehyd (**26**)²³ versetzt und 68 Std. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Nach Aufarbeitung vom Typus B¹⁹) wurde das Rohprodukt, das im DC. viele apolare Produkte zeigte, chromatographisch gereinigt (Äther/Hexan). Von den in dieser Versuchsreihe angeführten Produkten **20–26** konnten nur **20** (10%, 102 mg), **24** (19%, 230 mg) und **26** (8%, 80 mg) isoliert werden. Die Substanzen **21–23** und **25** waren im Rohprodukt nicht nachweisbar. Daten von **20** und **24** s. oben. Daten von **26**: Smp. 74° (Hexan), Rf 0,6 (Äther/Hexan 1:1), GC. (5-OV-17) 16,8' (120° → 290°). – IR. (KBr): 2792, 2760 (CHO, Aldehyd); 1665, 1656 (C=O, konj. Aldehyd); 1625 (C=C). – NMR.: 1,1–1,9 (m, 18 H, 9 nichtallylische CH₂); 2,1–2,9 (m, 4 H, 2 allylische CH₂); 6,05 (d, J = 8, 1H, olef. H); 10,03 (d, J = 8, 1H, CHO). – MS.: 208 (M⁺, 9), 84 (100).

Herstellung von 22 und 25 aus 21. In die mit 644 mg Cyanocob(III)alamin hergestellte Katalysatorlösung (CH₃COOH/H₂O 4:1, 30 ml)²¹) wurde 1 g 2-Cyclododecylidenäthanol (**21**)²⁴) eingetragen. Die Suspension wurde 68 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Nach Aufarbeitung gemäss Modus B¹⁹) wurde das Rohprodukt chromatographisch aufgetrennt (Äther/Hexan 1:1). Es wurden 820 mg (81%) **22** und 300 mg (16%) **25** isoliert. Daten von **22** und **25** s. oben.

Umsetzung von 21, Blindversuch ohne Cobalamin. 6,2 g Zink, das in einer zur Katalysatorherstellung analogen Weise²¹), jedoch ohne Cobalamin, vorbehandelt worden war, wurden in 30 ml Essigsäure/Wasser 4:1 suspendiert, mit 1 g 2-Cyclododecylidenäthanol (**21**)²⁴) versetzt und 68 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht gerührt. Nach Aufarbeitung vom Typus B¹⁹) wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Es wurden 900 mg (90%) **21** isoliert.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitt.: A. Fischli, *Helv.* 61, 2560 (1978).
- [2] 2. Mitt.: A. Fischli, *Helv.* 61, 3028 (1978).
- [3] G. N. Schrauzer, E. Deutsch & R. J. Windgassen, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 2441 (1968).
- [4] G. N. Schrauzer & E. Deutsch, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 3341 (1969).
- [5] H. Eckert & I. Ugi, *Angew. Chem.* 87, 847 (1975).
- [6] H. Eckert & I. Ugi, *Angew. Chem.* 88, 717 (1976).
- [7] A. M. Abeysekera, R. Grigg, J. Trocha-Grimshaw, V. Viswanatha & T. J. King, *Tetrahedron Letters* 1976, 3189.
- [8] H. J. Callot & E. Schaeffer, *Tetrahedron Letters* 1976, 239.
- [9] A. M. Abeysekera, R. Grigg, J. Trocha-Grimshaw & V. Viswanatha, *J. chem. Soc. Perkin I* 1977, 1395.
- [10] W. Stiltz & H. Pommer, *Deutsches Patent* 1,108,208 (1961); *Chem. Abstr.* 56, 11, 422 (1962).
- [11] W. S. Wadsworth jr. & W. D. Emmons, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1733 (1961).
- [12] H. Takahashi, K. Fuijwara & M. Ohta, *Bull. chem. Soc. Japan* 35, 1490 (1962).
- [13] G. N. Schrauzer & R. J. Holland, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 4060 (1971).
- [14] M. S. Lemberg, *Franz. Pat.* 1,456,900 (19.9.1966).
- [15] E. Bertele & P. Schudel, *Helv.* 50, 2445 (1967).

²³) Hergestellt aus **15** durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan.

²⁴) Hergestellt aus Cyclododecylidenacetaldehyd (**26**) durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan.