

287. Cob(I)alamin als Katalysator

2. Mitteilung [1]. Reduktion von gesättigten Nitrilen in wasserfreier Lösung

von Albert Fischli

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

(13.IX.78)

Cob(I)alamin as Catalyst

2. Communication [1]. Reduction of Saturated Nitriles in Anhydrous Solution

Summary

Using cob(I)alamin as homogenous catalyst in glacial acetic acid saturated nitriles are reduced following the path of a reductive amination. The results prove the presence of an intermediate imine during the reduction of saturated nitriles with cob(I)alamin.

1. Einleitung. – Wie in einer ersten Mitteilung [1] gezeigt wurde, lassen sich gesättigte Nitrile in Gegenwart von katalytischen Mengen Cob(I)alamin (vgl. *Schema 1*) reduzieren, wobei überschüssiges metallisches Zink die Rolle des Elektronenlieferanten für den homogenen Cobalaminkatalysator übernimmt. Dabei wurde angenommen, dass die Nitrilreduktion primär zu einer intermediären *Schiffschen Base*¹⁾ führt, die dann unter wässrig-sauren Reaktionsbedingungen durch das Nukleophil Wasser schnell zum entsprechenden Aldehyd solvolysiert wird. Ein Beweis für diese Annahme konnte damals nicht angeführt werden. Unter wasserfreien Bedingungen ist nun aber eine Überführung in den Aldehyd nicht mehr zu erwarten, so dass Folgeprodukte von Angriffen anderer nukleophiler Partikel auf das intermediär anfallende Imin zu erwarten sind.

Cyclododecancarbonitril (**1**)²⁾ wurde mit katalytischen Mengen Cob(I)alamin in Gegenwart von überschüssigem, metallischem Zink in Eisessig³⁾ in guter Ausbeute zu Bis(cyclododecylmethyl)amin (**2**; 81%) und in Spuren zum Imin **3** (2%) und Aldehyd **4** (5%) reduziert (vgl. *Schema 2*). Dieses Resultat stützt die Annahme des Auftretens eines intermediären Cyclododecylmethanimins der Struktur **II**⁴⁾, das unter den Reaktionsbedingungen zu einem entsprechenden Amin **III D**⁴⁾ reduziert wird. Kondensation des intermediären Imins mit **III D** würde anschliessend unter Ammoniak-Eliminierung zu einer neuen *Schiffschen Base* vom Typus **III E**⁴⁾ führen, die im vorliegenden Falle als Nebenprodukt isoliert wurde. Wäs-

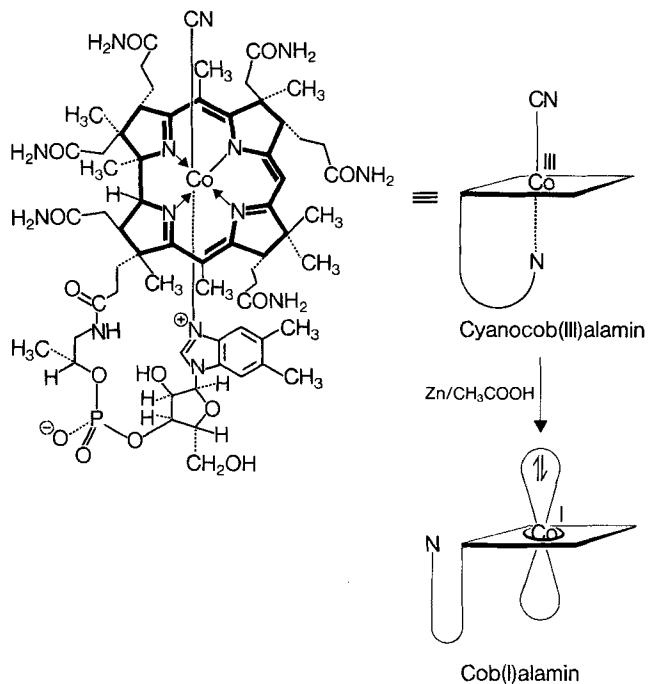
¹⁾ Vgl. auch *Schema 3*, Schritt I → II.

²⁾ Zur Herstellung vgl. [1] und [2].

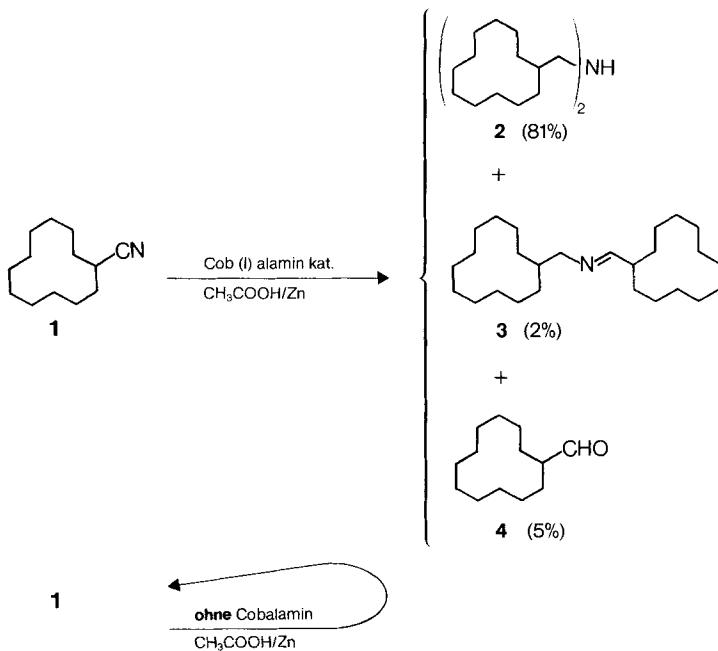
³⁾ Zur Herstellung des Katalysators aus Cyanocob(III)alamin s. exper. Teil: **1** → **2**.

⁴⁾ Vgl. *Schema 3*, R = Cyclododecyl.

Schema 1



Schema 2

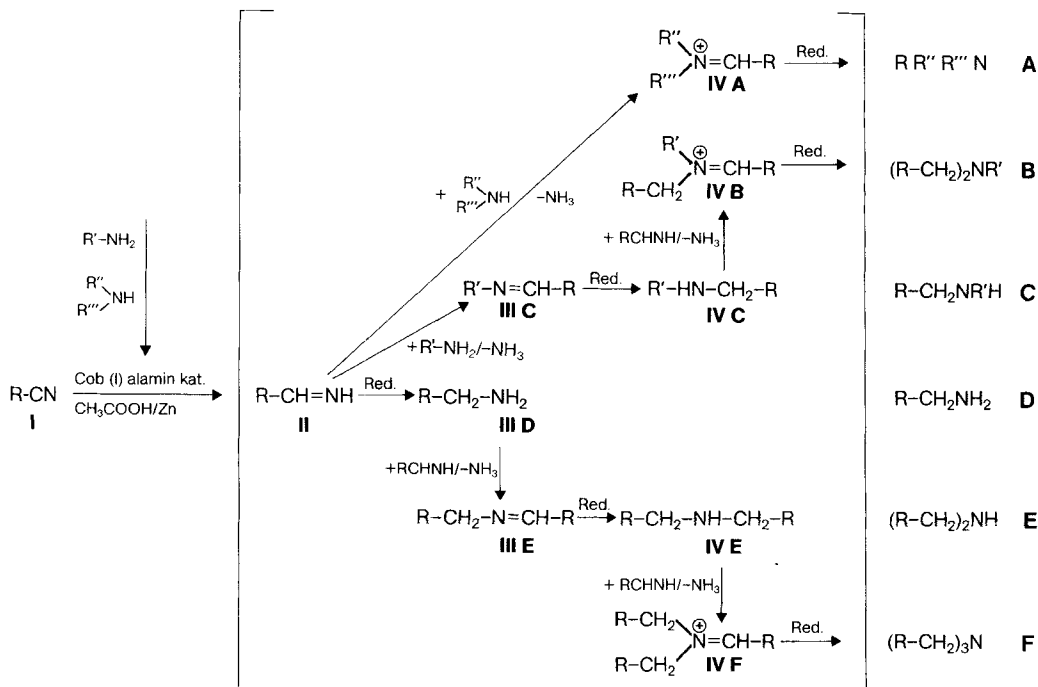


serige Aufarbeitung dieses zweiten Imins III E könnte schlussendlich unter Hydrolyse zum Aldehyd 4 geführt haben. Das vorliegende Ergebnis ist also ein deutliches Indiz für ein intermediäres Imin bei der katalytischen Reduktion von gesättigten Nitrilen mit Cob(I)alamin.

Bei der in *Schema 2* dargestellten Umwandlung treten zwei zu unterscheidende Reduktionsschritte auf. Beim ersten handelt es sich um die Umsetzung des Ausgangsnitrils zu einer primären, intermediären *Schiffschen Base* ($I \rightarrow II^4$), und beim zweiten werden im System auftauchende Imine zu den entsprechenden Aminen reduziert (z. B.: $II \rightarrow III D$ bzw. $III E \rightarrow IV E^4$). Währenddem gezeigt werden konnte, dass der primäre Reduktionsschritt $-C \equiv N \rightarrow -CH=NH$ nur in Gegenwart von Cob(I)alamin abläuft (vgl. *Schema 2*)⁵, führen am Schluss dieser Arbeit diskutierte Kontrollexperimente zur Annahme, dass die intermediären *Schiffschen Basen* in einer cobalamin-unabhängigen Reaktion direkt durch das überschüssige metallische Zink reduziert werden.

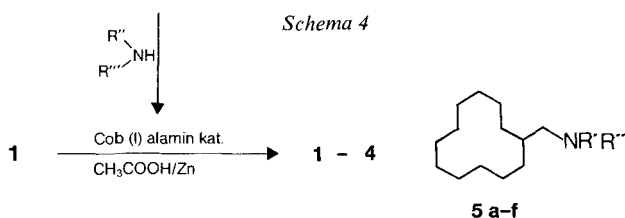
Beim im *Schema 2* angeführten Beispiel diene das durch Reduktion aus dem Nitril entstehende Amin als nukleophile Komponente, die zur Kondensation mit dem intermediären Imin befähigt ist. Formal sollte es aber möglich sein, die reduktive Aminierung von Nitrilen auch in Gegenwart von systemfremden Aminen durchzuführen, die nicht durch Reduktion des Ausgangsnitrils gebildet worden sind. Damit würde sich die Möglichkeit der Ausbildung von verschieden-

Schema 3



⁵) Vgl. [1].

artigen Kreuzungsprodukten ergeben, deren Verteilung durch die Konzentration der externen Zusatzamine steuerbar ist. Die damit gegebenen Produktverteilungsmöglichkeiten sind in *Schema 3* wiedergegeben. Es handelt sich dabei *mutatis mutandis*, und nach erfolgter Primärreduktion zur *Schiffschen* Base vom Typus II um den bekannten Reaktionsablauf einer reduktiven Aminierung, beispielsweise nach *Leuckardt-Wallach*⁶⁾, nach der Variante *Eschweiler-Clarke*⁷⁾, oder aber mit Natriumcyanborhydrid⁸⁾. Mit katalytischen Mengen Vitamin B_{12r} sind von anderer Seite [13] [14] reduktive Methylierungen von Anilin, *N*-Methylanilin und Thiolen mit Formaldehyd und Wasserstoff in wässrigem Methanol bei RT. zu *N*-Methylanilin, *N,N*-Dimethylanilin bzw. Methylthioäthern beschrieben worden. Diese Reaktionsbedingungen lassen sich aber nicht mit den hier angewandten vergleichen. Die hier beschriebene Umwandlung stellt also eine neuartige Methode zur reduktiven Aminierung von gesättigten Nitrilen mit und ohne Zusatz von Fremdaminen vor (s. Kap. 2 und 3).



2. Reduktive Aminierung von gesättigten Nitrilen. - Ausgehend von Cyclododecancarbonitril (**1**) (vgl. *Schema 4* und *Tab.*) wurden durch Reduktion mit katalytischen Mengen Cob(I)alamin in Gegenwart von im Überschuss zugesetzten Aminen verschiedene Produkte und Produktverteilungen gebildet. Beim Zusatz von überschüssigem⁹⁾ Ammoniumacetat wurden nach einer Reaktionsdauer von 144 Std. bei Raumtemperatur neben einer Spur Reaktand (0,5%; vgl. *Tab.*) Bis(cyclododecylmethyl)amin (**2**; 30%), Aldehyd **4** (2%) und (Cyclododecylmethyl)amin (**5a**; 49,5%) isoliert. Aufgrund des in *Schema 3* skizzierten Weges wird also die intermediäre *Schiffsche* Base vom Typus II partiell immer noch vom Reduktionsprodukt **5a** (Typ III D) unter Ausbildung eines Zwischenproduktes der Struktur III E angegriffen, das dann nach weiterer Reduktion zum Bis(cyclododecylmethyl)amin (**2**; Typ IV E) umgesetzt wird. Trotzdem grössere Mengen Ammoniumacetat im Reaktionsgemisch vorhanden sind, lässt sich dadurch offenbar das Imin vom Typus II nur partiell vor einem Angriff des Konkurrenz-nukleophils (Cyclododecylmethyl)amin (**5a**; Typ III D) schützen¹⁰⁾.

Bedeutend ausgeprägter ist die Bildung der entsprechenden Kreuzungsprodukte **5b-f** bei Zugabe überschüssiger Mengen⁹⁾ primärer oder sekundärer Amine (vgl. *Tab.*: Experimente b-f). Bei Zugabe von Butylamin wurde neben dem ge-

⁶⁾ Vgl. [3-6].

⁷⁾ Vgl. [5] [7] [8].

⁸⁾ Vgl. [9-12].

⁹⁾ Jeweils 20 mol-Äquiv.

¹⁰⁾ In Abwesenheit von Ammoniumacetat wurde kein (Cyclododecylmethyl)amin (**5a**) nachgewiesen (vgl. *Schema 2*).

Tabelle. Reduktive Aminierung von Cyclododecancarbonitril (**1**)

Experiment	Zugesetztes Amin (Überschuss) R''R'''NH	Ausbeute [%] nach Chromatographie				
		1	2	3	4	5a-f
a	NH ₃ in Form von (NH ₄) (CH ₃ COO)	0,5	30	–	2	49,5
b	Butylamin	5	–	1	–	83
c	Cyclohexylamin	–	3,5	–	5	82
d	Äthylamin	2,5	–	–	5	70
e	Piperidin	–	–	–	3	85
f	Morpholin	2	–	–	2	83

suchten Produkt **5b** (83%) und Spuren des Reaktanden **1** (5%) interessanterweise auch die nach Kondensation entstandene *Schiffsche* Base **3** (Typ III E, vgl. *Schema 3*) in 1% Ausbeute isoliert. Beim Experiment mit überschüssigem⁹⁾ Cyclohexylamin entstand neben dem angestrebten Produkt **5c** (82%) auch in geringer Ausbeute das Hydrolyseprodukt des intermediären Imins (Typus II), nämlich der Aldehyd **4** (5%). Daneben wurden 3,5% Bis(cyclododecylmethyl)amin (**2**) isoliert, dessen Entstehungsweg wiederum I → II → III D, III E → IV E = **2** sein dürfte (vgl. *Schema 3*). Die übrigen in der *Tabelle* aufgeführten Experimente führten in guten Ausbeuten zu den Kreuzungsprodukten **5d–f**, wobei spurenweise auch Reaktand **1** und/oder Aldehyd **4** nachgewiesen wurden. Die Entstehung der tertiären Amine **5e** und **5f** lässt sich in *Schema 3* auf dem Weg I → II → IV A → A (= **5e** bzw. **5f**) verfolgen.

Unter den diskutierten Reaktionsbedingungen lassen sich einerseits Experimente mit Aminüberschuss (*vide supra*), andererseits aber auch solche mit Nitrilüberschuss durchführen (vgl. *Schema 5*). (Cyclododecylmethyl)amin (**5a**) wurde auf diese Art mit Acetonitril¹¹⁾ und katalytischen Mengen Cob(I)alamin zu einem Gemisch verschiedenartig alkylierter (Cyclododecylmethyl)amin-Derivate umgesetzt. Zu 30% wurde das erwartete *N,N*-Diäthylderivat **7** und zu 22% das *N*-Äthylderivat **6** gebildet. Daneben wurden aber auch die *N*-Äthyl-*N*-but-2-en-1-yl- und *N*-Äthyl-*N*-butyl-derivate **8** (11%) bzw. **9** (6%) nachgewiesen. Deren Entstehung deutet darauf hin, dass sich das intermediär gebildete Äthanimin (vgl. *Schema 3*, Typ II) unter den sauren Bedingungen zu 2-Buten-1-imin kondensiert, das seinerseits durch *N*-Äthyl-(cyclododecylmethyl)amin (**6**) angegriffen wird unter Bildung von **8**¹²⁾. Eine Absättigung der Doppelbindung in **8** führt dann formal zum Derivat **9**. Dabei kann aufgrund der vorliegenden Untersuchung nicht ausgesagt werden, ob diese isolierte Doppelbindung in **8** hydriert wird oder schon auf der Stufe von 2-Buten-1-imin¹³⁾.

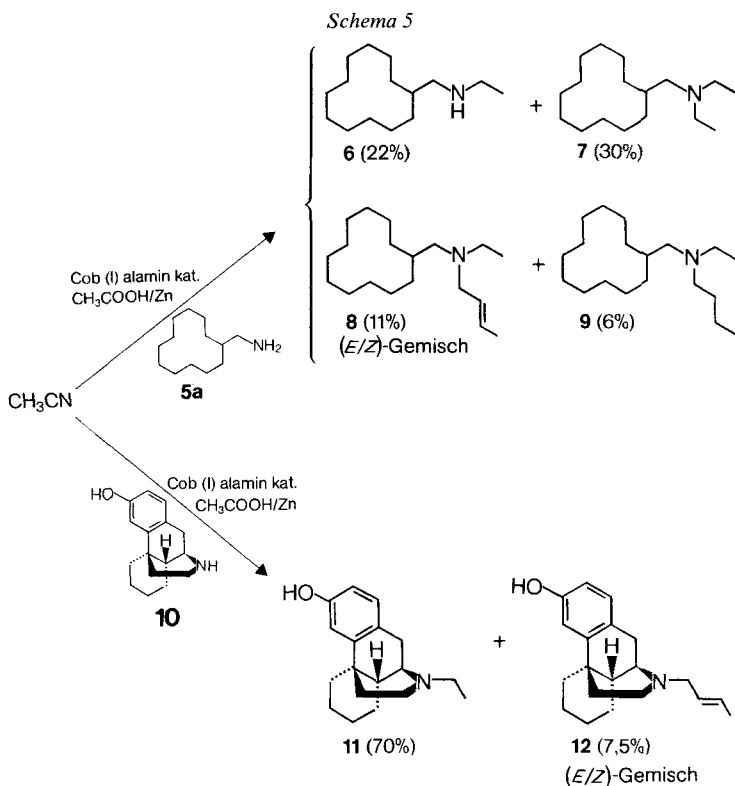
(–)-3-Hydroxymorphinan (**10**) lässt sich mit überschüssigem¹⁴⁾ Acetonitril ebenfalls zu den *N*-alkylierten Derivaten umsetzen (*Schema 5*). Neben (–)-*N*-

¹¹⁾ 20 mol-Äquiv.

¹²⁾ (*E/Z*)-Gemisch.

¹³⁾ Zusätzlich kann keine Aussage gemacht werden, ob die Doppelbindung durch Cob(I)alamin oder direkt durch Zink reduziert wird.

¹⁴⁾ 10 mol-Äquiv.



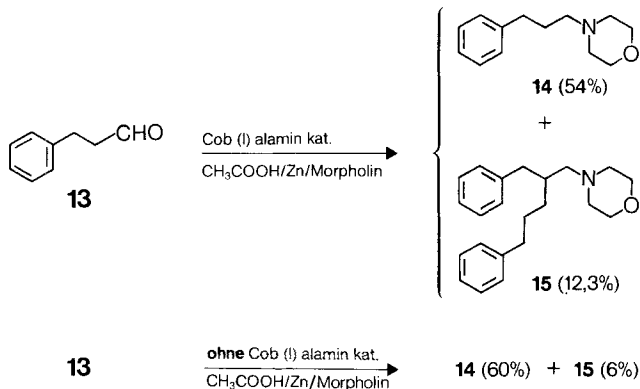
Äthyl-3-hydroxymorphinan (**11**; 70%) wurde wiederum in schwacher Ausbeute das Produkt **12** (7,5%)¹²⁾ der reduktiven Aminierung mit 2-Buten-1-imin isoliert.

Wie schon ausgeführt (*vide supra*), laufen unter den Reaktionsbedingungen zwei verschiedenartige Reduktionen ab. Von der Reduktion Nitril $\rightarrow$ Imin (vgl. *Schema 3*, I $\rightarrow$ II) wurde gezeigt, dass sie nur in Gegenwart von Cob(I)alamin abläuft¹⁵⁾. Für die Reduktion der verschiedenen intermediär gebildeten Imine (vgl. *Schema 3*, Typen II, III C, III E, IV A, IV B, IV F) zu den entsprechenden Aminen bleibt noch abzuklären, ob Cob(I)alamin oder metallisches Zink verantwortlich ist.

3. Reduktive Aminierung von gesättigten Aldehyden, Kontrollexperimente. – Die reduktive Aminierung von Dihydrozimaldehyd (**13**) mit Morpholin, Eisessig, metallischem Zink – mit und ohne katalytischem Cob(I)alamin (vgl. *Schema 6*) – führte zu vergleichbaren Resultaten. Während das direkte reduktive Aminierungsprodukt **14** in 54 bzw. 60% Ausbeute isoliert wurde, liess sich das reduktiv aminierte und hydrierte Selbstkondensationsprodukt **15** in 12,3 bzw. 6% nachweisen. Diese beiden Experimente legen nahe, dass intermediär gebildete Imine (vgl. *Schema 3*, Typen: II, III C, III E, IV A, IV B, IV F) unter den angewandten Bedingungen vor allem durch das überschüssige metallische Zink reduziert

¹⁵⁾ Vgl. [1] und *Schema 2*.

Schema 6



werden. Das Reaktionsmilieu führt auch zur Selbstkondensation der Ausgangsaldehyde, wobei die Absättigung der dabei entstehenden Doppelbindung offenbar ebenfalls cob(I)alamin-unabhängig durch metallisches Zink erfolgen kann. Aufgrund der durchgeführten Versuche ist jedoch nicht zu unterscheiden, ob die formelle Hydrierung direkt nach der Selbstkondensation am entsprechenden Acrylderivat oder nach reduktiver Aminierung am resultierenden Allylamin-system erfolgt.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von D. Süß und R. Unger)

Allgemeine Bemerkungen. S. [1]. Ausserdem oder abweichend davon: «Normale» oder «übliche» Aufarbeitung bedeutet: Das Gemisch wurde mit Eiswasser und Äther versetzt. Darauf wurde vom nicht umgesetzten Zink abfiltriert und der Rückstand mit Eiswasser und Äther gewaschen. Dann wurde mit Natriumhydroxid bis zur stark basischen Reaktion versetzt. Die wässrige Phase wurde mehrere Male mit Äther extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt und gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im RV. eingedampft. Die GC./MS.-Spektren wurden auf einer über einen zweistufigen Glasfritte-Separator (Typ *Watson-Beaman*) gekoppelten GC. (*Perkin Elmer* 990 bzw. *Aerograph* 1740)/MS. (*Varian* MAT CH 7)-Kombination aufgenommen. Die Elementaranalysen der Substanzen ergaben innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmende Daten; ausgenommen sind diejenigen Verbindungen, die nur durch Kombination von GC./MS. nachgewiesen wurden.

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. Dirschel (Mikroanalysen), Dr. M. Vecchi (GC.), Dr. L. Chopard (IR.), Dr. G. Englert (NMR.), Dr. W. Arnold (NMR.) und Dr. W. Vetter (MS.) richten.

Herstellung von Bis(cyclododecylmethyl)amin (2) neben Spuren von 3 und 4 aus 1. a) *Herstellung des Katalysators.* 708 mg (0,1 mol-Äquiv. Cyanocob(III)alamin)¹⁶⁾ wurden in 40 ml Eisessig unter Erwärmen mit Hilfe eines auf 70° geheizten Bades gelöst. Nach 5 Min. Rühren bei 70° wurden 6,8 g (20 mol-Äquiv.) aktiviertes Zinkpulver¹⁷⁾ zugegeben und 10 Min. bei 70° unter Argon gerührt. Dann wurden ca. 5 ml Lösungsmittel i.V. bei RT. abgedampft, wobei sich allmählich die dunkelgrüne

¹⁶⁾ Vitamin B₁₂ krist.

¹⁷⁾ Zink pulv. (techn., *Fluka AG*, CH-9570 Buchs), 2mal mit 1,0 N HCl aufgeschlämmt und abdekantiert; gewaschen mit Wasser, Äthanol und Äther; i.V. getrocknet.

Farbe von Cob(I)alamin entwickelte. Der Rest des Lösungsmittels wurde im RV. bei 50° entfernt. Der braun-rote Katalysatorrückstand wurde mit 40 ml Eisessig versetzt, aufgeschlämmt und unter Argon bei RT. gerührt. Nach Ausbildung der grünen Cob(I)alaminfarbe wurde das zu reduzierende Nitril zugegeben.

b) *Reduktion*. 1,0 g Cyclododecancarbonitril (**1**)¹⁸ wurde in 5 ml Eisessig gelöst und in die vorbereitete Katalysatorlösung (*vide supra*) gegeben. Nach 88 Std. gutem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht wurde wie üblich aufgearbeitet¹⁹). Nach Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:20 wurden 51 mg DC.-reines **4** (5%) isoliert. Die Elution mit Äther und schlussendlich Essigester/Äthanol 5:1 ergab 830 mg DC.-reines **2** (81%) neben 20 mg **3** (2%). Die Struktur von **3** wurde mittels der GC./MS.-Kombination nachgewiesen. Daten von **3**: MS.: 376 ($M^+ + H$, 0,5), 375 (M^+ , 0,3).

Daten von **2**: Rf 0,36 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-17) 43,2' (150°→280°). – IR. (liq.): 3344 (NH); 720 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,1–1,9 (br. s, 47 H, 22 CH₂, 2 CH, HN); 2,48 (d, $J=6$, 4 H, 2 CH₂N). – MS.: 377 (M^+ , 0,4), 376 ($M^+ - H$, 0,4), 210 (68), 149 (39), 83 (49), 69 (56), 55 (82), 44 (100). – C₂₆H₅₁N (377,70).

Daten von **4**: Rf 0,38 (Hexan/Äther 10:1). – IR. (liq.): 2706 (CHO, Aldehyd); 1726 (C=O, Aldehyd); 741, 721 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,10–2,0 (br. s, 22 H, 11 CH₂); 2,0–2,8 (m, 1 H, CH–CHO); 9,7 (d, $J=1,5$, 1 H, CHO). – MS.: 196 (M^+ , 4), 152 (12), 97 (62), 83 (81), 73 (91), 55 (98), 41 (100).

Herstellung von (Cyclododecylmethyl)amin (5a) neben Bis(cyclododecylmethyl)amin (2) und Spuren von 4 aus 1. Der aus 708 mg Cyanocob(III)alamin wie üblich hergestellten wasserfreien Katalysatorlösung²⁰) wurden 8,0 g wasserfreies Ammoniumacetat und 1 g **1** zugegeben. Das Gemisch wurde 144 Std. bei RT. unter Argon und bei Tageslicht kräftig gerührt und wie üblich aufgearbeitet¹⁹). Nach Chromatographie an Kieselgel mit Äther, anschliessend mit Essigester/Äthanol 5:1 und schliesslich mit Äthanol wurden 5 mg **1** (0,5%)²¹), 308 mg **2** (30%), 20,5 mg **4** (2%) und 505 mg **5a** (49,5%) isoliert. Daten von **5a**: Rf 0,08 (Essigester/Alkohol 1:1), GC. (5-OV-17) 8,05' (140°→300°). – IR. (liq.): 3390, 3328 (NH); 1677, 1625, 1598 (NH₂); 724 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,10–1,80 (s, 25 H, 11 CH₂, CH, H₂N); 2,40–2,90 (m, 2 H, CH₂N). – MS.: 198 ($M^+ + H$, 13), 180 ($M^+ - NH_3$, 33), 110 (17), 96 (51), 82 (45), 41 (64), 30 (CH₂=NH₂⁺, 100). – C₁₃H₂₇N (197,36).

Herstellung von N-Butyl(cyclododecylmethyl)amin (5b) und Spuren von 3 aus 1. Der mit 708 mg Cyanocob(III)alamin wie üblich hergestellten wasserfreien Katalysatorlösung²⁰) wurden 7,6 g Butylamin und dann 1 g **1** zugegeben. Nach 120 Std. kräftigem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht wurde wie üblich aufgearbeitet¹⁹) und an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:20, Äther und schliesslich Essigester/Alkohol 5:1 chromatographiert: 50 mg **1** (5%), 9,5 mg **3** (1%) und 1090 mg **5b** (83%). Die Struktur von **3** wurde wiederum mit Hilfe der GC./MS.-Kombination nachgewiesen. Daten von **5b**: Rf 0,20 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-17) 18,2' (120°→280°). – IR. (liq.): 3360 (NH); 740, 726 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,60–1,10 (m, 3 H, CH₃); 1,10–1,90 (s, 28 H, 13 CH₂, CH, HN); 2,25–2,80 (m, 4 H, 2 CH₂N). – MS.: 254 ($M^+ + H$, 1,5); 253 (M^+ , 2); 210 (1,8); 86 (CH₂=NH(C₄H₉)⁺, 100). – C₁₇H₃₅N (253,47).

Herstellung von N-Cyclohexyl(cyclododecylmethyl)amin (5c) und Spuren von 2 und 4 aus 1. In die mit 708 mg Cyanocob(III)alamin wie üblich hergestellte Katalysatorlösung²⁰) wurden 10,3 g Cyclohexylamin und dann 1 g **1** gegeben. Nach 91 Std. kräftigem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht sowie nach üblicher Aufarbeitung¹⁹) wurde an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:20, Äther und schliesslich mit Essigester/Alkohol 5:1 chromatographiert: 34 mg **2** (3,5%), 51 mg **4** (5%) und 1190 mg **5c** (82%). Daten von **5c**: Rf 0,24 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-17) 21,2' (120°→300°). – IR. (liq.): 3374 (NH); 723 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,10–2,10 (br. s, 34 H, 16 CH₂, CH, HN); 2,10–2,70 (m, 1 H, CHN); 2,50 (d, $J=6$, 2 H, CH₂N). – MS.: 279 (M^+ , 2), 236 (9), 112 (CH₂=NH(cyclohexyl)⁺, 100). – C₁₉H₃₇N (279,42).

Herstellung von N-Äthyl(cyclododecylmethyl)amin (5d) und Spuren von 4 aus 1. In die mit 708 mg Cyanocob(III)alamin wie üblich hergestellte Katalysatorlösung²⁰) wurden 5 g Äthylamin und dann 1 g **1** gegeben. Nach 93 Std. kräftigem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht sowie nach üblicher Aufarbeitung¹⁹) wurde an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:20, Äther und anschliessend mit

¹⁸) Zur Herstellung vgl. [1].

¹⁹) Vgl. allgemeine Bemerkungen.

²⁰) Vgl. exper. Teil: 2 aus 1.

²¹) Analytische Daten in [1].

Essigester/Alkohol 5:1 chromatographiert: 25 mg **1** (2,5%), 51 mg **4** (5%) und 817 mg **5d** (70%). Daten von **5d**: Rf 0,20 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-17) 10,3' (120° → 280°). – IR. (liq.): 3350 (NH); 2814 (H–C von CH–N); 737, 724 ((CH₂)_n). – NMR.: 1,10 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH₃CH₂N); 1,30 (*s*, 24 H, 11 CH₂, CH, HN); 2,49 (*d*, *J* = 6 H, 2 H, CHCH₂N). 2,63 (*qa*, *J* = 7 H, 2 H, CH₃CH₂N). – MS.: 225 (*M*⁺, 1,4), 58 (CH₂=NH(CH₂CH₃)⁺, 100). – C₁₅H₃₁N (225,41).

Herstellung von 1-(Cyclododecylmethyl)piperidin (5e) und Spuren von 4 aus 1. In die mit 708 mg Cyanocob(III)alamin wie üblich hergestellte Katalysatorlösung²⁰ wurden 8,9 g Piperidin und dann 1 g **1** gegeben. Nach 116 Std. kräftigem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht sowie üblicher Aufarbeitung¹⁹ wurde an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:20, Äther, Essigester/Alkohol 5:1, Essigester/Alkohol 1:1 und abschliessend mit Alkohol chromatographiert: 30 mg **4** (3%) und 1170 mg **5e** (85%). Daten von **5e**: Rf 0,28 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-17) 21,2' (100° → 250°). – IR. (liq.): 2804, 2768 (H–C von CH–N). – NMR.: 1,0–1,9 (*m*, 29 H, 14 CH₂, CH); 2,10 (*d*, *J* = 7, 2 H, CHCH₂N); 2,10–2,50 (*m*, 4 H, 2 CH₂CH₂N). – MS.: 265 (*M*⁺, 0,5), 264 (*M*⁺–H, 0,6), 205 (0,3), 164 (0,3), 136 (0,6), 124 (1,3), 110 (1), 98 (100). – C₁₈H₃₅N (265,48).

Herstellung von 4-(Cyclododecylmethyl)morpholin (5f) und Spuren von 4 aus 1. In die mit 708 mg Cyanocob(III)alamin wie üblich hergestellte Katalysatorlösung²⁰ wurden 9,1 g Morpholin und dann 1 g **1** gegeben. Nach 42 Std. kräftigem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht sowie nach üblicher Aufarbeitung¹⁹ wurde an Kieselgel mit Äther/Hexan 1:20 und dann mit Äther chromatographiert: 20 mg **1** (2%), 20 mg **4** (2%) und 1150 mg **5f** (83%). Daten von **5f**: Rf 0,09 (Hexan/Äther 10:1), GC. (5-OV-17) 22,3' (120° → 280°). – IR. (liq.): 2816, 2798, 2774 (H–C von CH–N); 1124 (Ätherbande). – NMR.: 1,4 (br. *s*, 23 H, 11 CH₂, CH); 2,2 (*d*, *J* = 6, 2 H, CHCH₂N); 2,3–2,6 (*m*, 4 H, 2 CH₂CH₂N); 3,6–3,9 (*m*, 4 H, 2 CH₂O). – MS.: 267 (*M*⁺, 0,5), 266 (*M*⁺–H, 0,3), 100 (100). – C₁₇H₃₃NO (267,46).

Herstellung von N-Äthyl(cyclododecylmethyl)amin (6) und N,N-Diäthyl(cyclododecylmethyl)amin (7) neben N-Äthyl-N-but-2-enyl(cyclododecylmethyl)amin (8) und N-Äthyl-N-butyl(cyclododecylmethyl)amin (9) aus 5a. Der mit 708 mg Cyanocob(III)alamin wie üblich hergestellten Katalysatorlösung²⁰ wurden 2,1 g Acetonitril und dann 1,0 g **5a** zugegeben. Nach 134 Std. kräftigem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht sowie nach üblicher Aufarbeitung¹⁹ wurde an Kieselgel mit Äther, Essigester/Alkohol 5:1 und abschliessend mit Alkohol chromatographiert: 251 mg **6** (22%), 386 mg **7** (30%), 156 mg **8** (11%) und 86 mg **9** (6%). Die Struktur der Verbindung **9** wurde mit Hilfe der GC./MS.-Kombination bestimmt. Daten von **9**: MS.: 281 (*M*⁺, 0,5), 280 (*M*⁺–H, 0,6).

Daten von **6**: Rf 0,08 (Essigester/Alkohol 1:1), GC. (5-OV-17) 13,3' (100° → 220°). – IR. (liq.): 3330 (NH); 2814 (H–C von CH–N). – NMR.: 1,15 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH₃CH₂N); 1,35 (*s*, 23 H, 11 CH₂, CH); 1,85 (br. *s*, 1 H, NH); 2,52 (*d*, *J* = 6, 2 H, CHCH₂N); 2,70 (*qa*, *J* = 7, 2 H, CH₃CH₂N). – MS.: 225 (*M*⁺, 1,3), 205 (1,4), 58 (CH₂=NH(C₂H₅)⁺, 100). – C₁₅H₃₁N (225,42).

Daten von **7**: Rf 0,22 (Essigester/Alkohol 1:1), GC. (5-OV-17) 14,9' (100° → 250°). – IR. (liq.): 2800 (CHN). – NMR.: 1,0 (*t*, *J* = 7, 6 H, 2 CH₃CH₂N); 1,35 (*s*, 23 H, 11 CH₂, CH); 2,22 (*d*, *J* = 6, 2 H, CHCH₂N); 2,55 (*qa*, *J* = 7, 4 H, 2 CH₃CH₂N). – MS.: 253 (*M*⁺, 0,4), 252 (*M*⁺–H, 0,4), 238 (0,2), 236 (0,3), 86 (CH₂=N(C₂H₅)₂⁺, 100). – C₁₇H₃₅N (253,47).

Daten von **8**: Rf 0,4 (Essigester/Alkohol 1:1), GC. (5-OV-17) 18,8' und 19,4' ((*E/Z*)-Gemisch im Verhältnis 3:5) (100° → 250°). – IR. (liq.): 2800 (CHN). – NMR.: 0,9 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH₃CH₂N); 1,0–1,8 (*m*, 26 H, 11 CH₂, CH, H₃C–C=C); 2,15 (*d*, *J* = 6, 2 H, CHCH₂N); 2,45 (*qa*, *J* = 7, 2 H, CH₃CH₂N); 2,8–3,2 (*m*, 2 H, C=CHCH₂N); 5,2–5,7 (*m*, 2 H, 2 olefinische H). – MS.: 279 (*M*⁺, 0,5), 278 (*M*⁺–H, 0,4), 112 (100). – C₁₉H₃₇N (279,5).

Herstellung von (–)-17-Äthyl-3-hydroxymorphinan (11) und Spuren von (–)-17-(But-2-enyl)-3-hydroxymorphinan (12) aus 10. In die mit 300 mg Cyanocob(III)alamin auf übliche Weise hergestellte Katalysatorlösung²⁰ wurden 900 mg Acetonitril und dann 500 mg (–)-3-Hydroxymorphinan (**10**) gegeben. Nach 115 Std. kräftigem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht wurde mit Eisessig verdünnt, vom Rückstand abfiltriert und das Filtrat mit konz. Ammoniak bis zur basischen Reaktion versetzt. Die wässrige Phase wurde mit viel Äther extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wurde die organische Phase eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Äther, Essigester/Alkohol 5:1, Essigester/Alkohol 1:1 und dann mit Alkohol chromatographiert: 391 mg **11** (70%) und 46 mg **12** (7,5%).

Daten von **11**: Rf 0,13 (Alkohol), GC. (2-OV-17) 27,2' (120° → 300°). [*α*]_{RT} = –67,0 (Hg 546), –57,7 (Hg 578), –54,9 (Na 589) (*c* = 1,0, Äthanol). – IR. (KBr): 2678, 2590 (OH); 1624, 1584, 1500

(Aromat); 1283 (Phenol). – NMR.: 1,25 (*t*, $J=7$, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 0,8–3,2 (*m*, 16 H, 7 CH_2 , 2 CH); 2,65 (*qa*, $J=7$, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 6,5–7,0 (*m*, 3 H, 3 arom. H); 7,0–7,3 (*m*, 1 H, HO). – MS.: 271 (M^+ , 30), 256 ($M^+ - \text{CH}_3$, 100). – $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$ (271,40).

Daten von **12**: Rf 0,48 (Alkohol), GC. (2-OV-17) 31,5' ($120^\circ \rightarrow 300^\circ$). – IR. (KBr): 2686, 2600 (OH); 1623, 1584, 1501 (Aromat); 1277 (Phenol). – NMR.: 0,8–3,2 (*m*, 21 H, CH_3 , 8 CH_2 , 2 CH); 5,4–5,9 (*m*, 2 H, 2 olefinische H); 6,5–7,3 (*m*, 4 H, 3 arom. H, HO). – MS.: 297 (M^+ , 68), 296 ($M^+ - 1$, 100), 256 (92), 243 (65). – $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}$ (297,40).

Herstellung von 4-(3-Phenylpropyl)morpholin (14) und 4-(2-Benzyl-5-phenylpentyl)morpholin (15) aus 13 in Anwesenheit von Cob(I)alamin. In eine mit 1,02 g Cyanocob(III)alamin wie üblich hergestellte Katalysatorlösung²⁰ wurden 13 g Morpholin und dann 1 g Dihydrozimtaldehyd (**13**) gegeben. Nach 3 Std. kräftigem Rühren bei RT. unter Argon und bei Tageslicht sowie nach üblicher Aufarbeitung¹⁹ wurde an Kieselgel mit Hexan/Äther 10:1, Äther und abschliessend mit Alkohol chromatographiert: 830 mg **14** (54%) und 149 mg **15** (12,3%). Reaktand **13** konnte noch spurenweise (1%) nachgewiesen werden.

Daten von **14**: Rf 0,38 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-17) 10' ($120^\circ \rightarrow 280^\circ$). – IR. (liq.): 2812 (CHN); 1606, 1499 (Aromat); 1122 (Äther). – NMR.: 1,50–2,20 (*m*, 2 H, CH_2); 2,20–2,90 (*m*, 8 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 3 CH_2N); 3,60–3,90 (*m*, 4 H, 2 CH_2O); 7,25 (*s*, 5 H, 5 arom. H). – MS.: 205 (M^+ , 7), 100 (100), 91 (10,5), 56 (8), 43 (16). – $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ (205,30).

Daten von **15**: Rf 0,66 (Essigester/Alkohol 5:1), GC. (5-OV-17) 29,8' ($120^\circ \rightarrow 280^\circ$). – IR. (liq.): 2816 (CHN); 1605, 1498 (Aromat); 1122 (Äther). – NMR.: 1,0–2,0 (*m*, 5 H, 2 CH_2 , CH); 2,0–3,0 (*m*, 10 H, 2 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 3 CH_2N); 3,60–3,90 (*m*, 4 H, 2 CH_2O); 7,1–7,3 (*br. s*, 10 H, 10 arom. H). – MS.: 323 (M^+ , 0,3), 232 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 0,1), 230 (0,1), 100 (100), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$, 14). – $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}$ (323,47).

Herstellung von 14 und 15 aus 13 (in Abwesenheit von Cob(I)alamin). Ein zum oben beschriebenen Experiment **13** $\rightarrow$ **14** + **15** identisches Vorgehen, jedoch ohne Cobalamin, führte nach Chromatographie zu 920 mg **14** (60%) und 72,5 mg **15** (6%).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] I. Mitt.: *A. Fischli*, *Helv. 61*, 2560 (1978).
- [2] *W. Kirchhof, W. Stumpf & W. Frank*, *Liebigs Ann. Chem.* **681**, 32 (1965).
- [3] *R. Leuckardt*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **18**, 2341 (1885); *idem*, *ibid.* **19**, 2128 (1886); *idem*, *ibid.* **20**, 104 (1887); *idem*, *ibid.* **22**, 1409, 1851 (1889).
- [4] *O. Wallach*, *Liebigs Ann. Chem.* **272**, 100 (1892); *idem*, *ibid.* **276**, 296 (1893); *idem*, *ibid.* **289**, 338 (1895); *idem*, *ibid.* **300**, 283 (1898); *idem*, *ibid.* **343**, 54 (1905).
- [5] *M. L. Moore*, *Org. Reactions* **5**, 301 (1949).
- [6] *R. N. Icke & B. B. Wisegarver*, *Org. Syntheses Coll. Vol. III*, 723 (1955).
- [7] *W. Eschweiler*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **38**, 880 (1905).
- [8] *H. T. Clarke, H. B. Gillespie & S. Z. Weisshaus*, *J. Amer. chem. Soc.* **55**, 4571 (1933).
- [9] *R. F. Borch & A. I. Hassid*, *J. org. Chemistry* **37**, 1673 (1972).
- [10] *R. F. Borch*, *Org. Syntheses* **52**, 124 (1972).
- [11] *M.-H. Boutigue & R. Jacquesy*, *Bull. Soc. chim. France* **1973**, 750.
- [12] *C. F. Lane*, *Synthesis* **1975**, 135.
- [13] *G. N. Schrauzer & R. J. Windgassen*, *Nature* **214**, 492 (1967).
- [14] *G. N. Schrauzer & R. J. Windgassen*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 3607 (1967).