

54. Cob(I)alamin als Katalysator. 6. Mitteilung [1]. Bildung und Fragmentierung von Alkylcobalaminen, ein Gleichgewichtsprozess zwischen nukleophiler Addition und reduktiver Fragmentierung

von Albert Fischli und Peter Michael Müller

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

(14. XI. 79)

Cob(I)alamin as Catalyst. 6. Communication [1]. Formation and Fragmentation of Alkylcobalamins:
the Nucleophilic Addition - Reductive Fragmentation Equilibrium

Summary

Isolated olefines can be saturated using catalytic amounts of cob(I)alamin in aqueous acetic acid; as electron source an excess of zinc dust is added to the solution containing the homogeneous catalyst. During this overall hydrogenation of isolated double bonds intermediate alkylcobalamins are formed (compare *e.g.* Schemes 2, 4, 5, 7 and 12). Clear evidence is presented that the nucleophilic attack on the isolated double bond is carried out by cob(I)alamin and not by cob(II)alamin also present in the system (see Scheme 3b and 3c). As this catalytic saturation of olefins depends on the pH of the solution, characterized by a slow reaction at pH=7.0 compared to the same reduction in aqueous acetic acid (see Scheme 2, 2→4, and Scheme 3a), it is reasonable to accept the participation of an electrophilic attack by a proton during the generation of alkylcobalamins. - We use the term nucleophilic addition to describe the formation of alkylcobalamins from a proton, an olefin and cob(I)alamin (compare Schemes 4-7 and 12).

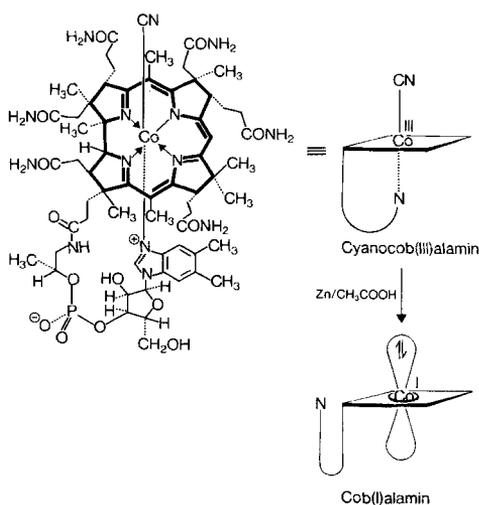
A special sequence of experiments showed the nucleophilic addition to be regioselective. Preferentially the higher substituted alkylcobalamin revealed to be produced. Therefore, the nucleophilic addition of cob(I)alamin follows the *Markownikoff* rule (compare chap. 4: formation and fragmentation of β -hydroxyalkylcobalamins).

Under the reaction conditions applied the intermediate alkylcobalamins can be present in base-on and base-off forms. They are known to exist as octahedral complexes and might also be stable to some extent as tetragonal-pyramidal species. In addition the base-off forms can partially be protonated at the dimethylbenzimidazole moiety in aqueous acetic acid (compare Scheme 12). From this equilibrium of intermediate alkylcobalamins three modes of decay disclosed to be possible: (i) The reductive fragmentation leading to an olefin, a proton, and cob(I)alamin is the formal *retro*-reaction of the nucleophilic addition (see Schemes 2, 4 and 6-12). This equilibrium of an associated alkylcobalamin and the corresponding dissociation products revealed to be a fast process compared to the re-

ductive cleavage of the Co,C-bond cited below (s. (iii)). (ii) As the second reaction pattern an oxidative fragmentation producing an olefin, a hydroxy anion (or water, respectively) and cob(III)alamin has been observed (see *Schemes 7, 8, 10* and *12*). (iii) The slow reductive cleavage of the Co,C-bond, initiated by addition of electrons (see [1a] [24]), was the third reaction path observed (see *Schemes 2, 4-8* and *10-12*). - The stereochemistry of the three transformations originating from the intermediate alkylcobalamins is unknown up to now. The antiperiplanar pattern of the fragmentation reactions presented in the *Schemes* has been chosen arbitrarily (see e.g. *Scheme 12*).

1. Einleitung. - Alkylcobalamine, gut bekannte organometallische Verbindungen, die auch in der Natur in Form von Methylcobalamin [2] [3] und Coenzym B₁₂ [4] vertreten sind, werden oft durch Angriff des stark nukleophilen [5] *d*⁸-Cob(I)alamins¹⁾ an elektrophilen C-Zentren hergestellt [5] [11-13]²⁾. Reaktionsmechanistisch sind Substitutionen³⁾ von Abgangsgruppen [12] [16-24], Elektronen-Transfer-Reaktionen [12] [25] [26], Anlagerungen an die Doppelbindung von Acrylsystemen [21] [27], Öffnung von Epoxiden, Äthylenimin und Tetrahydrofuran [21] [22] [28] [29] sowie Anlagerungen an isolierte Dreifachbindungen [21] mehrfach beschrieben. Wenig hingegen wurde über die Addition an isolierte Doppelbindungen veröffentlicht. Isolierte Olefine, wie Äthylen, Propylen⁴⁾, Cyclohexen und Norbornen, reagieren mit Cob(I)alamin in Eisessig zu den entsprechenden Alkylcobalaminen, deren Gegenwart UV-spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch nachgewiesen wurde [30].

Schema 1



1) Für die Strukturen von Cyanocob(III)alamin und Cob(I)alamin, vgl. *Schema 1*; Daten entsprechender Röntgenanalysen verschiedener *d*⁶-Komplexe [6-10].

2) Für die Herstellung entsprechender Alkylcobaloxime, vgl. [14] [15].

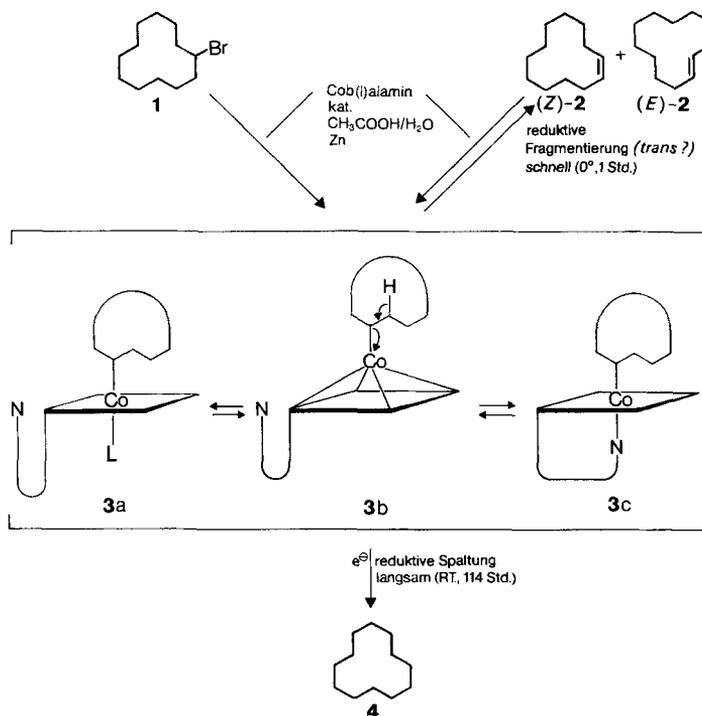
3) Zum Nachweis einer S_N2-Reaktion in einem bestimmten Fall, vgl. [16].

4) Dabei wird Isopropylcob(III)alamin und nicht Propylcob(III)alamin gebildet.

Der Zerfall von Alkylcobalaminen oder von entsprechenden Modellverbindungen mit Spaltung der Co,C-Bindung unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen wurde experimentell mehrfach untersucht [24] [27] [31-41]. Dabei wurde in bestimmten Fällen auch eine Fragmentierung zu den entsprechenden Olefinen beobachtet [24] [27]. Es stellte sich nun in einem ersten Takt die Frage nach dem Verhalten von katalytisch eingesetztem Cob(I)alamin⁵ im Problemkreis der Bildung und der Fragmentierung von funktionell nicht weiter substituierten Alkylcobalaminen.

Bromcyclo-dodecan (**1**; vgl. *Schema 2*) wurde mit katalytischem Cob(I)alamin in Eisessig/Wasser 4:1 während einer Stunde bei 0° behandelt: es resultierte ein Gemisch von 76,7% (*E/Z*)-**2**, 17% Cyclo-dodecan (**4**) und 5,5% Reaktant **1**. Ein entsprechender Blindversuch ohne Cobalamin unter sonst identischen Bedingungen liess den Reaktant unverändert⁶). Nach den oben angeführten Literaturzitate ist es vernünftig anzunehmen, dass intermediär ein sekundäres Alkylcobalamin entsteht, welches in drei auf der α -Seite verschiedenartig apical ligandierten For-

Schema 2



⁵) Als Elektronenlieferant fungiert ein 20facher Überschuss (bezüglich Substrat) an aktiviertem, metallischem Zink.

⁶) Ausbeute: 86,7%.

men **3a**, **3b** und **3c** vorliegen kann⁷⁾. Dabei ist es im vorliegenden Fall belanglos, ob das d^8 -«Supernukleophil» Cob(I)alamin, das in wässriger Essigsäure in stark überwiegendem Prozentsatz über ein unprotonisiertes Elektronenpaar am Co-Zentralatom verfügt⁸⁾, mit dem Reaktanten **2** gemäss einer S_N2 -Reaktion zum Alkylcobalamin **3a** \rightleftharpoons **3b** \rightleftharpoons **3c** reagiert, oder ob *via* Elektronentransfer aufs Bromid **1**, Austritt eines Bromid-Anions und Radikalrekombination mit Cob(II)alamin⁹⁾ das intermediäre Alkylcobalamin ausgebildet wird. Eventuell ausgehend von **3b** mit verringerter Elektronendichte¹⁰⁾ am zentralen Co-Atom kann formal das Alkylcobalamin zu einem Olefin, in unserem Falle zum Olefingemisch (*E*)- und (*Z*)-**2**, einem Proton und Cob(I)alamin fragmentiert werden. Diese reduktive Fragmentierung¹¹⁾ eines Alkylcobalamins, die in *Schema 2* arbiträr als antiperiplanare Eliminierung skizziert ist, liefert eine Erklärung für die formale Dehydrobromierung von Bromcyclododecan (**1**) durch Cob(I)alamin unter den wässrig-essigsäuren Bedingungen.

Nach längerer Reaktionsdauer resultierte aus Bromcyclododecan (**1**) (93 Std., RT.) oder dem Cyclododecengemisch (*E/Z*)-**2**)¹²⁾ (1. Versuch: 114 Std., RT.; 2. Versuch: 6 Std., RT.) Cyclododecan (**4**) in einer Ausbeute von 81–83% (bzgl. **2**), bzw. 92% (bzgl. **1**). Ein Blindversuch mit (*E/Z*)-**2** ohne Cobalamin unter sonst identischen Bedingungen lieferte wieder den Reaktanten **2**, ohne dass eine Reduktion zu **4** nachgewiesen werden konnte. Es scheint also, dass Bromcyclododecan (**1**) in einer schnelleren vorgelagerten Reaktion zum Cyclododecengemisch **2** dehydrobromiert wird, welches seinerseits wiederum durch Cob(I)alamin unter den wässrig-essigsäuren Bedingungen angegriffen wird. Es ist vernünftig anzunehmen, dass dieser Angriff wiederum zum Gleichgewichtsgemisch der verschiedenen Alkylcobalamine **3a** \rightleftharpoons **3b** \rightleftharpoons **3c** führt. Ausgehend von diesem Zwischenprodukt kann nun die schon früher beschriebene reduktive Spaltung der Co,C-Bindung¹³⁾, die sich in dieser Versuchsreihe im Vergleich mit der oben genannten reduktiven Fragmentierung als langsame Transformation erweist, zum gesättigten Kohlenwasserstoff **4** führen. Da offenbar isolierte Olefine vom verwendeten katalytischen System in wässrig-essigsäurem Milieu angegriffen werden, stellt sich unter anderem einerseits die Frage nach der pH-Abhängigkeit dieser katalytischen Reduktion und andererseits nach der Oxydationsstufe der angreifenden Cobalamin-Spezies.

7) Die Lage des Gleichgewichts zwischen bestimmten Alkylcobalaminen mit verschiedenartigen Liganden auf der α -Seite ist für gewisse Alkylsubstituenten bekannt [21] [31] [42–44]. Die Existenz von tetragonal-pyramidalen Alkylcobalt-Komplexen mit apicalem Alkyligand wurde durch Röntgenanalyse bewiesen [45] [46]. Im Falle der Alkylcobalamine wurde das Vorhandensein entsprechender pentakoordinierter Komplexe postuliert [20] [47].

8) Der pK_A von Hydridocobalamin liegt bei 1 [48] [50].

9) Vgl. auch - *mutatis mutandis* - die mechanistische Analogie zu den von Kornblum untersuchten Elektronen-Transfer-Reaktionen. Neueste Mitteilungen, *cf.* [51–53].

10) Da die tetragonal-pyramidale Konfiguration **3b** keinen zweiten apicalen Liganden besitzt, weist sie im Vergleich zu **3a** und **3c** die kleinste Elektronendichte am Co-Atom auf. Elektronisch betrachtet wäre sie der beste Ausgangspunkt für eine Eliminierung von Cob(I)alamin.

11) Da das d^8 -Cob(I)alamin als Abgangsgruppe fungiert, bezeichnen wir diesen Fragmentierungsmodus von Alkylcobalaminen als reduktiv. Im Gegensatz dazu steht die oxydative Fragmentierung, bei welcher Cob(III)alamin eliminiert wird, und über welche weiter unten berichtet wird.

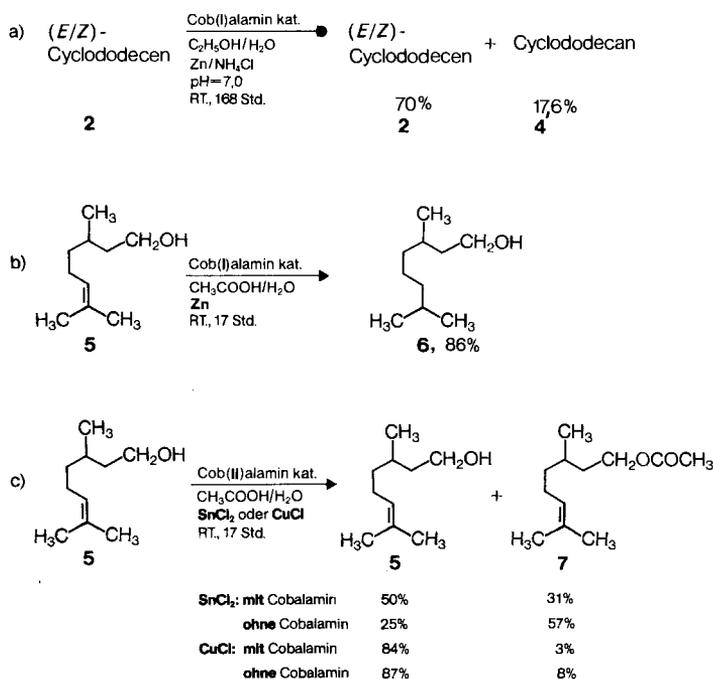
12) Käuflich bei Fluka AG, CH-9470 Buchs.

13) Vgl. [1a] [1c].

2. pH-Abhängigkeit der katalytischen Reduktion isolierter Olefine. - Das Cyclo-dodecengemisch (*E/Z*)-**2** (vgl. *Schema 3*) wurde mit katalytischen Mengen Cob(I)-alamin in wässrig-äthanolischer Lösung bei pH = 7,0¹⁴) und RT. während 168 Std. behandelt. Nach der Aufarbeitung wurde zu 70% das Reaktantengemisch **2**¹⁵) und zu 17,6% Cyclododecan (**4**) isoliert. Es zeigt sich also, dass eine Erhöhung der Protonenkonzentration die Absättigung isolierter Doppelbindungen durch katalytisches Cob(I)alamin beschleunigt. In gewisser Analogie zu diesem Befund steht die früher veröffentlichte Beobachtung¹⁶) der Reduktion von α,β -ungesättigten Nitrilen, die durch katalytisches Cob(I)alamin in wässriger Essigsäure bis zum gesättigten Aldehyd reduziert wurden. Bei pH = 7,0 und in Gegenwart von Ammoniumchlorid hingegen blieb die cob(I)alamin-katalysierte Reduktion auf der Stufe des gesättigten Nitrils stehen.

3. Fungiert Cob(I)- oder Cob(II)alamin als angreifendes Agens? - In der überwiegenden Anzahl der *in vitro* durch Cob(I)alamin katalysierten Reduktionen¹⁷) kommt verd. Essigsäure zur Anwendung, wobei die Herstellung von Cob(I)alamin in wässriger Essigsäure oder in Eisessig mit Zink als Elektronendonator schon

Schema 3



¹⁴) Metallisches Zink als Elektronendonator, gepuffert mit NaHCO₃, in Gegenwart von NH₄Cl. Zur Herstellung von Cob(I)alamin mit Zn/NH₄Cl, vgl. [54].

¹⁵) Unverändertes (*E/Z*)-Verhältnis.

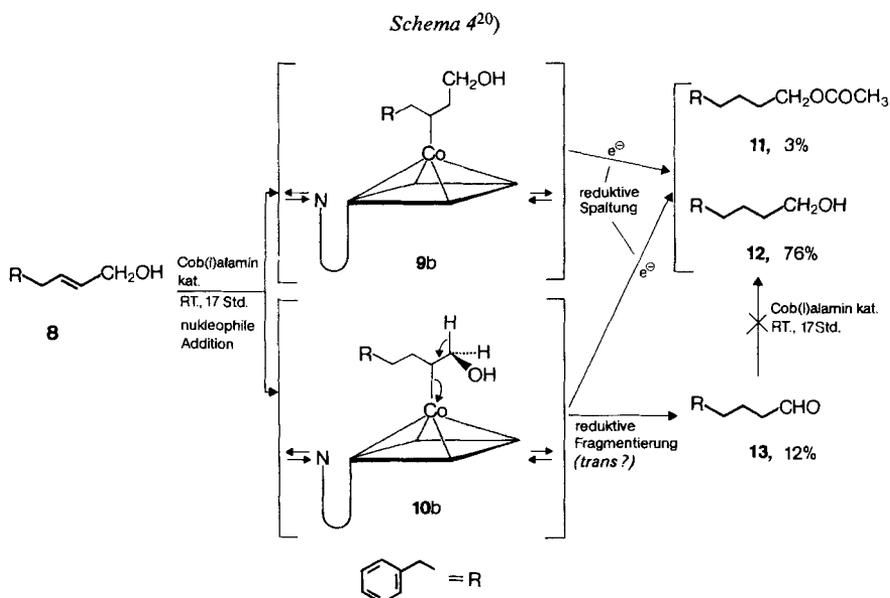
¹⁶) Vgl. [1a].

¹⁷) Vgl. [1a-1c].

seit längerer Zeit bekannt ist [55]. Ebenfalls bekannt ist die thermodynamische und kinetische Instabilität von Cob(I)alamin in saurer Lösung: der d^8 -Kobaltkomplex setzt unter Oxydation zu Cob(II)alamin Wasserstoff aus dem sauren Milieu frei [56-60]. Damit sind in der zur Anwendung gelangenden Katalysatorlösung in Gegenwart eines Zink-Überschusses Cob(I)- und Cob(II)alamin vorhanden, die beide formal als angreifendes Agens in Frage kommen. Um klar zu beweisen, ob der d^7 - oder der d^8 -Kobaltkomplex bei der Absättigung von Olefinen beteiligt ist, wurde eine Versuchsreihe mit *rac*-Citronellol (**5**) als Reaktant durchgeführt (vgl. *Schema 3*). Citronellol (**5**) wurde einerseits wie üblich mit überschüssigem Zink und katalytischen Cobalamin-Mengen bei RT. reduziert (*Schema 3b*); nach 17 Std. Reaktionsdauer wurde in 86% Ausbeute Dihydrocitronellol (**6**) isoliert. Daneben konnten keine weiteren Produkte nachgewiesen werden. Ein entsprechender Blindversuch ohne Cobalamin führte nach Chromatographie in 90% Ausbeute zum Reaktanten **5**; das gesättigte Produkt **6** liess sich nicht nachweisen. Beim Einsatz von überschüssigem Zinn(II)chlorid¹⁸) als Elektronenquelle wurde nach 17 Std. Reaktionsdauer bei RT. in 50% Ausbeute der Reaktant **5** und in 31% acetyliertes Citronellol **7** isoliert; abgesättigte Produkte wurden nicht nachgewiesen. Ein entsprechender Blindversuch ohne Cobalamin mit dem gleichen Überschuss an Zinn(II)chlorid ergab dagegen 25% Reaktant **5** und 57% acetyliertes Produkt **7**. Mit Cu(I)chlorid wurden nach 17 Std. bei RT. und in Anwesenheit von Cobalamin 84% Reaktant **5** und 3% acetyliertes Citronellol **7** isoliert; gesättigte Produkte wurden keine nachgewiesen. Der Blindversuch führte zu einer ähnlichen Produktverteilung (87% **5** und 8% **7**) wie im cobalamin-katalysierten Experiment. Aus dieser Versuchsreihe geht hervor, dass isolierte Doppelbindungen in wässriger Essigsäure nur durch Cob(I)alamin und nicht durch Cob(II)alamin angegriffen werden. Da, wie oben gezeigt, der Angriff von Cob(I)alamin durch eine Erhöhung der Protonenkonzentration deutlich beschleunigt wird und beim pH von wässriger Essigsäure das Cobalamin in der am Kobalt nicht protonisierten d^8 -Konfiguration vorliegt, erscheint es vernünftig anzunehmen, dass die abzusättigende Doppelbindung einerseits elektrophil durch ein Proton und andererseits nukleophil durch Cob(I)alamin angegriffen wird. Neben dem Wunsch, durch weitere Beispiele diese katalytische Reduktion zu untersuchen, stellt sich die Frage nach der Regio- und Stereoselektivität des primären Angriffs an der Doppelbindung.

4. Bildung und Fragmentierung von β -Hydroxyalkylcobalaminen. - (*E*)-5-Phenyl-2-penten-1-ol (**8**) wurde mit katalytischem Cob(I)alamin während 17 Std. bei RT. behandelt. Nach der Aufarbeitung und einer chromatographischen Auftrennung des Rohgemisches wurde das acetylierte gesättigte Produkt **11** (3%), der gesättigte Alkohol **12** (76%) und der gesättigte Aldehyd **13** (12%) isoliert (vgl. *Schema 4*). Gemäss den weiter oben angeführten Daten kann davon ausgegangen werden, dass isolierte Olefine unter den Reaktionsbedingungen durch Cob(I)alamin unter Ausbildung entsprechender Alkylcobalamine angegriffen werden. Das Ausgangsprodukt **8** kann demzufolge formal in zwei isomere Alkylcobalamine **9b** bzw. **10b**

¹⁸) Aus der Vielzahl der Reduktionsmittel, welche Cob(III)alamin auf die Cob(II)alamin-Stufe zu reduzieren vermögen [15] [57] [58] [61-70], wurden SnCl₂ [57] und CuCl [65] [66] für diese Versuchsreihe herangezogen.



übergeführt werden. Man kann annehmen, dass sich beide in *Schema 4* dargestellten tetragonal-pyramidalen Alkylcobalamine **9b** und **10b**¹⁹⁾ im Gleichgewicht mit den nicht wiedergegebenen Co-Komplexen **9a** und **9c** bzw. **10a** und **10c** befinden²⁰⁾.

Den Vorgang, der ausgehend von Olefinen zu Alkylcobalaminen führt, bezeichnen wir als nukleophile Addition, da sich das Nukleophil und ein Proton an ein Olefin anlagern. Die Co,C-Bindung der Intermediärprodukte **9a** \rightleftharpoons **9b** \rightleftharpoons **9c** bzw. **10a** \rightleftharpoons **10b** \rightleftharpoons **10c** kann nun reaktiv gespalten²¹⁾ werden, was zur Ausbildung der gesättigten Produkte **11**²²⁾ und **12** führt.

Interessanterweise wurde aber auch der gesättigte Aldehyd **13** in 12% Ausbeute isoliert, wobei in einem Kontrollexperiment die Stabilität dieses Aldehyds gegenüber katalytischem Cob(I)alamin und einem entsprechenden Zink-Überschuss nachgewiesen wurde. Der Alkohol **12** kann also nicht über eine zusätzliche Reduktion des Aldehyds **13** gebildet worden sein, sondern muss, wie oben erwähnt, direkt aus den intermediären Alkylcobalaminen entstehen. Auch der Aldehyd **13** sollte sich vernünftigerweise aus einem der beiden Alkylcobalamin-Gemische **9a** \rightleftharpoons **9b** \rightleftharpoons **9c** bzw. **10a** \rightleftharpoons **10b** \rightleftharpoons **10c** bilden. Durch eine reductive Fragmentierung²³⁾ von **10a**

¹⁹⁾ Die Auswahl des tetragonal-pyramidal konfigurierten Alkylcobalamins ist arbiträr.

²⁰⁾ Die Bezeichnungen **a**, **b** und **c** haben hier und im folgenden die gleiche Bedeutung wie im *Schema 2*. Überall, wo die Formel **b** gezeichnet ist, sind die Formeln **a** und **c**, die mit **b** im Gleichgewicht stehen, hinzuzufügen; dies wird in den *Schemata* durch die seitlichen Doppelpfeile angedeutet.

²¹⁾ Vgl. beispielsweise [1a] und *Schema 2*.

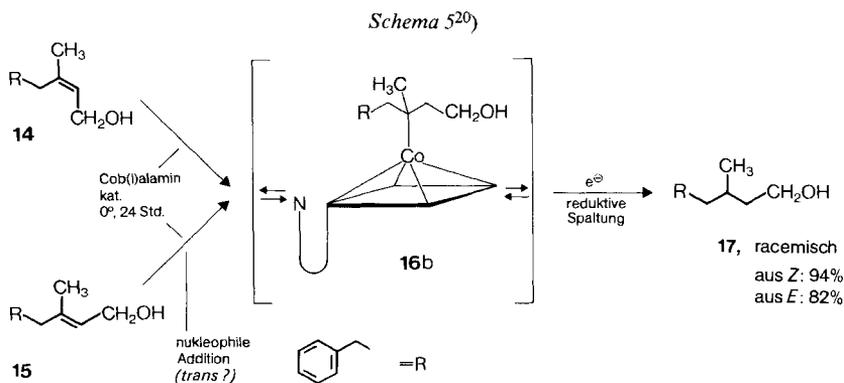
²²⁾ Es ist nicht erstaunlich, dass beim Arbeiten in Gegenwart von Essigsäure in Spuren Acetylierungsprodukte entstehen.

²³⁾ Vgl. *Schema 2*: **1** \rightarrow **2**. Die Stereochemie des in Formel **10b** angegebenen Fragmentierungsmodus ist unbekannt.

$\rightleftharpoons 10b \rightleftharpoons 10c$ wäre formal ein Enol zugänglich, das sich unter den Reaktionsbedingungen zu **13** tautomerisieren würde. Aus dem isomeren Alkylcobalamingleichgewicht $9a \rightleftharpoons 9b \rightleftharpoons 9c$ lässt sich kein vergleichbarer Zerfall formulieren, der die Bildung des Aldehyds **13** erklären könnte. Ob dieser Bildungsweg des Aldehyds eine realistische Grundlage besitzt oder nicht, würde sich untersuchen lassen, falls eine einheitliche Ausbildung eines β -Hydroxyalkylcobalamins realisiert werden könnte. Da die dazu notwendigen, allylischen Alkohole nukleophil durch Cob(I)-alamin an der Doppelbindung angegriffen werden, besteht eine gewisse Chance, durch entsprechende Alkylierung der Doppelbindung zu einem eventuell regio-selektiven, nach der *Markownikoffschen* Regel ablaufenden Angriffs des d^8 -Super-nukleophils zu kommen²⁴).

Es wurden deshalb die beiden isomeren allylischen Alkohole **14** und **15** (vgl. *Schema 5*) hergestellt²⁵) und der cob(I)alamin-katalysierten Reduktion unterworfen. Aus beiden Versuchen resultierte der racemische, gesättigte Alkohol **17**, der nach Chromatographie in 94% (bzgl. **14**) bzw. 82% (bzgl. **15**) isoliert wurde. Der entsprechende gesättigte Aldehyd²⁶), der auf unabhängigem Wege hergestellt wurde, konnte im Rohprodukt nicht nachgewiesen werden. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass nach der nukleophilen Addition intermediär hauptsächlich das γ -Hydroxyalkyl-cobalamin-Gleichgewicht $16a \rightleftharpoons 16b \rightleftharpoons 16c$ ²⁰) ausgebildet wird, welches nach reduktiver Spaltung der Co, C-Bindung zum gesättigten Alkohol **17** führt.

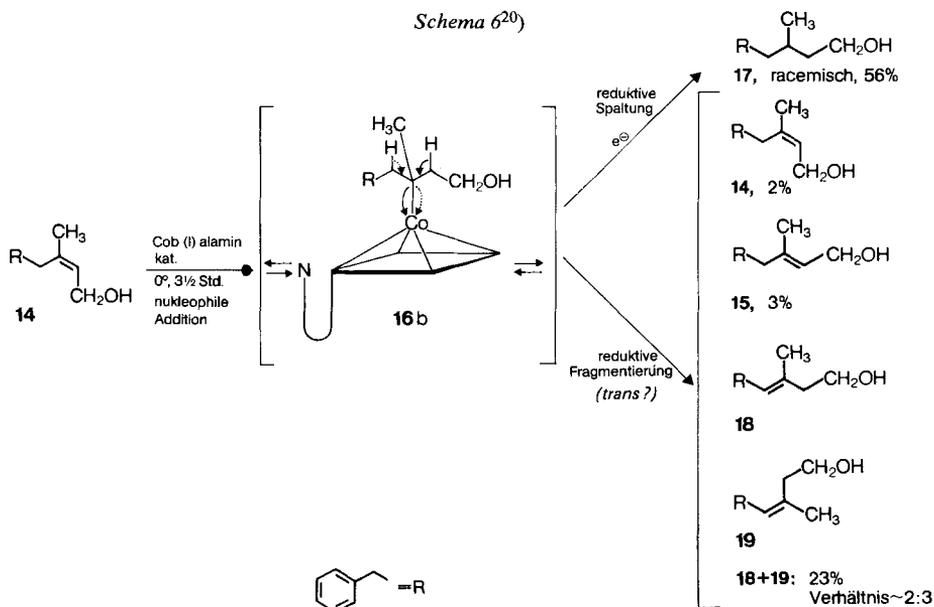
Ein starker Hinweis auf die Richtigkeit dieser Annahme und eine mögliche Erklärung für die racemische Natur des Alkohols **17** lieferte das in *Schema 6* gezeigte Experiment. Ausgehend von (*Z*)-konfiguriertem, allylischem Alkohol **14** wurde eine cob(I)alamin-katalysierte Reduktion bei tiefer Temperatur ungefähr nach halbem Umsatz abgebrochen. Nach der üblichen Aufarbeitung und einer



²⁴) Wie später gezeigt wird, ist die Ausbildung des Aldehyds **13** tatsächlich auf eine reduktive Fragmentierung des β -Hydroxyalkylcobalamins $10b \rightleftharpoons 10b \rightleftharpoons 10c$ zurückzuführen. Damit entsteht formal eine Analogie zu andern Transformationen, die eine Isomerisierung von allylischen Alkoholen zu den entsprechenden Carboxyderivaten gestatten; vgl. [71-81]. Eine formal teilweise parallele Isomerisierung *via* Übergangsmetalle ist in der Literatur dokumentiert [82].

²⁵) Herstellung und analytische Daten der Alkohole **14** und **15**, vgl. [1e].

²⁶) Racemisches 3-Methyl-5-phenylpentanal.



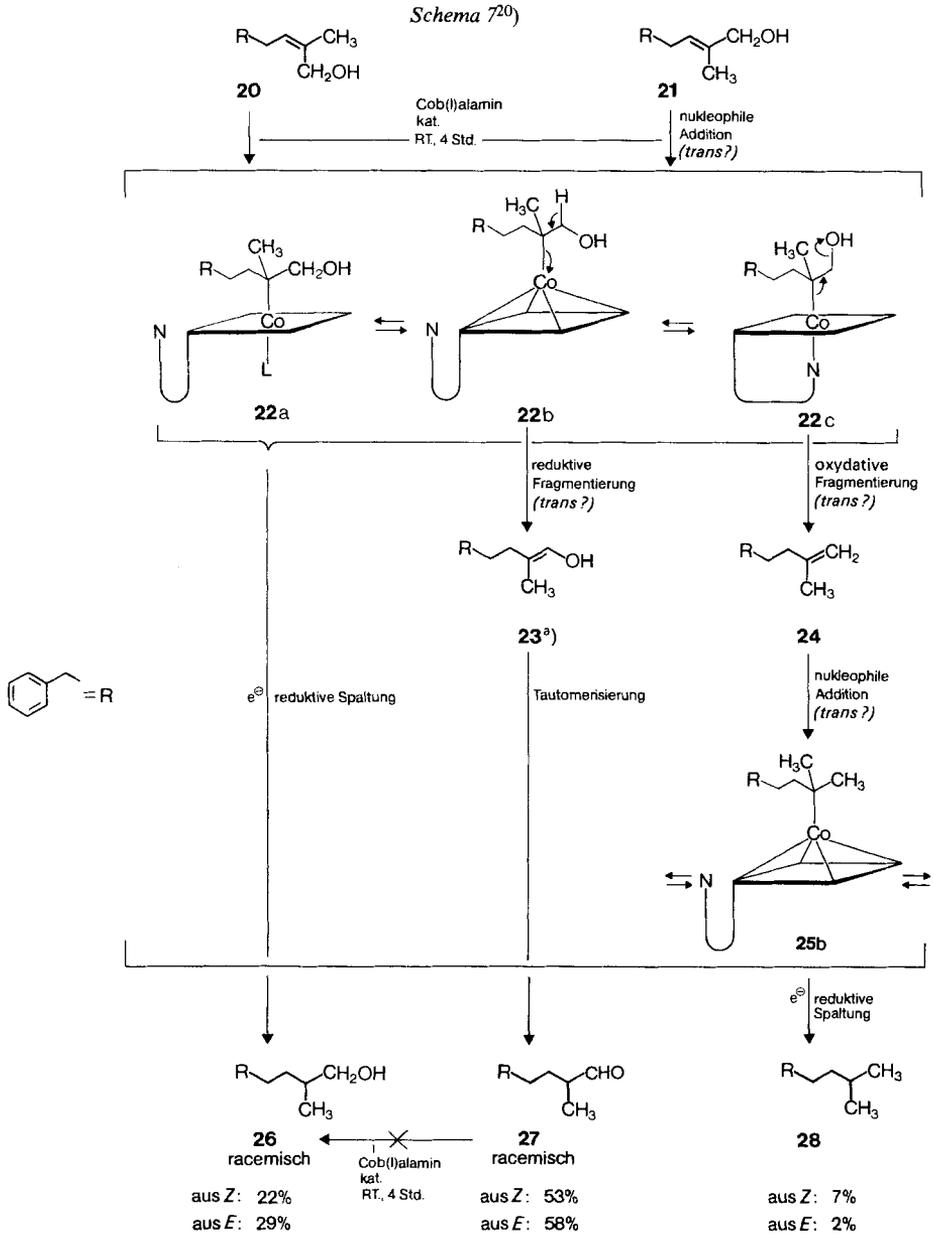
chromatographischen Auftrennung des Rohprodukts wurden 56% racemischer, gesättigter Alkohol 17, 2% Reaktant 14, 3% isomerer, allylischer (*E*)-Alkohol 15 und 23% eines Gemisches der beiden homoallylischen Alkohole 18 und 19²⁷⁾ isoliert. Der Ausgangsalcohol 14 wird demzufolge durch eine schnelle vorgelagerte Reaktion isomerisiert, an welche sich die etwas langsamere Reduktion anschließt. Unter solchen Bedingungen ist verständlich, dass ein racemisches Reduktionsprodukt anfällt. Die isomerisierten, allylischen und homoallylischen Alkohole deuten aber klar auf ein intermediäres γ -Hydroxyalkylcobalamin-Gleichgewicht $16a \rightleftharpoons 16b \rightleftharpoons 16c$ hin, aus welchem die Bildung aller beobachteten Isomerisierungsprodukte durch reduktive Fragmentierung erklärbar ist. Die Gegenwart des fünften formal möglichen Fragmentierungsproduktes²⁸⁾ konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Doppelbindungsisomerisierung durch Übergangsmetallkomplexe ist gut dokumentiert; dabei stehen im Vordergrund Metallhydrid-Additions- und Eliminierungsmechanismen [83–87] wie auch Transformationswege, die einem auch stereochemisch untersuchten [88–91] Allylmetallhydridmechanismus [92–94] folgen. Die nukleophile Addition von Cob(I)alamin an Olefine und die reduktive Fragmentierung²⁹⁾ von Alkylcobalaminen zeigen gewisse Parallelen zu den Metallhydrid-Additions- und Eliminierungsreaktionen.

27) Verhältnis 18/19 ca. 2:3.

28) D.h. 3-Methyliden-5-phenyl-1-pentanol. Die reduktive Fragmentierung ausgehend von $16a \rightleftharpoons 16b \rightleftharpoons 16c$ ist in Schema 6 arbiträr als *trans*-Eliminierung angegeben.

29) Wir grenzen damit deutlich die beobachteten Reaktionen von den in der Organoübergangsmetallchemie gut bekannten, aber nicht identischen Reaktionen der oxydativen Addition und reduktiven Eliminierung ab [95–97]. Für einen mechanistischen Vorschlag zur Erklärung der corrinoid-abhängigen enzymatischen Umlagerungen auf der Basis oxydative Addition – reduktive Eliminierung, vgl. [98].

Mit dem Ziel, bevorzugt ein β -Hydroxyalkylcobalamin-Zwischenprodukt zu erhalten, wurden die beiden allylischen Alkohole **20** und **21** hergestellt und einer cob(I)alamin-katalysierten Reduktion unterworfen (vgl. *Schema 7*). Dabei wurden nach chromatographischer Trennung 22% (bzgl. **20**) bzw. 29% (bzgl. **21**)



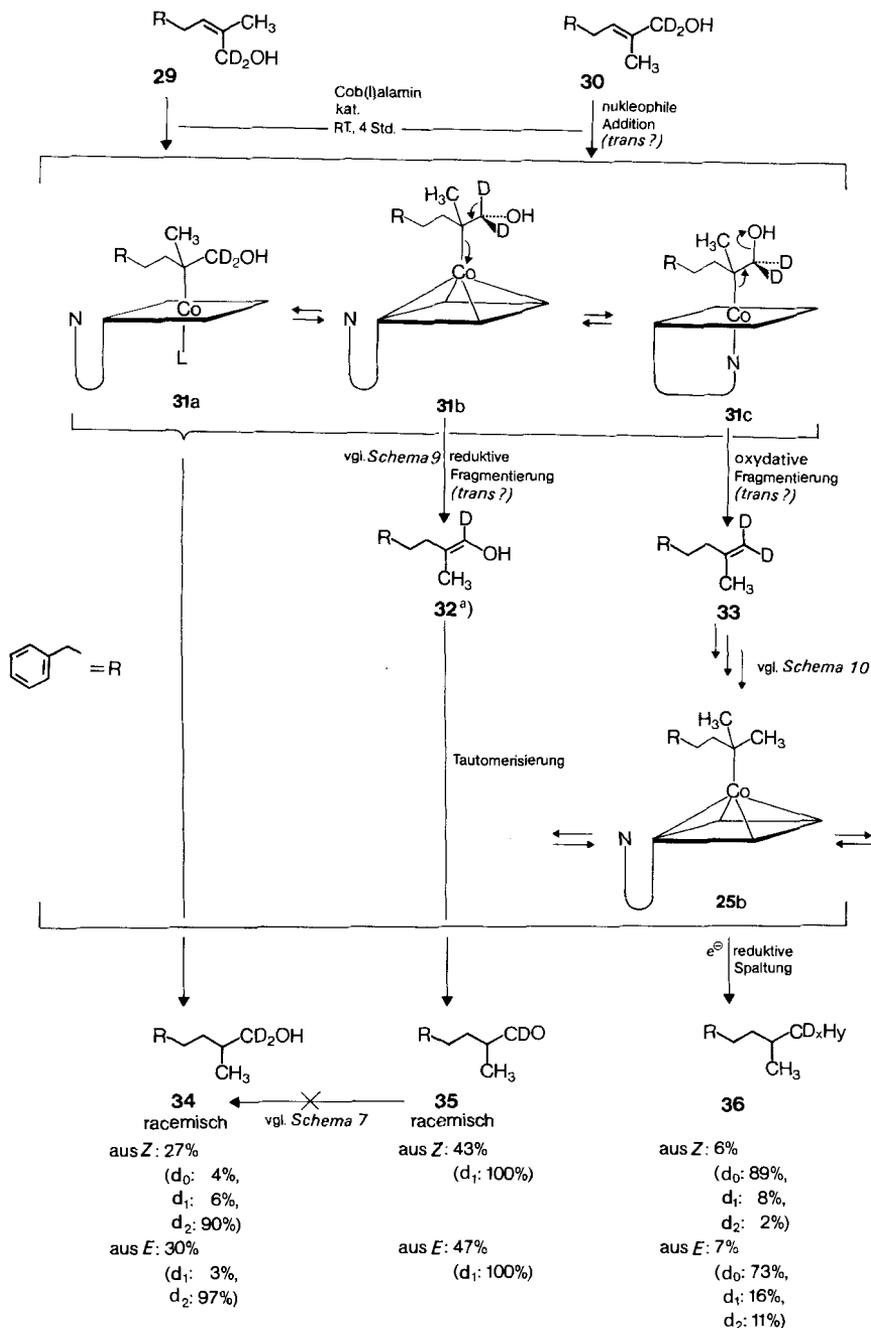
racemischer gesättigter Alkohol **26**, 53% (bzgl. **20**) bzw. 58% (bzgl. **21**) racemischer Aldehyd **27** und 7% (bzgl. **20**) bzw. 2% (bzgl. **21**) Kohlenwasserstoff **28** isoliert. Das Hauptprodukt der Reaktion war in beiden Fällen der gesättigte, nach formeller Isomerisierung erhältliche Aldehyd **27**. Es ist nun naheliegend anzunehmen, dass dieser Aldehyd über das formal nach der *Markownikoff*-schen Regel entstandene β -Hydroxyalkylcobalamin-Gleichgewicht $22a \rightleftharpoons 22b \rightleftharpoons 22c$ und über eine anschliessende reduktive Fragmentierung und Tautomerisierung entstanden ist. Eine Ausbildung des Aldehyds aus einem in *Schema 7* nicht gezeigten γ -Hydroxyalkylcobalamin-Gemisch lässt sich schwerlich formulieren und ist nicht in vergleichbarem Masse auf Parallelen in der Literatur abstützbar. Wie weiter oben schon gezeigt, kann angenommen werden, dass bei der in *Schema 5* gezeigten Umwandlung **14** (bzw. **15**) \rightarrow **17** in stark überwiegendem Ausmasse das γ -Hydroxyalkylcobalamin-Gleichgewicht $16a \rightleftharpoons 16b \rightleftharpoons 16c$ ²⁰) ausgebildet wird. Entsprechende β -Hydroxyalkylcobalamine sind dort offenbar nicht entstanden, da sie zum auch in Spuren nicht nachweisbaren 3-Methyl-5-phenylpentanal hätten führen müssen. Es lässt sich deshalb für **14** (bzw. **15**) \rightarrow **17** aussagen, dass das «supernukleophile» Cob(I)alamin die dreifachsubstituierte Doppelbindung in stark überwiegendem Masse unter Ausbildung eines tertiären³⁰) Alkylcobalamins angegriffen hat. Demzufolge ist es auch für die Umsetzung **20** (bzw. **21**) \rightarrow **26**, **27** und **28** naheliegend, die Bildung eines tertiären Alkylcobalamins vom Typ $22a \rightleftharpoons 22b \rightleftharpoons 22c$ ²⁰) als Zwischenprodukt anzunehmen. Daraus lässt sich durch reduktive Spaltung der Co, C-Bindung die Entstehung des gesättigten Alkohols **26** erklären, da der Aldehyd **27** gemäss Kontrollexperiment unter den hier angewandten Bedingungen stabil ist. Zusätzlich liess sich aber in beiden in *Schema 7* gezeigten Experimenten der Kohlenwasserstoff **28** in kleiner Ausbeute nachweisen. Wiederum ausgehend vom intermediären β -Hydroxyalkylcobalamin-Gleichgewicht $22a \rightleftharpoons 22b \rightleftharpoons 22c$ ²⁰) lässt sich, eventuell über das Alkylcobalamin **22c** mit ankoordinierter Dimethylbenzimidazol-Seitenkette und deshalb erhöhter Elektronendichte auf dem Co-Atom, durch eine oxydative Fragmentierung die Entstehung des Olefins **24** unter Abspaltung von Hydroxyl-anion (bzw. Wasser) und von Cob(III)-alamin erklären³¹). Das Olefin **24** kann sich anschliessend unter Einwirkung des vorhandenen Cob(I)alamins zum neuen tertiären Alkylcobalamin-Gemisch $25a \rightleftharpoons 25b \rightleftharpoons 25c$ ²⁰) umsetzen. Reduktive Spaltung der Co, C-Bindung ergäbe schlussendlich **28**.

Um diese mechanistischen Zusammenhänge besser zu erhellen, wurden die beiden dideuterierten allylischen Alkohole **29** und **30** hergestellt und der Transformation mit katalytischem Cob(I)alamin unterworfen (vgl. *Schema 8*). Nach chromatographischer Trennung der Produkte wurden 27% (bzgl. **29**) bzw. 30% (bzgl. **30**) racemischer, überwiegend dideuterierter³²) Alkohol **34**, 43% (bzgl. **29**) bzw. 47% (bzgl. **30**) racemischer Monodeuterio-aldehyd **35**³²) und 6% (bzgl. **29**) bzw. 7% (bzgl. **30**) hauptsächlich deuteriumfreier³²) Kohlenwasserstoff **36** isoliert. Intermediär bildet sich wieder nach der *Markownikoff*schen

³⁰) Also formal nach der *Markownikoff*schen Regel.

³¹) Die in *Schema 7* wiedergegebene antiperiplanare Fragmentierungsweise ist arbiträr.

³²) Für die genaue Deuteriumverteilung vgl. *Schema 8* und exper. Teil.

Schema 8²⁰⁾

a) Es entsteht ein (E/Z)-Gemisch.

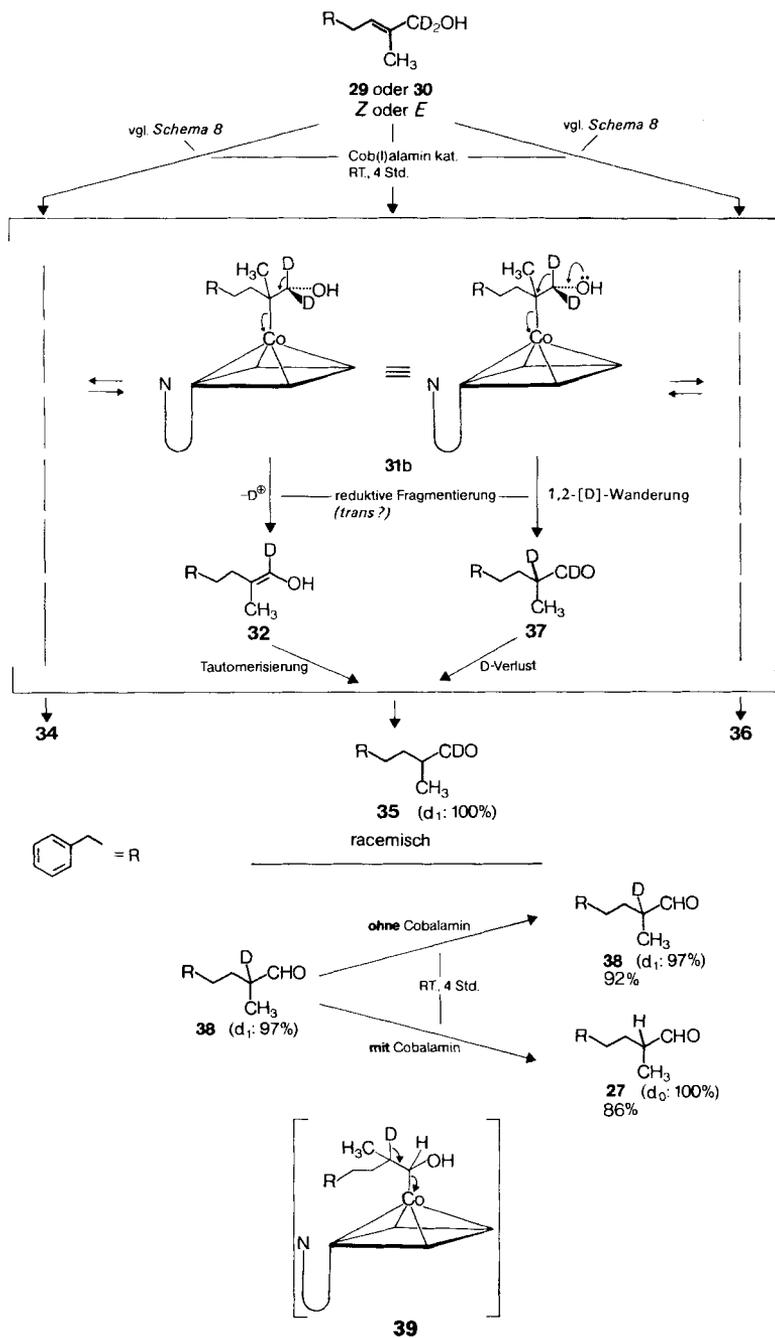
Regel das tertiäre β -Hydroxyalkylcobalamin-Gemisch $31a \rightleftharpoons 31b \rightleftharpoons 31c^{20}$, aus welchem durch reduktive Spaltung der Co, C-Bindung der dideuterierte Alkohol **34** gebildet wird, was im Einklang mit den experimentellen Daten³²⁾ steht. Insbesondere wird ein zum Kontrollexperiment, das die Stabilität des Aldehyds **35** unter den Reaktionsbedingungen gezeigt hatte, zusätzlicher Beweis geliefert, dass der Alkohol **34** nicht auf dem Umweg $31b \rightarrow 32 \rightarrow 35 \rightarrow 34$ entstanden ist.

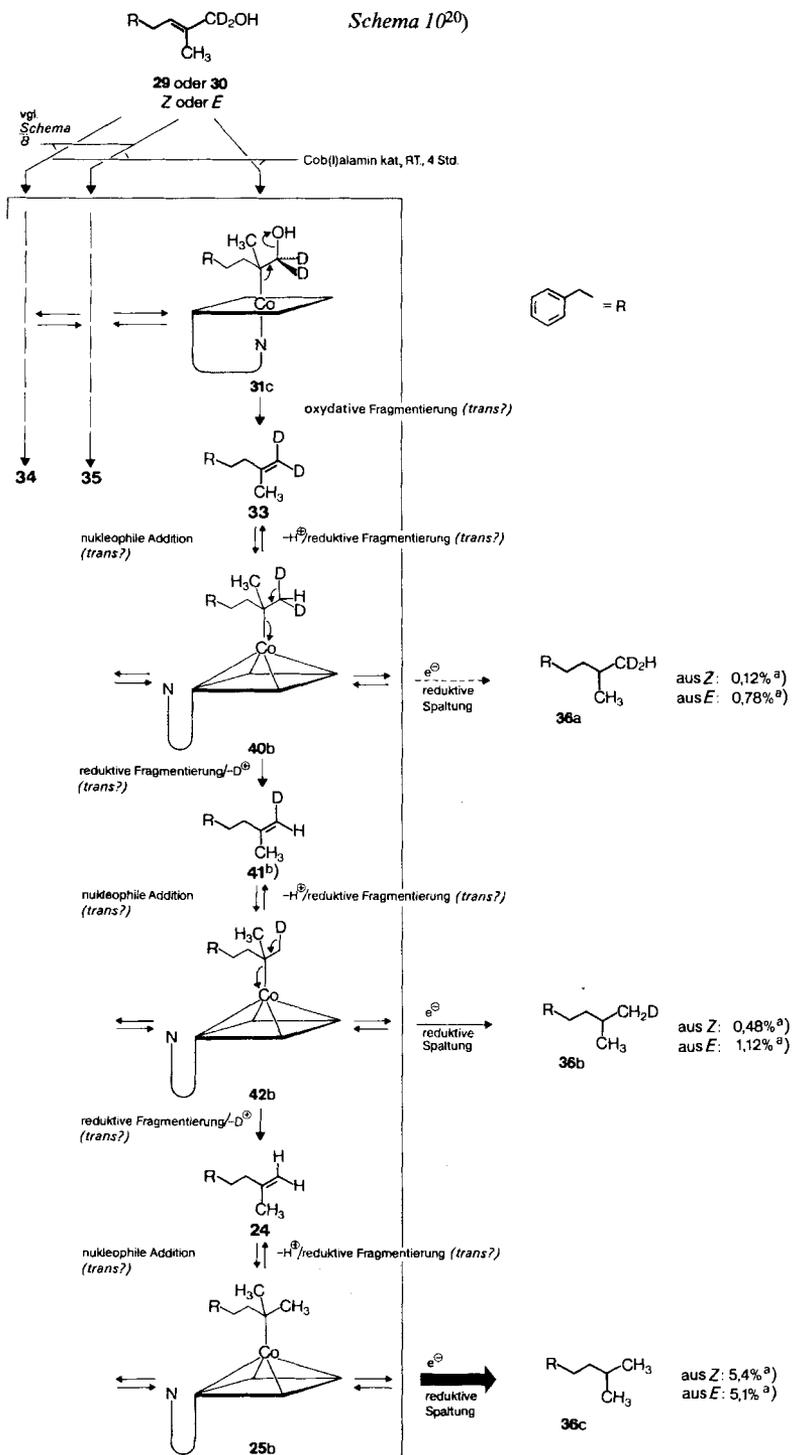
Der monodeuterierte Aldehyd **35** kann seinerseits formal auf zwei verschiedenen Wegen gebildet worden sein (vgl. *Schema 9*). Erstens ist denkbar, dass durch eine reduktive Fragmentierung ausgehend von $31a \rightleftharpoons 31b \rightleftharpoons 31c$ unter Abspaltung von Cob(I)alamin und eines Deuterons das monodeuterierte Enol 32^{33} entsteht, welches sich zum racemischen Aldehyd **35** tautomerisiert. Zweitens würde eine 1,2-[D]-Wanderung den dideuterierten Aldehyd **37** liefern, der dann seinerseits das D-Atom an C(2) verlieren könnte. Eine Aussage bezüglich der beiden Bildungswege von **35** liesse sich unter Umständen durch die Untersuchung des Auswaschens von D-C(2) unter den Reaktionsbedingungen machen. Es wurde deshalb der monodeuterierte Aldehyd **38** (vgl. *Schema 9*) hergestellt und den gleichen Reaktionsbedingungen mit und ohne Cobalamin unterworfen. Wie zu erwarten, wurde in Abwesenheit von katalytischem Cobalamin kein Deuteriumverlust beobachtet. Interessanterweise liess sich jedoch in Anwesenheit von Cob(I)alamin das D-Atom vollständig auswaschen. Cob(I)alamin muss also bei der Entfernung der Deuteriummarkierung beteiligt sein. Dabei ist es naheliegend, die Bildung von α -Hydroxyalkylcobalaminen 39^{20} zu diskutieren, die durch nukleophilen Angriff von Cob(I)alamin am Carbonyldipol des Aldehyds **38** entstehen können. Reduktive Fragmentierung in **39** müsste dann zum entsprechenden Enol und damit zum Deuteriumverlust führen. Somit ergibt sich aber auch, dass die experimentellen Daten eine Auswahl zwischen den beiden oben genannten Bildungsweisen des Aldehyds **35** nicht zulassen.

Der Umsatz der dideuterierten, allylischen Alkohole **29** und **30** mit katalytischem Cob(I)alamin führte aber neben dem dideuterierten Alkohol **34** und dem Monodeuterio-aldehyd **35** auch zum mehrheitlichen deuteriumfreien Kohlenwasserstoff **36**, dessen Entstehungsweise noch einer Erklärung bedarf (vgl. *Schema 10*). Es kann davon ausgegangen werden, dass über das β -Hydroxyalkylcobalamin-Gemisch $31a \rightleftharpoons 31b \rightleftharpoons 31c$, eventuell *via* **31c** mit elektronenreichem Zentralatom, einer oxydativen Fragmentierung gemäss³⁴⁾ das dideuterierte Olefin **33** entsteht. Olefine, die, wie mehrfach gezeigt, unter den Reaktionsbedingungen instabil sind, werden durch nukleophilen Angriff von Cob(I)alamin zu neuen Alkylcobalaminen umgesetzt. Im Falle des Olefins **33** führt eine derartige nukleophile Addition zum Alkylcobalamin-Gemisch $40a \rightleftharpoons 40b \rightleftharpoons 40c^{20}$. Einerseits kann nun eine reduktive Fragmentierung unter Abspaltung eines Protons wieder zu **33** zurückführen, andererseits bildet sich nach reduktiver Fragmentierung mit Abspaltung eines Deuterons, also dem Isotopeneffekt entgegengesetzt, das neue Monodeuterio-Olefin **41**, und drittens führt eine reduktive Spaltung der Co, C-Bindung

³³⁾ (E)- und (Z)-Form.

³⁴⁾ Dabei bildet sich in der durch die Pfeile angegebenen Weise Cob(III)alamin, das Olefin **33** und ein Hydroxyl-anion (bzw. Wasser). Der stereochemische Verlauf dieser Fragmentierung ist unbekannt. In *Schema 10* wurde arbiträr ein antiperiplanarer Fragmentierungsmodus gewählt.

Schema 9²⁰⁾



^{a)} Berechnete Ausbeute.

^{b)} Es entsteht ein (E/Z)-Gemisch.

zum dideutierten Kohlenwasserstoff **36a**, der in den hier diskutierten Experimenten nur spurenweise (0,12% bzgl. **29**; 0,78% bzgl. **30**) ausgebildet wurde. Gemäss den experimentellen Daten folgte die Reaktion also hauptsächlich, dem Isotopeneffekt entgegengesetzt, dem Weg $40a \rightleftharpoons 40b \rightleftharpoons 40c \rightarrow 41$. Das monodeutierte Olefin **41** seinerseits kann nun wieder in das neue Alkylcobalamin-Gemisch $42a \rightleftharpoons 42b \rightleftharpoons 42c^{20}$ übergeführt werden, von welchem die Wege zurück zu **41**, weiter zum undeutierten Olefin **24** und zum in sehr kleiner Ausbeute isolierten Kohlenwasserstoff **36b** (0,48% bzgl. **29**; 1,12% bzgl. **30**) führen. Darnach entspricht die Hauptreaktion wiederum, dem Isotopeneffekt entgegengesetzt, einer reduktiven Fragmentierung unter Verlust eines Deuterons unter Bildung des deuteriumfreien Olefins **24**. Letzteres ergibt durch nukleophile Addition das deuteriumfreie Alkylcobalamin-Gemisch $25a \rightleftharpoons 25b \rightleftharpoons 25c$. Die zum nicht deutierten und hauptsächlich gebildeten Kohlenwasserstoff **36c** (5,4% bzgl. **29**; 5,1% bzgl. **30**) führende reduktive Spaltung schliesst die kaskadenartige Sequenz von Olefinen und Alkylcobalaminen ab. Dem Gleichgewicht zwischen Protonen aus dem Lösungsmittel, Olefinen und Cob(I)alamin einerseits und entsprechenden Alkylcobalaminen andererseits steht offenbar genügend Zeit zur Einstellung zur Verfügung, denn nur so lässt sich erklären, dass die Hauptmenge des Materials, dem Isotopeneffekt entgegengesetzt, die Deuteriummarkierung verliert. Auf der Seite des Additionsproduktes dieses Gleichgewichts wird die reduktive Spaltung der Co, C-Bindung wirksam, die irreversibel den Kohlenwasserstoff-Partner aus dem Gleichgewicht entfernt. Diese das Gleichgewicht terminierende Reaktion wird damit, verglichen mit der schnellen Einstellung des Gleichgewichtes, als deutlich langsamerer Prozess erkannt.

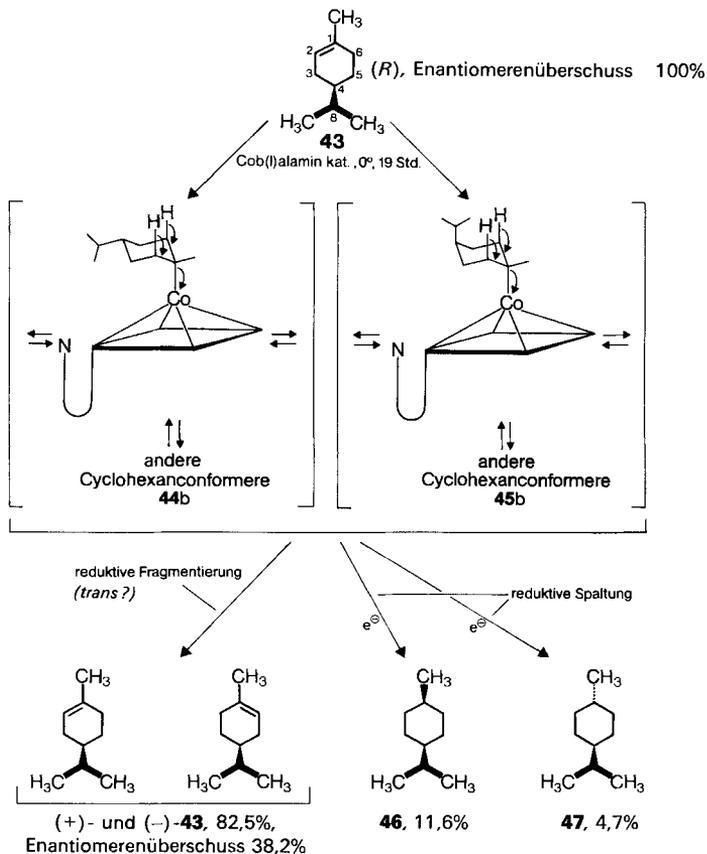
5. Racemisierung von (+)-(R)-p-1-Menthen. - Das schnelle vorgelagerte Gleichgewicht zwischen Protonen, Olefinen und Cob(I)alamin auf der einen Seite und den entsprechenden Alkylcobalaminen auf der andern müsste sich bei der katalytischen Absättigung von (+)-(R)-p-1-Menthen ((+)-**43**) als vorgelagerte Racemisierung des Reaktanten ausdrücken (vgl. *Schema 11*). Das Experiment mit optisch reinem (+)-(R)-p-1-Menthen ((+)-**43**) führte nach 19stündiger Reaktion bei 0° in 82,5% Ausbeute zu partiell racemisiertem Ausgangsprodukt ((+)- und (-)-**43**), das noch einen Enantiomerenüberschuss von 38,2% aufwies. Daneben entstanden 11,6% *cis*-Menthan (**46**) und 4,7% *trans*-Menthan (**47**). Die beiden formal möglichen, intermediären Alkylcobalamine $44a \rightleftharpoons 44b \rightleftharpoons 44c^{20}$ und $45a \rightleftharpoons 45b \rightleftharpoons 45c^{20}$ sind in *Schema 11* wiedergegeben. Da der Cyclohexanrest in beiden Zwischenprodukten über eine Symmetrieebene verfügt, sollte die reduktive Rückfragmentierung racemisches p-1-Menthen ergeben³⁵). Die durch Elektronen induzierte, reduktive Spaltung der Co, C-Bindung führt zu *cis*- und *trans*-Menthan. Damit stehen die hier beobachteten Befunde im Einklang mit den Resultaten der entsprechenden weiter vorne diskutierten Experimente.

6. Zusammenfassung. - Die angeführten experimentellen Daten weisen auf die Gegenwart eines schnellen³⁶) Gleichgewichtes zwischen Protonen aus dem Lö-

³⁵) Der Einfluss der chiralen Abgangsgruppe Cob(I)alamin kann erfahrungsgemäss als klein eingesetzt werden. Vgl. [1e] und dort vor allem die Reduktion von (E)- und (Z)-3-Methyl-5-phenyl-2-penten-1-ol.

³⁶) Schnell im Vergleich zur reduktiven Spaltung der Co, C-Bindung.

Schema 11²⁰⁾



sungsmittel, Olefinen und Cob(I)alamin auf der einen Seite und entsprechenden Alkylcobalaminen auf der andern Seite hin³⁷⁾. Auf der Dissoziationsseite des Gleichgewichtes findet sich Cob(I)alamin, das – trotz nachgewiesenem Vorliegen mit weggeschwenkter Nukleotid-Seitenkette [99] – die vorhandenen Olefine stark bevorzugt³⁸⁾ mit der β -Seite³⁹⁾ angreift. Dabei entstehen Alkylcobalamine, die einerseits oktahedrisch durch die Nukleotid-Seitenkette oder durch Lösungsmittelmolekeln in der α -ständigen, apicalen Position ligandiert sein können. Andererseits sind auch pentacoordinierte, tetragonal-pyramidale Co-Komplexe bekannt [45–48]⁴⁰⁾. Die beiden Alkylcobalamin-Spezies mit nicht ankoordinierter Seitenkette können ihrerseits in wässriger Essigsäure partiell in protonisierter Form vorliegen, da der pK von Dimethylbenzimidazol bei 4,7 liegt [49].

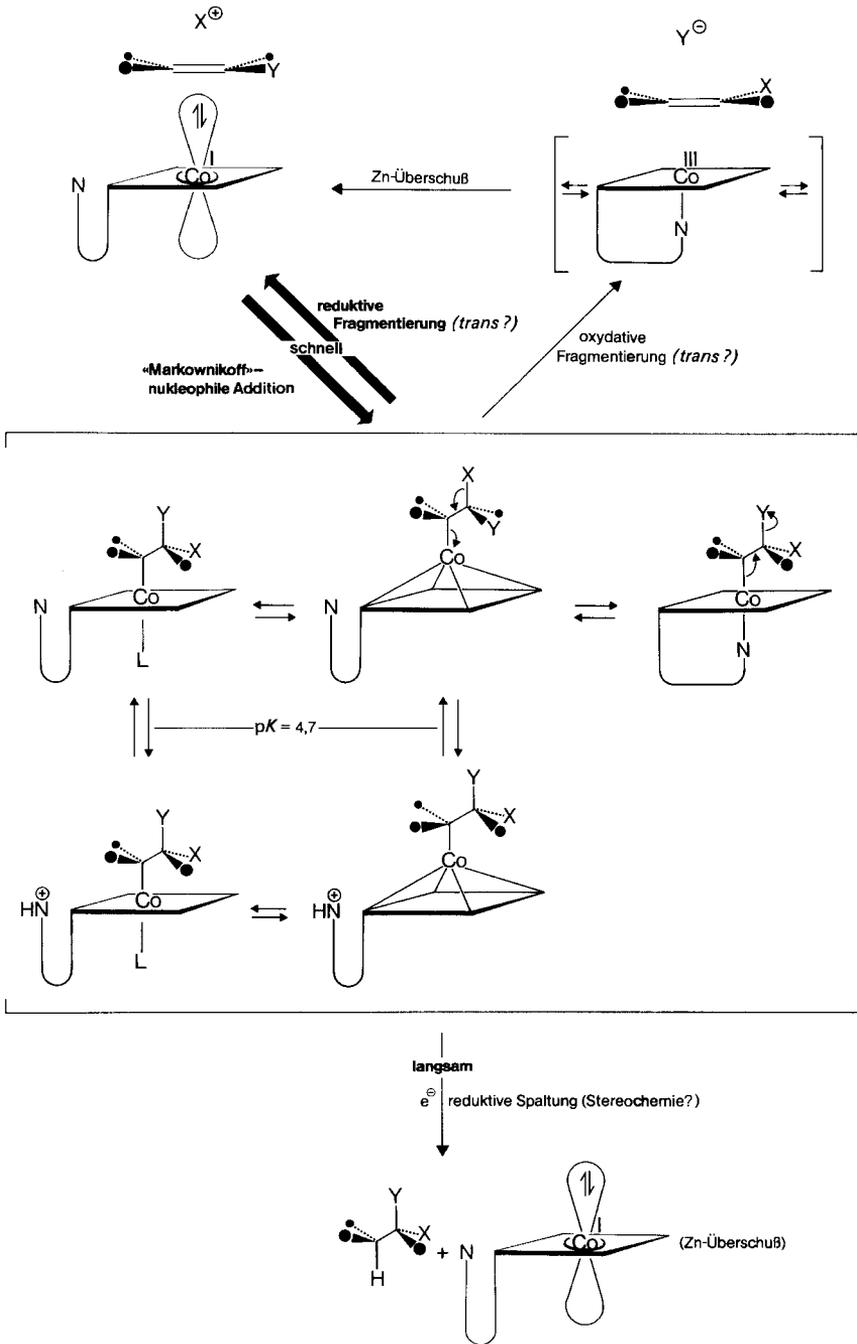
³⁷⁾ In verallgemeinerter Form, vgl. *Schema 12*.

³⁸⁾ Vgl. dazu die Methylierungsexperimente [100–102].

³⁹⁾ Die β -Seite ist die der Nukleotid-Seitenkette gegenüberliegende Oberseite des Corrin-Makrorings.

⁴⁰⁾ Vgl. auch Fussnote 7.

Schema 12²⁰)



Von den Alkylcobalaminen und eventuell bevorzugt vom tetragonal-pyramidalen Alkylcobalamin (mit verringerter Elektronendichte am Zentralatom) ausgehend kann gemäss den angegebenen Pfeilen eine reduktive Fragmentierung erfolgen, die wieder auf die Dissoziationsseite des Gleichgewichts führt. Verschiedene Experimente belegen die Regioselektivität⁴¹⁾ des nach der *Markownikoffschen* Regel ablaufenden Angriffs von Cob(I)alamin an Olefinen. Dagegen ist der stereochemische Verlauf der nukleophilen Addition und damit auch der reduktiven Fragmentierung noch unbekannt.

Weiterhin liess sich als zusätzlicher Zerfallmodus von Alkylcobalaminen eine oxydative Fragmentierung zu Olefinen, Hydroxy-anion (bzw. Wasser) und Cob-(III)alamin nachweisen. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen⁴²⁾ wird das *d*⁶-Cobalamin rasch zu Cob(I)alamin reduziert, so dass eine unter Umständen vorhandene Rückreaktion⁴³⁾ bei den zur Anwendung gelangenden Substraten nicht beobachtbar ist. Es ist denkbar, dass die oxydative Fragmentierung vom oktaedrischen Alkylcobalamin mit ankoordinierter Nukleotid-Seitenkette ausgeht, welches über eine erhöhte Elektronendichte am zentralen Co-Atom verfügt. Der oxydative Zerfall könnte gemäss den angegebenen Pfeilen erfolgen, wobei aufgrund eines unbekanntes stereochemischen Verlaufs in *Schema 12* arbiträr ein antiperiplanarer Eliminierungsmodus skizziert wurde. Formell hätte damit eine Alkylcobalamin-Molekel die Möglichkeit, durch Ankoordination oder Wegschwenken der Nukleotid-Seitenkette den Zerfallsmodus in Richtung einer oxydativen oder reduktiven Fragmentierung zu lenken.

Als dritte Zerfallsmöglichkeit von Alkylcobalaminen zeigt sich die durch Elektronen induzierte⁴⁴⁾, im Vergleich mit der schnellen Einstellung des eingangs dieses Kap. erwähnten Gleichgewichtes deutlich langsamere, reduktive Spaltung der Co,C-Bindung. Dabei wird formal eine Co,C- durch eine C,H-Bindung ersetzt. Das ausgestossene Cobalamin manifestiert sich unter den Reaktionsbedingungen als Cob(I)alamin⁴²⁾. Der stereochemische Verlauf der Reaktion ist unbekannt. In der Literatur ist der Nachweis einer Spaltung der Co,C-Bindung unter Retention im Falle eines Alkyl[diazaoctahydroporphinato]kobalt-Komplexes beschrieben [24].

Die Autoren möchten Herrn Prof. Dr. *J.-M. Lehn*, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France, vielmals für seine stimulierenden Diskussionen danken.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von *K. Bichsel*, *D. Süss* und *R. Unger*)

Allgemeine Bemerkungen. S. [1a] [1b]. Unter üblicher Aufarbeitung wird das in [1a] beschriebene Verfahren verstanden. Kapillar-Gas-Chromatogramme wurden auf den Geräten: *Carlo Erba* (*Carbowax 20 M/20-m*-Kolonnen), *Varian 3700* oder *Perkin Elmer 900* (3% OV 7/2 m) aufgenommen (es sind die Retentionszeiten in Sekunden (s) bzw. Minuten (Min.) und die relative Zusammensetzung in % angegeben).

⁴¹⁾ Vgl. vor allem das Experiment 14 → 17, 14, 15, 18 und 19 (*Schema 6*) und die weiteren Versuche in Kap.4.

⁴²⁾ Anwesenheit eines grossen Überschusses an aktiviertem Zink.

⁴³⁾ Die hier nicht beobachtete Rückreaktion müsste sich als elektrophile Alkylierung manifestieren.

⁴⁴⁾ Vgl. [1a] [24].

Wir danken den zentralen Forschungseinheiten (Leitung Prof. Dr. *W. Boguth*) bestens für alle analytischen und spektroskopischen Daten. Im besonderen möchten wir unsern Dank an Dr. *A. Dirschel* (Mikroanalysen), Herrn *G. Oesterheld* (GC./MS.), Dr. *L. Chopard* (IR.), Dr. *G. Englert* (NMR.), Dr. *W. Arnold* (NMR.) und Herrn *W. Meister* (MS.) richten.

Dehydrobromierung von Bromcyclo-dodecan (1) zu (E/Z)-Cyclododecen (2). Zu einer aus 1,64 g (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellten Suspension aus Katalysator-Lösung und überschüssigem Zinkpulver in 100 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurden 3,0 g **1**⁴⁵⁾ in wenig Eisessig unter Eiskühlung gegeben. Darauf wurde 1 Std. bei 0° unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung resultierte ein öliger Rückstand (2,0 g), der 76,7%⁴⁶⁾ (*E/Z*)-Gemisch **2**, 17% Cyclo-dodecan (**4**) und 5,5% **1** enthielt (durch GC.-Vergleich mit authentischen Proben identifiziert). Daten des Gemisches: GC. (80→220°): 213s (17,0%); 230s (48,0%); 251s (28,7%); 781s (5,5%). - ¹H-NMR.: 1,20-1,75 (*m*, ca. 21 H, 8 CH₂ von **2** + (0,17·12)CH₂ von **4** + (0,05·11)CH₂ von **1**); 1,88-2,40 (*m*, 4 H, 2 allylische CH₂); 4,0-4,40 (*m*, <0,1 H, CHBr); 5,05-5,70 (*m*, 2 H, 2 olef. H). - MS.: 168 (3, M⁺ von **4**), 166 (21, M⁺ von **2**), 110 (10), 109 (28), 97 (24), 96 (49), 95 (47), 83 (44), 82 (70), 81 (66), 70 (21), 69 (57), 68 (49), 67 (86), 57 (19), 56 (30), 55 (100), 54 (65), 53 (16), 43 (30), 42 (17), 41 (84), 39 (26), 29 (23), 28 (11), 27 (19).

In einem Blindversuch wurden 3,0 g **1** in 100 ml Eisessig/Wasser 4:1 mit einer entsprechenden Menge an aktiviertem⁴⁷⁾ Zinkpulver (15,8 g) 1 Std. bei 0° gerührt und wie oben aufgearbeitet. Es resultierten 2,6 g (86,7%) unveränderter Reaktant (identifiziert durch GC., ¹H-NMR., MS.).

Absättigung von (E/Z)-Cyclododecen (2) zu Cyclododecan (4). Zu einer aus 8,1 g (0,5 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellten Aufschlammung von Katalysator und überschüssigem Zinkpulver in 150 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurden 2,0 g (*E/Z*)-Cyclododecen (**2**)⁴⁸⁾ in wenig Eisessig gegeben. Die Suspension wurde 114 Std. bei RT. unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 1,8 g rohes **2** (im GC. 91proz.) erhalten. Nach Umkristallisieren aus Methanol resultierten 1,5 g (74%) analysenreines Cyclododecan (**4**), das mit einer authentischen Probe identifiziert wurde (GC., IR., ¹H-NMR., MS.).

In einem zweiten Ansatz wurden 3,0 g **2** mit 0,25 Mol-Äquiv. Katalysator 6 Std. bei RT. reduziert. Nach üblicher Aufarbeitung resultierten 2,8 g (92%) rohes **4** (im GC. 90proz.).

In einem Blindversuch wurden 3,0 g **2** in 100 ml Eisessig/Wasser 4:1 mit 23,5 g (ca. 20 Mol-Äquiv.) aktiviertem Zinkpulver 6 Std. bei RT. gerührt und dann wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 2,6 g (86,7%) Reaktant (identifiziert durch GC., ¹H-NMR., MS.).

Herstellung von Cyclododecan (4) aus 1. Zu einer aus 8,3 g (0,5 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellten Suspension von Katalysator und überschüssigem Zinkpulver in 150 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurden 3,0 g **1** in wenig Eisessig gegeben. Darauf wurde 93 Std. bei RT. unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 1,9 g (93%) rohes **4** erhalten (im GC. 98,75proz.), das mit einer authentischen Probe identifiziert wurde (GC., ¹H-NMR., IR., MS.).

Reduktion von (E/Z)-Cyclododecen (2) zu Cyclododecan (4). Zum aus 2,44 g (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellten, zur Trockene eingedampften Katalysator wurden 120 ml Äthanol/Wasser 1:1 gegeben. Darauf wurde mit krist. Natriumhydrogencarbonat (4 g) auf pH ≈ 7 gestellt. Nach Zugabe von 23,5 g (20 Mol-Äquiv.) aktiviertem Zinkpulver⁴⁷⁾ und 19,3 g (20 Mol-Äquiv.) krist. Ammoniumchlorid wurde bis zur Entstehung einer dunkelgrünen Färbung unter Argon gerührt. Dann wurden 3,0 g (*E/Z*)-**2**⁴⁸⁾ in wenig Äthanol zugegeben, und 1 Woche bei RT. unter Argon gerührt. Das immer noch grüne Gemisch wurde wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 2,7 g Gemisch, welches 19,6%⁴⁹⁾ und 77,5% Olefin-Gemisch **2** enthielt⁴⁹⁾ (*E/Z*-Gemisch; 51,9 bzw. 25,6%).

Hydrierung von rac-Citronellol (5) zu rac-Dihydrocitronellol (6). Zu einer aus 433,7 mg (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellten Suspension von Katalysator-Lösung und überschüssigem Zinkpulver in 15 ml Eisessig/Wasser 2:1 wurden 500 mg *rac*-Citronellol⁵⁰⁾ (**5**) ge-

⁴⁵⁾ Für die Synthese von **1**, vgl. [103]. Das so hergestellte **1** enthielt ca. 15% (*E/Z*)-Cyclododecen.

⁴⁶⁾ GC.-Flächenvergleich.

⁴⁷⁾ Vgl. [1a].

⁴⁸⁾ Käufliches (*E/Z*)-Gemisch; *Fluka AG*, CH-9470 Buchs. Nach GC. verunreinigt durch ca. 6,5% **4**.

⁴⁹⁾ Charakterisiert durch GC., GC./MS., MS. und ¹H-NMR.

⁵⁰⁾ *rac*-Citronellol extra, *Givaudan SA*.

geben. Das Gemisch wurde 17 Std. bei RT. unter Argon im Dunkeln gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und anschliessender Chromatographie (SiO₂, Äther/Hexan 2:1) wurden 435 mg (86%) **6** erhalten, die mit einer authentischen Probe identifiziert wurden (GC., IR. und ¹H-NMR.). Daten von **6**: Rf 0,6 (Äther/Hexan 5:1); GC. (100→220°): 5,03 Min. - IR. (liq.): 3332 (OH); 1071, 1014 (Alkohol-II-Bande). - ¹H-NMR.: 0,89 (*d*, *J*=5,5, 9 H, H₃CCH, (CH₃)₂CH); 0,9-1,8 (*m*, 11 H, CH₂, CH, OH); 3,7 (*t*, *J*=6,5, 2 H, CH₂O).

In einem entsprechenden Blindversuch wurden 500 mg **5** in 15 ml Eisessig/Wasser 2:1 mit einem 20fachen Überschuss an aktiviertem Zinkpulver (4,2 g) 17 Std. bei RT. unter Argon gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und einer chromatographischen Reinigung wurden 450 mg (90%) **5** isoliert, das mittels GC., IR., ¹H-NMR. und MS. identifiziert wurde.

Reduktionsversuch mit 5 und Cob(II)alamin; SnCl₂ als Reduktionsmittel. Die durch Erwärmen auf 70° hergestellte Lösung von 433,7 mg Cyanocob(III)alamin in 25 ml Eisessig wurde 5 Min. bei 70° gerührt; anschliessend mit 4,05 g aktiviertem Zinkpulver⁴⁷⁾ versetzt und 10 Min. bei 70° unter Argon weitergerührt. Nach dem Einengen im RV. wurde der Rückstand in Eisessig aufgenommen, die Lösung filtriert und im RV. wieder eingedampft. Der trockene Rückstand wurde in 15 ml Eisessig/Wasser 2:1 aufgenommen, mit 1,44 g (2,0 Mol-Äquiv.) SnCl₂·2 H₂O⁵¹⁾ versetzt und 30 Min. unter Argon bei RT. gerührt. Darauf wurden 500 mg **5** in 4,5 ml Eisessig/Wasser 2:1 zugegeben und das Gemisch 17 Std. bei RT. unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (SiO₂, Äther/Hexan 2:1). Es resultierten 250 mg (50%) **5** und 197 mg (31%) Acetylcitronellol (**7**), die mit authentischen Referenzen identifiziert wurden (GC., IR., ¹H-NMR. und MS.). Abgesättigte Produkte konnten keine nachgewiesen werden.

In einem Blindversuch wurden 500 mg **5** in 15 ml Eisessig/Wasser 2:1 gelöst, mit 1,44 g SnCl₂·2 H₂O versetzt und 17 Std. bei RT. unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (SiO₂, Äther/Hexan 2:1) wurden 125 mg (25%) **5** und 362 mg (57%) **7** isoliert, die mit authentischen Referenzsubstanzen identifiziert wurden (GC., IR., ¹H-NMR. und MS.). Gesättigte Produkte konnten keine nachgewiesen werden.

Reduktionsexperiment mit 5 und Cob(II)alamin; CuCl als Reduktionsmittel. Der aus 433,7 mg Cyanocob(III)alamin in gleicher Weise wie im vorangegangenen Versuch (SnCl₂ als Reduktionsmittel) hergestellte Katalysator wurde nach der Entfernung des Zinks durch Filtration und Eliminierung der Lösungsmittel in 15 ml Eisessig/Wasser 2:1 aufgenommen, mit 1,27 g (4,0 Mol-Äquiv.) CuCl⁵²⁾ und 1,87 g (10 Mol-Äquiv.) NaCl versetzt und 30 Min. unter Argon bei RT. gerührt. Es wurden darauf 500 mg **5** in 4,5 ml Eisessig/Wasser 2:1 zugegeben und das Gemisch 17 Std. bei RT. unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (SiO₂, Äther/Hexan 2:1). Es resultierten 420 mg (84%) **5** und 20 mg (3%) **7**, die mit authentischen Referenzen identifiziert wurden (GC., IR., ¹H-NMR. und MS.). Abgesättigte Reaktionsprodukte konnten keine nachgewiesen werden.

In einem Blindversuch wurden 500 mg **5** in 15 ml Eisessig/Wasser 2:1 gelöst, mit 1,27 g CuCl und 1,87 g NaCl versetzt und 17 Std. bei RT. unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (SiO₂, Äther/Hexan 2:1) wurden 435 mg (87%) **5** und 51 mg (8%) **7** isoliert. Eine Identifizierung mit authentischen Referenzsubstanzen wurde mittels GC., IR., ¹H-NMR. und MS. durchgeführt. Gesättigte Produkte konnten nicht nachgewiesen werden.

Umwandlung von (E)-5-Phenyl-2-penten-1-ol (8) in Essigsäure-(5-phenylpentyl)ester (11), 5-Phenyl-1-pentanol 12 und 5-Phenylpentanal (13). In eine aus 835 mg (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellte Suspension von Katalysator-Lösung und überschüssigem Zinkpulver in 20 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurde 1 g **8**⁵³⁾, gelöst in 10 ml Eisessig/Wasser 4:1, gegeben. Darauf wurde 17 Std. bei RT. unter Argon gerührt und dann wie üblich aufgearbeitet. Nach chromatographischer Auftrennung des Rohgemisches (SiO₂, Äther/Hexan 1:1) wurden 38 mg (3%) **11**, 770 mg (76%) **12** und 120 mg (12%) **13** isoliert. Daten von **11**: Rf 0,66 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 3,53 Min. - IR. (liq.): 1733 (Estercarbonyl); 1607, 1500 (Aromat); 1291 (Ester); 749, 703 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,2-2,0 (*m*, 6 H, 3 CH₂); 2,10 (*s*, 3 H, CH₃COO); 2,65 (br. *t*, *J*=7, 2 H, C₆H₅CH₂); 4,28 (br. *t*, *J*=6, 2 H, CH₂O); 7,21 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS. (CI): 224 (100, M+NH₄⁺), 145 (62, M⁺ - (CH₃COOH+H)), 91 (82, C₆H₅CH₂⁺).

⁵¹⁾ Zinn(II)chlorid *purum p.a.*, *cryst.*; Fluka AG, CH-9470 Buchs.

⁵²⁾ Kupfer(I)chlorid *pract.*, *ca.* 95proz.; Fluka AG, CH-9470 Buchs.

⁵³⁾ Herstellung: Dihydrozimaldehyd wurde mit Diäthyl[(äthoxycarbonyl)methyl]phosphonat und anschliessend mit Lithiumaluminiumhydrid zu **8** umgesetzt.

Daten von **12**: Rf 0,23 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 18,5 Min. - IR. (liq.): 3368 (OH); 1606, 1497 (Aromat); 1077, 1058 (Alkohol-II-Bande); 749, 701 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,2-2,1 (*m*, 6 H, 3 CH₂); 1,82 (*s*, 1 H, HO); 2,68 (br. *t*, *J*=7, 2 H, C₆H₅CH₂); 3,65 (*t*, *J*=6, 2 H, CH₂O); 7,22 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 164 (5, M⁺), 146 (28, M⁺-H₂O), 117 (40), 104 (60, C₆H₅CHCH₂⁺), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺).

Daten von **13**: Rf 0,53 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 12,7 Min. - IR. (liq.): 2722 (CH von CHO); 1733 (CH=O); 1586, 1500 (Aromat); 748, 704 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,2-1,9 (*m*, 4 H, 2 CH₂); 2,2-2,9 (*m*, 4 H, C₆H₅CH₂, CH₂CHO); 7,21 (*s*, 5 H, 5 arom. H); 9,72 (*t*, *J*=2, 1 H, CHO). - MS.: 162 (9, M⁺), 144 (11, M⁺-H₂O), 129 (14), 117 (24), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺), 65 (16).

Früher beschriebene Blindversuche⁵⁴) zeigen, dass in allylischen Alkoholen ohne Cobalamin keine Absättigung der Doppelbindung zustande kommt. In einem Experiment mit katalytisch eingesetztem Cob(I)alamin (Elektronendonator: Zink) unter den hier verwendeten Bedingungen (Eisessig/Wasser 2:1, RT., 17 Std., Ar) wurde **13** nicht zu **12** reduziert. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde **13** in 89% Ausbeute zurückisoliert. Nicht einmal Spuren von **12** wurden nachgewiesen.

Herstellung von rac-3-Methyl-5-phenyl-1-pentanol (**17**) aus (*Z*)- und (*E*)-3-Methyl-5-phenyl-2-penten-1-ol (**14** bzw. **15**). Für die katalytische Reduktion **14** (bzw. **15**)→**17** und für physikalische Daten, vgl. [1e]. Ein entsprechender Blindversuch ist ebenfalls in [1e] beschrieben.

Herstellung von rac-3-Methyl-5-phenyl-1-pentanol (**17**), (*E*)-3-Methyl-5-phenyl-2-penten-1-ol (**15**), (*E*)-3-Methyl-5-phenyl-3-penten-1-ol (**18**) und (*Z*)-3-Methyl-5-phenyl-3-penten-1-ol (**19**) aus **14**. In eine aus 940 mg (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellte Suspension von Katalysator-Lösung und überschüssigem Zinkpulver in 12 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurden 940 mg **14**⁵⁵) in 3 ml Eisessig/Wasser 4:1 gegeben. Es wurde 3½ Std. bei 0° im Dunkeln unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (SiO₂, Äther/Hexan 2:1) resultierten 533 mg (56%) racemisches **17**⁵⁶), 19 mg (2%) **14**⁵⁶), 28 mg (3%) **15**⁵⁶) und 215 mg (23%) **18/19** im Verhältnis 2:3. Daten von **18/19**: Rf 0,33 (Äther/Hexan 2:1); GC. (100→220°): 15,5 und 15,8 Min., Verhältnis der beiden Isomeren ca. 2:3. - IR. (liq.): 3348 (OH); 1670 (C=C); 1606, 1586, 1497 (Aromat); 1060 (Alkohol-II-Bande); 746, 701 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,43 (br. *s*, 1 H, HO); 1,8 (br. *s*, 3 H, CH₃); 2,2-2,5 (*m*, 2 H, CH₂ allylisch); 3,4 (*d*, *J*=7,5, 2 H, C₆H₅CH₂ und CH₂ allylisch); 3,7 (*t*, *J*=7, 2 H, CH₂O); 5,5 (*t*, *J*=7,5, 1 H, olef. H); 7,25 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - GC./MS. (nach Trimethylsilylierung): Pik 1: 233 (2, M⁺ (trimethylsilyliert)-CH₃), 158 (18, M⁺ (trimethylsilyliert)-(CH₃)₃SiOH), 143 (94, M⁺ (trimethylsilyliert)-(CH₃)₃SiOH-CH₃), 103 (31, [(CH₃)₃SiO=CH₂]⁺), 91 (30, C₆H₅CH₂⁺), 73 (100, (CH₃)₃Si⁺); Pik 2: 233 (2, M⁺ (trimethylsilyliert)-CH₃), 158 (20, M⁺ (trimethylsilyliert)-(CH₃)₃SiOH), 143 (48, M⁺ (trimethylsilyliert)-(CH₃)₃SiOH-CH₃), 103 (49, [(CH₃)₃SiO=CH₂]⁺), 91 (25, C₆H₅CH₂⁺), 73 (100, (CH₃)₃Si⁺).

Herstellung von rac-2-Methyl-5-phenyl-1-pentanol (**26**), rac-2-Methyl-5-phenylpentanol (**27**) und 2-Methyl-5-phenylpentanol (**28**) aus (*Z*)-2-Methyl-5-phenyl-2-penten-1-ol (**20**). Zu einer aus 385 mg (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellten Suspension von Katalysator-Lösung und überschüssigem Zinkpulver in 15 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurden 500 mg **20**⁵⁷) in 5 ml Eisessig/Wasser 4:1 gegeben. Darauf wurde 4 Std. bei RT. im Dunkeln unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Auftrennung des Gemisches (SiO₂, Äther/Hexan 1:10, Äther/Hexan 1:1) wurden 111 mg (22%) **26**, 265 mg (53%) **27** und 3,3 mg (7%) **28** isoliert. Daten von **26**: [α]_D=0; Rf 0,21 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 17,4 Min. - IR. (liq.): 3420 (OH); 1609, 1500 (Aromat); 1041 (Alkohol-II-Bande); 752, 703 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 0,94 (*d*, *J*=6,

⁵⁴) Vgl. [1e].

⁵⁵) Für die Herstellung und Daten, vgl. [1e].

⁵⁶) Für die Daten von **14**, **15** und **17**, vgl. [1e].

⁵⁷) Herstellung von **20** und **21**: Dihydrozimtaldehyd wurde mit Diäthyl[(1-äthoxycarbonyl)äthyl]phosphonat umgesetzt und das resultierende (*E/Z*)-Gemisch chromatographisch aufgetrennt. Eine Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion führte dann zu **20** bzw. **21**. Daten von **20**: Rf 0,32 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 15,6 Min. - IR. (liq.): 3566, 3352 (OH); 1607, 1498 (Aromat); 1008 (Alkohol-II-Bande); 752, 702 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,0 (*s*, 1 H, HO); 1,78 (br. *s*, 3 H, CH₃); 2,2-2,9 (*m* strukturiert, 4 H, CH₂ allylisch, C₆H₅CH₂); 3,95 (*s*, 2 H, CH₂O); 5,38 (*t*, *J*=7, 1 H, olef. H); 7,22 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - ¹³C-NMR.: 21,21 (*qa*, CH₃); 29,59 und 36,16 (*2t*, CH₂ allylisch und C₆H₅CH₂); 61,39 (*t*, CH₂O); 125,98 (*d*, arom. C in *p*); 127,06 (*d*, CH olef.); 128,32 und 128,67 (*2d*, 4 arom. C in *o* und *m*); 135,49 (*s*, C olef.); 141,88 (*s*, C arom.). - MS.: 176 (5, M⁺), 158 (30, M⁺-H₂O), 143 (23), 104 (16), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺), 43 (54).

3 H, CH₃); 1,1-2,0 (*m*, 5 H, 2 CH₂, CH); 1,40 (*s*, 1 H, HO); 2,67 (*br. t.*, *J*=7, 2 H, C₆H₅CH₂); 3,48 (*d*, *J*=6, 2 H, CH₂O); 7,26 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 178 (3, M⁺), 160 (18, M⁺-H₂O), 131 (7), 117 (15), 104 (100, C₆H₅CHCH₂⁺), 91 (71, C₆H₅CH₂⁺).

Daten von **27**: [α]_D=0; Rf 0,5 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 11,5 Min. - IR. (liq.): 2740 (CH von CHO); 1375 (CH=O); 1610, 1502 (Aromat); 746, 691 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,10 (*d*, *J*=7, 3 H, CH₃); 1,4-2,0 (*m*, 4 H, 2 CH₂); 2,1-2,6 (*m*, 1 H, CH); 2,70 (*br. t.*, *J*=6,5, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,28 (*s*, 5 H, 5 arom. H); 9,62 (*d*, *J*=2, 1 H, CHO). - MS.: 176 (19, M⁺), 117 (22), 104 (54, C₆H₅CHCH₂⁺), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺).

Daten von **28**: Rf 0,74 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→230°): 2,75 Min. - ¹H-NMR.: 0,9 (*d*, *J*=6, 6 H, 2 CH₃); 1,1-1,9 (*m*, 5 H, 2 CH₂, CH); 2,6 (*t.*, *J*=7, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,2 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 162 (22, M⁺), 147 (3, M⁺-CH₃), 119 (4), 92 (65), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺).

Die cob(I)alamin-katalysierte Reduktion (Elektronenquelle Zink) des gesättigten Aldehyds **27** unter den oben angewandten Bedingungen (Eisessig/Wasser 4:1, RT., 4 Std. im Dunkeln, Ar) führte nach Chromatographie zu 72% **27** und 2% **26**. Der Kohlenwasserstoff **28** konnte nicht nachgewiesen werden.

Früher beschriebene Blindversuche⁵⁴ zeigen, dass ohne Cobalamin eine Absättigung der Doppelbindung in allylischen Alkoholen nicht zustande kommt.

Herstellung von **26**, **27** und **28** aus (*E*)-2-Methyl-5-phenyl-2-penten-1-ol (**21**). Die katalytische Reduktion von **21**⁵⁸) erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie diejenige von **20**. Nach chromatographischer Auftrennung wurden 147 mg (29%) **26**, 290 mg (58%) **27** und 9 mg (2%) **28** isoliert. Daten von **26-28**, vgl. oben.

Herstellung von *rac*-2-Methyl-5-phenyl-1-pentanol-1,1-d₂ (**34**), 2-Methyl-5-phenylpentanal-1-d (**35**) und 2-Methyl-5-phenylpentan (**36**) aus (*Z*)-2-Methyl-5-phenyl-2-penten-1-ol-1,1-d₂ (**29**). In eine aus 257 mg (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellte Suspension von Katalysator-Lösung und überschüssigem Zinkpulver in 10 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurden 334 mg **29**⁵⁹) in 5 ml Eisessig/Wasser 4:1 gegeben. Anschliessend wurde 4 Std. bei RT. im Dunkeln unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Auftrennung (SiO₂, Äther/Hexan 1:20 und 1:1) wurden 91,5 mg (27%) **34**, 143 mg (43%) **35** und 1,9 mg (6%) **36** isoliert. Daten von **34**: [α]_D=0; Rf 0,22 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 16,2 Min. - IR. (liq.): 3400 (OH); 2215, 2110 (CD); 1608, 1500 (Aromat); 1081 (Alkohol-II-Bande); 745, 695 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 0,9 (*d*, *J*=6,5, 3 H, CH₃); 1,0-1,9 (*m*, 5 H, 2 CH₂, CH); 1,4 (*s*, 1 H, HO); 2,65 (*br. t.*, *J*=7, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,25 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 180 (2, M⁺), 162 (18, M⁺-H₂O), 117 (16), 104 (100, C₆H₅CHCH₂⁺), 91 (81, C₆H₅CH₂⁺); Deuteriumgehalt: 90% d₂, 6% d₁, 4% d₀.

Daten von **35**: [α]_D=0; Rf 0,5 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 10,2 Min. - IR. (liq.): 2060 (CD von CDO); 1721 (CD=O); 1602, 1495 (Aromat); 745, 696 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,1 (*d*, *J*=7, 3 H, CH₃); 1,2-2,0 (*m*, 4 H, 2 CH₂); 2,2-2,6 (*m*, 1 H, CH); 2,65 (*t.*, *J*=6,5, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,24 (*br. s.*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 177 (26, M⁺), 144 (7), 117 (27), 104 (60, C₆H₅CHCH₂⁺), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺); Deuteriumgehalt: 100% d₁.

Daten von **36**: Rf 0,74 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 2,8 Min. - ¹H-NMR.: 0,9 (*d*, *J*=6, 6 H, 2 CH₃); 1,1-1,9 (*m*, 5 H, 2 CH₂, CH); 2,6 (*t.*, *J*=7, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,2 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 162 (25, M⁺ undeutert), 147 (5), 119 (2), 92 (70), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺); Deuteriumgehalt: 2% d₂, 8% d₁, 89% d₀.

⁵⁸) Zur Herstellung von **21**, vgl. Fussnote 57. Daten von **21**: Rf 0,26 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 15,3 Min. - IR. (liq.): 3372 (OH); 1676 (C=C); 1605, 1497 (Aromat); 1006 (Alkohol-II-Bande); 751, 701 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 1,52 (*s*, 1 H, HO); 1,63 (*br. s.*, 3 H, CH₃); 2,1-2,9 (*m* strukturiert, 4 H, CH₂ allylisch und C₆H₅CH₂); 4,0 (*s*, 2 H, CH₂O); 5,48 (*br. t.*, *J*=6, 1 H, olef. H); 7,24 (*s*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 176 (2, M⁺), 158 (16, M⁺-H₂O), 143 (5), 129 (6), 115 (7), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺), 43 (66).

⁵⁹) Herstellung von **29** und **30**: Dihydrozimtaldehyd wurde mit Diäthyl[(1-äthoxycarbonyl)äthyl]phosphonat umgesetzt und das resultierende (*E/Z*)-Gemisch chromatographisch aufgetrennt. Eine Lithiumaluminiumdeuterid-Reduktion führte dann zu **29** bzw. **30**. Daten von **29**: Rf 0,32 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 14,95 Min. - IR. (liq.): 3560, 3360 (OH); 2216, 2094 (CD); 1606, 1498 (Aromat); 1087 (Alkohol-II-Bande); 754, 703 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR.: 0,95 (*s*, 1 H, HO); 1,79 (*br. s.*, 3 H, CH₃); 2,1-2,8 (*m* strukturiert, 4 H, CH₂ allylisch und C₆H₅CH₂); 5,4 (*t.*, *J*=7, olef. H); 7,25 (*br. s.*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 178 (2, M⁺), 160 (34, M⁺-H₂O), 145 (20, M⁺-H₂O-CH₃), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺), 43 (64). Deuteriumgehalt: 99% d₂, 1% d₁.

Herstellung von **34**, **35** und **36** aus (E)-2-Methyl-5-phenyl-2-penten-1-ol-1,1-d₂ (**30**). Wie **29** wurden 500 mg **30**⁶⁰) umgesetzt. Nach chromatographischer Auftrennung wurden 152 mg (30%) **34** (Deuteriumgehalt: 97% d₂, 3% d₁), 235 mg (47%) **35** (Deuteriumgehalt: 100% d₁) und 33 mg (7%) **36** (Deuteriumgehalt: 11% d₂, 16% d₁, 73% d₀) isoliert. Für die Daten von **34**–**36**, vgl. oben.

Umsetzung von 2-Methyl-5-phenylpentanal-1-d (**38**) mit katalytischem Cob(II)alamin. In eine aus 385 mg (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellte Aufschlammung von Katalysator-Lösung und überschüssigem Zinkpulver in 15 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurden 500 mg **38**⁶¹) in 5 ml Eisessig/Wasser 4:1 gegeben. Dann wurde 4 Std. bei RT. im Dunkeln unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (SiO₂, Äther/Hexan 1:10) wurden 430 mg (86%) **27** (100% d₀) isoliert. Daneben konnten keine weiteren Produkte isoliert werden. Für die Daten von **27**, vgl. oben.

Blindversuch zur Umsetzung **38**→**27** ohne Cobalamin. Eine Lösung von 153 mg **38**⁶¹) in 5 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurde mit 1,1 g (20 Mol-Äquiv.) aktiviertem Zinkpulver⁴⁷) versetzt und 4 Std. bei RT. unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (SiO₂, Äther/Hexan 1:10) wurden 141 mg (92%) **38** isoliert. Das Produkt zeigte einen im Vergleich mit dem Reaktanten identischen Deuteriumgehalt von 97% d₁ und 3% d₀.

Racemisierung und Reduktion von (+)-(R)-p-1-Menthen ((+)-(43). Zu einer aus 1,97 g (0,1 Mol-Äquiv.) Cyanocob(III)alamin gemäss [1a] hergestellten Aufschlammung der Katalysator-Lösung und überschüssigem Zinkpulver in 100 ml Eisessig/Wasser 4:1 wurden bei 0° 2,0 g (+)-**43**⁶²) gegeben. Darauf wurde 19 Std. bei 0° unter Argon gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Gemisch durch Trocknen im RV. und bei RT. im HV. von den Lösungsmittelresten befreit. Es resultierten 1,8 g (90%) öliges Produkt, welches 82,5% p-1-Menthen, 11,6% cis-p-Menthan (**46**) und 4,7% trans-p-Menthan (**47**) enthielt⁶³). Das so erhaltene p-1-Menthen bestand zu 38,2% aus dem (+)-Enantiomeren und zu 61,8% aus dem Racemat ($[\alpha]_D^{20}$ (für das Gemisch) = 36,3° (c = 1, EtOH)). Daten des Gemisches **43/46/47**: GC. (70→220°): 2,1 Min. (4,7%), 2,3 Min. (11,6%), 2,95 Min. (82,5%). – ¹H-NMR.: 0,88 (br. d, J ≈ 6, ca. 0,8·6 H und ca. 0,2·9 H, 2 H₃C–C(8) von **43** sowie 2 H₃C–C(8) und H₃C–C(1) von **46** und **47**); 1,05–1,45 (m, ca. 0,8·4 H und ca. 0,2·11 H, 2 H–C(5), H–C(4) und H–C(8) von **43**, H–C(1), 2 H–C(2), 2 H–C(3), H–C(4), 2 H–C(5), 2 H–C(6) und H–C(8) von **46** und **47**); 1,64 (verbreitertes s, 0,8·3 H, H₃C–C(1) von **43**); 1,72–2,15 (m, ca. 0,8·4 H, 2 H–C(3) und 2 H–C(6) von **43**); 5,25–5,52 (m, 0,8 H, H–C(2) von **43**). – MS.: 140 (3, M⁺ von **46** und **47**), 138 (34, M⁺ von **43**), 123 (16), 97 (24), 96 (29), 95 (100), 81 (34), 69 (21), 68 (51), 67 (42), 55 (48), 41 (31).

In einem Blindversuch wurden 3,0 g **43** in 100 ml Eisessig/Wasser 4:1 mit 28,4 g aktiviertem Zinkpulver 19 Std. bei 0° gerührt und dann wie üblich aufgearbeitet. Es resultierten 2,8 g (93%) **43** von mehr als 97% optischer Reinheit (identifiziert durch GC., ¹H-NMR., MS. und optische Drehung).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) 1. Mitt.: A. Fischli, Helv. 61, 2560 (1978); b) 2. Mitt.: *idem*, Helv. 61, 3028 (1978); c) 3. Mitt.: A. Fischli & D. Süss, Helv. 62, 48 (1979); d) 4. Mitt.: A. Fischli, Helv. 62, 882 (1979); e) 5. Mitt.: A. Fischli & D. Süss, Helv. 62, 2361 (1979).
 [2] K. Lindstrand, Nature 204, 188 (1964).
 [3] E. Irion & L. Liungdahl, Biochemistry 7, 2350 (1968).

- ⁶⁰) Zur Herstellung von **30**, vgl. Fussnote 59. Daten von **30**: Rf 0,28 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 15,9 Min. – IR. (liq.): 3364 (OH); 2208, 2090 (CD); 1608, 1500 (Aromat); 1118, 1068 (Alkohol-II-Banden); 752, 701 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR.: 1,48 (s, 1 H, HO); 1,62 (s, 3 H, CH₃); 2,1–2,9 (m strukturiert, 4 H, CH₂ allylisch und C₆H₅CH₂); 5,49 (br. t, J = 6, 1 H, olef. H); 7,23 (s, 5 H, 5 arom. H). – MS.: 178 (6, M⁺), 160 (40, M⁺–H₂O), 91 (97, C₆H₅CH₂⁺), 43 (100; Deuteriumgehalt: 99% d₂, 1% d₁).
- ⁶¹) Hergestellt aus **27** (4 Std., RT.; THF/0,1 NaOD in D₂O 1:1). Daten von **38**: Rf 0,5 (Äther/Hexan 1:1); GC. (100→220°): 11,2 Min. – IR. (liq.): 2812, 2708 (CH von CHO); 2138 (CD); 1726 (CH=O); 1603, 1496 (Aromat); 749, 699 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR.: 1,1 (br. s, 3 H, CH₃); 1,4–2,0 (m, 4 H, 2 CH₂); 2,70 (br. t, J = 6,5, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,25 (s, 5 H, 5 arom. H); 9,6 (s, 1 H, CHO). – MS.: 177 (21, M⁺), 117 (23), 104 (49, C₆H₅CHCH₂⁺), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺); Deuteriumgehalt: 97% d₁, 3% d₀.
- ⁶²) Käufliches (+)-(R)-p-1-Menthen, Fluka AG, CH-9470 Buchs.
- ⁶³) Ausbeuten *via* GC.-Flächenvergleich. Identifizierung *via* Vergleich (GC., ¹H-NMR.) mit authentischen Proben.

- [4] *H.A. Barker, H. Weissbach & R.D. Smyth*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 44, 1093 (1958).
- [5] *G.N. Schrauzer*, Angew. Chemie 88, 465 (1976); *ibid.* Int. Ed. 15, 417 (1976).
- [6] *D.C. Hodgkin, J. Kamper, J. Lindsey, M. Mackay, J. Pickworth, J.H. Robertson, C.B. Shoemaker, J.G. White, R.J. Prosen & K.N. Trueblood*, Proc. Roy. Soc. A 242, 228 (1957).
- [7] *D.C. Hodgkin, J. Pickworth, J.H. Robertson, R.J. Prosen, R.A. Sparks & K.N. Trueblood*, Proc. Roy. Soc. A 251, 306 (1959).
- [8] *K. Venkatesan, D. Dale, D.C. Hodgkin, C.E. Nockolds, F.H. Moore & B.H. O'Connor*, Proc. Roy. Soc. A 323, 455 (1971).
- [9] *P.G. Lenhart & D.C. Hodgkin*, Nature 192, 937 (1961).
- [10] *P.G. Lenhart*, Proc. Roy. Soc. A 303, 45 (1968).
- [11] *G.N. Schrauzer, E. Deutsch & R.J. Windgassen*, J. Amer. chem. Soc. 90, 2441 (1968).
- [12] *G.N. Schrauzer & E. Deutsch*, J. Amer. chem. Soc. 91, 3341 (1969).
- [13] *J.M. Pratt*, 'Inorganic Chemistry of Vitamin B₁₂', Academic Press, London und New York 1972, S.222ff. und dort zit. Ref.
- [14] *G.N. Schrauzer & R.J. Windgassen*, J. Amer. chem. Soc. 89, 1999 (1967).
- [15] *G.N. Schrauzer*, Accounts chem. Res. 1, 97 (1968).
- [16] *F.R. Jensen, V. Madan & D.H. Buchanan*, J. Amer. chem. Soc. 92, 1414 (1970).
- [17] *E.L. Smith, L. Mervyn, A.W. Johnson & N. Shaw*, Nature 194, 1175 (1962).
- [18] *E.L. Smith, L. Mervyn, P.W. Muggleton, A.W. Johnson & N. Shaw*, Ann. New York Acad. Sci. 112, 565 (1964).
- [19] *R.A. Firth, H.A.O. Hill, J.M. Pratt, R.G. Thorp & R.J.P. Williams*, J. chem. Soc. (A) 1968, 2428.
- [20] *J.D. Brodie*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 62, 461 (1969).
- [21] *A.W. Johnson, L. Mervyn, N. Shaw & E.L. Smith*, J. chem. Soc. 1963, 4146.
- [22] *O. Müller & G. Müller*, Biochem. Z. 337, 179 (1963).
- [23] *K. Bernhauer & E. Irion*, Biochem. Z. 339, 530 (1964).
- [24] *L. Walder, G. Rytz, K. Meier & R. Scheffold*, Helv. 61, 3013 (1978).
- [25] *H. Eckert, D. Lenoir & L. Ugi*, J. organometal. Chemistry 141, C 23 (1977).
- [26] *J. Schäffler & J. Rézey*, Angew. Chemie 90, 906 (1978).
- [27] *R. Barnett, H.P.C. Hogenkamp & R.H. Abeles*, J. biol. Chemistry 241, 1483 (1966).
- [28] *W. Friedrich*, in «Biochemisches Taschenbuch», 2.Auflage, S.708, Herausgeber H.M. Rauen, Springer-Verlag, Berlin 1964.
- [29] *H.P.C. Hogenkamp*, Fed. Proc. 25, 1623 (1966).
- [30] a) *G.N. Schrauzer & R.J. Holland*, J. Amer. chem. Soc. 93, 4060 (1971); b) *J.H. Grate & G.N. Schrauzer*, *ibid.* 101, 4601 (1979).
- [31] *H.P.C. Hogenkamp, J.E. Rush & C.A. Swenson*, J. biol. Chemistry 240, 3641 (1965).
- [32] *G.N. Schrauzer, J.W. Sibert & R.J. Windgassen*, J. Amer. chem. Soc. 90, 6681 (1968).
- [33] *B.C. McBride, J.M. Wood, J.W. Sibert & G.N. Schrauzer*, J. Amer. chem. Soc. 90, 5276 (1968).
- [34] *W.H. Pailles & H.P.C. Hogenkamp*, Biochemistry 7, 4160 (1968).
- [35] *R.T. Taylor & H. Weissbach*, Arch. Biochemistry Biophysics, 123, 109 (1968).
- [36] *B.M. Babior*, J. biol. Chemistry 245, 6125 (1970).
- [37] *G. Agnes, H.A.O. Hill, J.M. Pratt, S.C. Ridsdale, F.S. Kennedy & R.J.P. Williams*, Biochem. biophys. Acta 252, 207 (1971).
- [38] *J.-Y. Kim, N. Imura, T. Ukita & T. Kwan*, Bull. chem. Soc. Japan 44, 300 (1971).
- [39] *G.N. Schrauzer, J.H. Weber, T.M. Beckham & R.K.Y. Ho*, Tetrahedron Letters 1971, 275.
- [40] *N. Imura, E. Sakegawa, S.-K. Pan, K. Nugao, J.-Y. Kim, T. Kwan & T. Ukita*, Science 172, 1248 (1971).
- [41] *R.E. De Simone, M.W. Penley, L. Charbonneau, S.G. Smith, J.M. Wood, H.A.O. Hill, J.M. Pratt, S. Ridsdale & R.J.P. Williams*, Biochem. biophys. Acta 304, 851 (1973).
- [42] *G.H. Beaven, E.R. Holiday, E.A. Johnson, B. Ellis & V. Petrow*, J. Pharm. Pharmacolog. 2, 944 (1950).
- [43] *D.H. Dolphin, A.W. Johnson, R. Rodrigo & N. Shaw*, Pure appl. Chemistry 7, 539 (1963).
- [44] *R.A. Firth, H.A.O. Hill, B.E. Mann, J.M. Pratt, R.G. Thorp & R.J.P. Williams*, J. chem. Soc. (A) 1968, 2419.
- [45] *G. Costa, G. Mestroni, G. Tauzher & L. Stefani*, J. organometal. Chemistry 6, 181 (1966).
- [46] *S. Brückner, M. Calligaris, G. Nardin & L. Randaccio*, Inorg. chim. Acta 3, 308 (1969).
- [47] *R.A. Firth, H.A.O. Hill, B.E. Mann, J.M. Pratt & R.G. Thorp*, Chem. Commun. 1967, 1013.
- [48] *D. Lexa, J.M. Savéant & J. Zickler*, J. Amer. chem. Soc. 99, 2786 (1977).

- [49] *D. Lexa & J. M. Savéant*, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 2652 (1976).
- [50] *D. Lexa & J. M. Savéant*, *Chem. Commun.* 1975, 872.
- [51] *N. Kornblum & J. Widmer*, *J. Amer. chem. Soc.* **100**, 7086 (1978).
- [52] *N. Kornblum, S. C. Carlsson & R. G. Smith*, *J. Amer. chem. Soc.* **101**, 647 (1979).
- [53] *N. Kornblum, J. Widmer & S. C. Carlsson*, *J. Amer. chem. Soc.* **101**, 658 (1979).
- [54] *O. Schindler*, *Helv.* **34**, 1356 (1951).
- [55] *O. Müller & G. Müller*, *Biochem. Z.* **336**, 299 (1962).
- [56] *H. Diehl & R. Murie*, *Iowa State Coll. J. Sci.* **26**, 555 (1952).
- [57] *J. A. Hill, J. M. Pratt & R. J. P. Williams*, *J. theor. Biol.* **3**, 423 (1962).
- [58] *J. M. Pratt*, *J. chem. Soc.* 1964, 5154.
- [59] *S. L. Tackett, J. W. Collat & J. C. Abbott*, *Biochemistry* **2**, 919 (1963).
- [60] *P. K. Das, H. A. O. Hill, J. M. Pratt & R. J. P. Williams*, *J. chem. Soc. (A)* 1968, 1261.
- [61] *G. H. Beaven & E. A. Johnson*, *Nature* **176**, 1264 (1955).
- [62] *G. E. Boxer & J. C. Rickards*, *Arch. Biochemistry Biophysics* **30**, 382 (1951).
- [63] *K. Bernhauer & O. Müller*, *Biochem. Z.* **334**, 199 (1961).
- [64] *K. Pan & M. Hsu*, *Proceedings of the 10th Internat. Conf. Coord. Chemistry, Tokyo 1967*, S.296.
- [65] *D. Cavallini, R. Scandurra, E. Barboni & M. Marcucci*, *F.E.B.S. Letters* **1**, 272 (1968).
- [66] *D. Cavallini, R. Scandurra, E. Barboni, & M. Marcucci*, *Atti Accad. Naz. Lincei, Rend. Sci. fis. mat. e nat.* **45**, 390 (1968).
- [67] *J. W. Dubnoff*, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **16**, 484 (1964).
- [68] *E. L. Smith*, 'Vitamin B₁₂', 1st edition, Methuen, London 1960.
- [69] *J. L. Peel*, *Biochem. J.* **88**, 296 (1963).
- [70] *N. Adler, T. Medwick & T. J. Poznanski*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 5018 (1966).
- [71] *P. W. Jolly, F. G. A. Stone & K. Mackenzie*, *J. chem. Soc.* 1965, 6416.
- [72] *A. Bright, J. F. Malone, J. K. Nicholson, J. Powell & B. L. Shaw*, *Chem. Commun.* 1971, 712.
- [73] *A. J. Hubert, A. Georis, R. Warin & P. Teyssie*, *J. chem. Soc. Perkin II* 1972, 366.
- [74] *H. C. Clark & H. Kurosawa*, *Inorg. Chemistry* **12**, 357, 1566 (1973).
- [75] *P. Golborn & F. Scheinmann*, *J. chem. Soc. Perkin I* 1973, 2870.
- [76] *E. J. Corey & J. W. Suggs*, *J. org. Chemistry* **38**, 3224 (1973).
- [77] *C. F. Lochow & R. G. Miller*, *J. org. Chemistry* **41**, 3020 (1976).
- [78] *D. Baudry, M. Ephritikhine & H. Felkin*, *Chem. Commun* 1978, 694.
- [79] *Y. Sasson & G. L. Rampel*, *Tetrahedron Letters* 1973, 4133.
- [80] *W. Strohmeier & L. Weigelt*, *J. organometal. Chemistry* **86**, C 17.
- [81] *H. Suzuki, Y. Koyama, Y. Moro-oka & T. Ikawa*, *Tetrahedron Letters* 1979, 1415.
- [82] *F. G. Cowherd & J. L. von Rosenberg*, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 2157 (1969).
- [83] Für Übersichtsartikel betreffend Übergangsmetallisomerisierungen, vgl.: *C. A. Tolman*, in 'Transition Metal Hydrides', E. L. Muetterties, Verlag Marcel Dekker, New York 1971, S.271.
- [84] *W. T. Hendrix & J. L. von Rosenberg*, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 4850 (1976).
- [85] *C. P. Casey & C. R. Cyr*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 2240 (1973).
- [86] *P. Taylor & M. Orchin*, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 6504 (1971).
- [87] *R. Cramer*, *Accounts chem. Res.* **1**, 186 (1968).
- [88] *M. Green & R. P. Hughes*, *J. chem. Soc. Dalton* 1976, 1907.
- [89] *M. Green*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **295**, 160 (1977).
- [90] *T. H. Whitesides & J. P. Neilan*, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 63 (1976).
- [91] *C. P. Casey & C. R. Cyr*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 2248 (1973).
- [92] *T. A. Manuel*, *J. org. Chemistry* **27**, 3941 (1962).
- [93] *G. F. Emerson & R. Pettit*, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4591 (1962).
- [94] *J. F. Harrod & A. J. Chalk*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3491 (1966).
- [95] *J. P. Collman & W. R. Roper*, *Adv. Organometal. Chemistry* **7**, 54 (1968).
- [96] *J. P. Collman*, *Accounts chem. Res.* **1**, 136 (1968).
- [97] *G. W. Parshall*, *Accounts chem. Res.* **8**, 113 (1975).
- [98] *E. J. Corey, N. J. Cooper & M. L. H. Green*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **74**, 811 (1977).
- [99] *J. D. Brodie & M. Poe*, *Biochemistry* **10**, 914 (1971).
- [100] *W. Friedrich & J. P. Nordmeyer*, *Z. Naturforsch.* **23b**, 1119 (1968).
- [101] *W. Friedrich & J. P. Nordmeyer*, *Z. Naturforsch.* **24b**, 588 (1969).
- [102] *W. Friedrich & J. P. Nordmeyer*, *Z. Naturforsch.* **25b**, 972, 979 (1970).
- [103] *M. Genas & T. Rull*, *Bull. Soc. chim. France* 1962, 1841.