

## 195. Die stereospezifische Reduktion von (1*R*)-3-*endo*-Aminocampher zu (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol

von Horst Pauling

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

Herrn Professor Dr. H. Bretschneider zum siebzigsten Geburtstag gewidmet

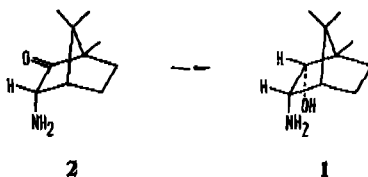
(17. IV. 75)

**Summary.** The highly stereospecific reduction of (1*R*)-3-*endo*-aminobornan-2-one (**2**) to [1*R*]-3-*endo*-amino-2-*endo*-bornanol (**1**) is described. This reaction is achieved by using alkylaluminumdichlorides, a new group of reducing agents for the reduction of the ketone **2** to the secondary alcohol **1**<sup>1)</sup>.

**Einführung.** – (1*R*)-3-*endo*-Amino-2-*endo*-bornanol (**1**) (Synonym: (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol) ist als Zwischenprodukt bei der Herstellung von potentiellen Ganglienblockern [2], bei der Synthese von Verbindungen, die auf Enzym- und pharmakologische Wirkungen geprüft worden sind [3], sowie bei der Gewinnung von Glibornurid<sup>2)</sup>, eines hochwirksamen oralen Antidiabetikums [4], verwendet worden.

Die Herstellung von **1** ist mehrfach in der Literatur erwähnt worden. Als Ausgangsmaterial dient dabei (1*R*)-3-*endo*-Amino-bornan-2-on (**2**) (Synonym: (1*R*)-3-*endo*-Aminocampher). Aus diesem kann **1** gemäss *Schema 1* auf dem von *Duden et al.* [5] gefundenen und auch von andern [6–8] verfolgten Wege durch Reduktion mit Natrium in feuchtem Äther gewonnen werden. *Van Tamelen et al.* [9] führten diese Reduktion dann später erstmals mit Lithiumaluminiumhydrid aus. Diese Prozedur ist von mehreren Autoren wiederholt worden [2–4] [10–13].

*Schema 1*

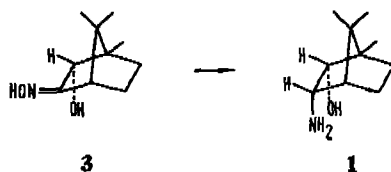


Als Ausgangsmaterial zur Herstellung von **1** hat auch 2-*endo*-Hydroxy-3-hydroxyiminobornan (**3**) Verwendung gefunden (*Schema 2*), wobei die Reduktion von **3** zu **1** mit Natriumamalgam in Wasser [14] oder mittels Lithiumaluminiumhydrid [12] durchgeführt worden ist.

<sup>1)</sup> Diese Reduktion ist Gegenstand von Patentanmeldungen, z. B. [1].

<sup>2)</sup> Wirkstoff von *Glutril*®, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.

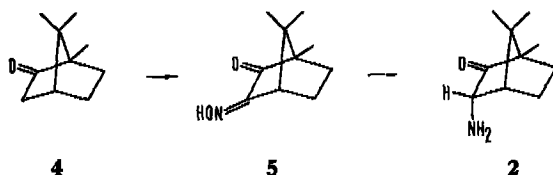
Schema 2



Unsere Arbeiten auf dem von *Bretschneider et al.* vorgeschlagenen Weg [4] zur Synthese des oben erwähnten Antidiabetikums machten es erforderlich, **1** in isomerenfreier Form zu gewinnen.

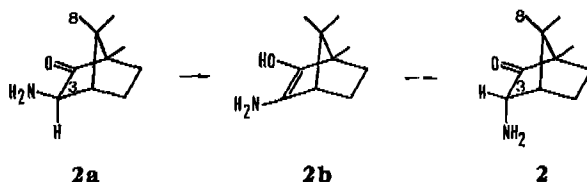
Von den beiden zur Synthese von **1** geeigneten Ausgangsverbindungen **2** und **3** kommt im Hinblick auf ein technisches Verfahren nur **2** in Frage, der seinerseits aus dem natürlichen *D*-Campher (**4**) über den Isonitrosocampher **5** leicht und in guten Ausbeuten gemäss *Schema 3* zugänglich ist [2] [15] [16].

Schema 3



In **2** steht die Aminogruppe am C(3) in der *endo*-Stellung, weil sich das entsprechende 3-*exo*-Amino-bornan-2-on (**2a**) (s. *Schema 4*) über die Enolform **2b** leicht in **2** umlagern kann. (**2a** ist im Vergleich zu **2** wegen der sterischen Hinderung zwischen der *exo*-Aminogruppe und der Methylgruppe in Stellung 8 das thermodynamisch weitaus unstabilere Epimere!).

Schema 4

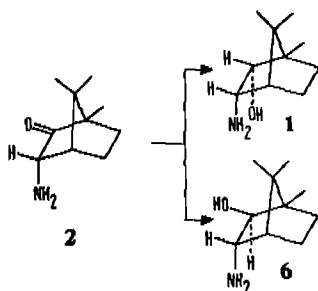


Die *endo*-Stellung der Aminogruppe ist NMR.-spektrographisch [11] bewiesen worden.

Die Reduktion der Kctogruppe in **2** kann zu den beiden diastereomeren Alkoholen **1** und **6** führen (s. *Schema 5*), deren Struktur mittels chemischer [6] [7] und NMR.-spektroskopischer [2] [3] [10] Untersuchungen bewiesen worden ist.

Wie eingangs erwähnt, ist die Herstellung des uns interessierenden Aminoalkohols **1** wiederholt beschrieben worden. In keiner der entsprechenden Mitteilungen ist jedoch ein schlüssiger Beweis angegeben, dass das jeweils dargestellte **1** frei vom Diastereomeren **6** erhalten worden ist.

Schema 5



Unsere Untersuchungen auf diesem Gebiet haben nun durch Nacharbeiten der genannten Mitteilungen ergeben, dass auf den angeführten Wegen isomerenfreies **1** nicht erhalten werden kann. Unsere eigenen Versuche haben dann zu Reduktionsmitteln geführt, die die Reduktion von **2** zu **1** stereoselektiv durchzuführen gestatten.

**Diskussion und Analytik.** – Bei Verwendung von natürlichem (+)-Campher (**4**) als Ausgangsmaterial fallen die beiden daraus gemäss der *Schemata 3* und *5* herstellbaren Aminobornanole **1** und **6** als optisch aktive Verbindungen an. Die Bestimmung ihrer Drehwerte eignet sich vorzüglich zur Gehaltsbestimmung von Gemischen dieser beiden Substanzen.

Obwohl in der Mehrzahl der Veröffentlichungen, die sich mit der Darstellung von **1** befassen [2–6] [8] [9] [11], von optisch aktivem Campher ausgegangen wurde<sup>3)</sup>, wird leider nur in der ersten Arbeit auf diesem Gebiet [5]<sup>4)</sup> ein Wert für die spezifische Drehung von **1** angegeben, u.z.  $[\alpha]_D = -42^\circ 28'5$ . Aus den in dieser Mitteilung angegebenen Messwerten lässt sich unschwer ermitteln, dass den Autoren [5] bei der Berechnung des obigen Wertes ein Rechenfehler unterlaufen ist, denn aus den experimentellen Daten ergibt sich ein rechnerischer Wert von  $[\alpha]_D = -22,0^\circ$ . Wir haben den hier in Rede stehenden Versuch von *Duden et al.* nachvollzogen und erhielten dabei jeweils Präparate von  $[\alpha]_D^{20} = +24,5^\circ$  ( $c = 1$ , Methanol), die also entgegengesetzten Drehsinn aufwiesen.

Es liegt wahrscheinlich in der Veröffentlichung von *Duden et al.* ein Druckfehler vor, wie dies bei näherer Durchsicht in der gleichen Mitteilung noch an zwei weiteren Stellen der Fall ist ([5] S. 66 und 72).

Wir haben reines (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol (**1**) als Bezugs substanz für die Festlegung analytischer Daten wie folgt hergestellt: *Drefahl et al.* [7] haben gefunden, dass **1** mit seinen beiden in *cis*-Stellung angeordneten  $\text{NH}_2$ - und  $\text{OH}$ -Gruppen, im Gegensatz zum diastereoisomeren **6**, mit  $\text{CoCl}_2$  in 98proz. Methanol einen rotvioioletten unlöslichen Komplex der Zusammensetzung 6 Aminoalkohol : 3 Co : 2 Cl :  $n$   $\text{CH}_3\text{OH}$  gibt. Wir haben diesen Komplex hergestellt, ihn durch Auswaschen gereinigt, dann im System Äther/3*N*  $\text{NH}_4\text{OH}$  aufgeschlämmt und das Kobalt durch Einleiten von  $\text{H}_2\text{S}$  ausgefällt. Das so erhaltene und aus Petroläther (Sdp. 80–105°) umkristallisierte **1** wurde noch zweimal dieser Prozedur unterworfen. Danach blieben die folgenden *physikalischen Werte* dieser farblosen, die Nasenschleimhaut reizenden Kristalle konstant:

<sup>3)</sup> In den restlichen Arbeiten [2] [7] [10] [12] werden darüber keinerlei Angaben gemacht!

<sup>4)</sup> S. 66.

<sup>5)</sup> Im Beilstein, Bd. XIII H, S. 353 wird dieser Wert mit  $[\alpha]_D^{18} = -62^\circ 28'$  falsch zitiert.

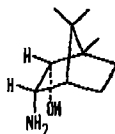
**Schmelzpunkt:** 162.8° (korrigiert; bestimmt mit dem Gerät *Mettler* FP 1; ab 130° mit 2°/Min.);

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +35.8^\circ$  ( $c = 1$ , Methanol).

**Dünnschichtchromatographie.** Diese Methode eignet sich ganz vorzüglich als Reinheitskriterium. Sie ist schnell durchführbar, gut reproduzierbar und sehr empfindlich (Nachweisgrenze: ca. 1  $\mu\text{g}$ ). Dabei werden die vier möglichen diastereomeren 3-Amino-bornan-2-ole **1**, **6**, **7** und **8**, sowie die beiden möglichen 3-Amino-bornan-2-one **2** und **2a** gut voneinander getrennt. Es werden *Merck*-DC-Fertigplatten Kieselgel F 254 verwendet. Das Laufmittel ist ein Gemisch gleicher Volumenteile Aceton und 2-Propanol. Die Laufstrecke beträgt ca. 15 cm. Als Nachweissagens verwenden wir «Ninhydrin Sprühreagenz 0,1% für die Chromatographie» von *Merck*. Nach dem Besprühen wird die Platte dann ca. 0.5–1 Minute mit dem Heissluftföhn erwärmt, bis die Flecken sichtbar werden.

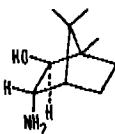
*Rf*-Werte:

(1*R*)-3-*endo*-Amino-  
2-*endo*-bornanol (**1**)



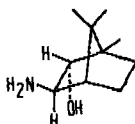
ca. 0,55

(1*R*)-3-*endo*-Amino-  
2-*exo*-bornanol (**6**)



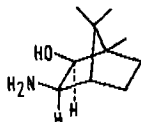
0,15–0,20

(1*R*)-3-*exo*-Amino-2-  
*endo*-bornanol (**7**) [14] [12]<sup>6)</sup>



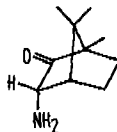
0,30–0,33

(1*R*)-3-*exo*-Amino-2-  
*exo*-bornanol (**8**) [2] [10–12]<sup>6)</sup>



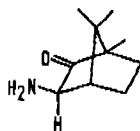
0,65–0,70

(1*R*)-3-*endo*-Amino-bornan-2-on (**2**)



ca. 0,75

(1*R*)-3-*exo*-Amino-bornan-2-on (**2a**<sup>7)</sup>)



ca. 0,80

6) Es ist uns beim Nacharbeiten dieser Mitteilung nicht gelungen, völlig isomerenfrei **7** und **8** gemäss den dort angegebenen Vorschriften zu gewinnen.

7) **2a** bildet sich stets in geringerer Menge – neben dem Hauptprodukt **2** – bei der Reduktion von Isonitrosocampher **5** z. B. mittels Zn/NaOH.

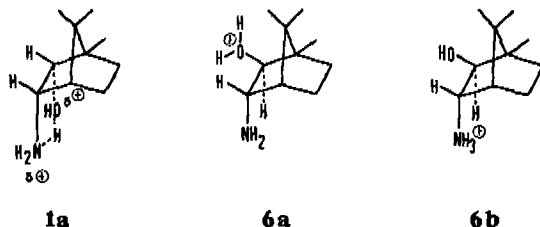
Nach dem Entwickeln erscheinen die vier Aminoalkohole **1**, **6**, **7** und **8** in - etwas voneinander verschiedenen - violettbraunen, und die beiden Aminocampher **2** und **2a** in gelb-bräunlichen Farbtönen.

Die NMR.-Spektren von **1** und **6** unterscheiden sich recht deutlich voneinander [3] [10], wobei in Gemischen beider Verbindungen, die als Hauptbestandteil **1** besitzen, Mengen von ca. 5% **6** noch erkannt werden können.

Die Massenspektren der freien Aminoalkohole **1** und **6** sind beschrieben worden [13], wobei festgestellt wurde, dass diese Methode nicht zur Bestimmung der epimeren Natur dieser Verbindungen geeignet ist. Wir können bestätigen, dass die Spektren von **1** und **6** tatsächlich sehr ähnlich sind, wobei nur der Pik *m/e* 95 im Falle von **1** ungefähr die doppelte Intensität von dem in **6** aufweist.

Sehr deutlich hingegen unterscheiden sich diese beiden Verbindungen jedoch dann, wenn man die Spektren der durch chemische Ionisation erhaltenen protonierten Aminoalkohole **1a** und **6a** analog den in [17] beschriebenen und interpretierten Verbindungen aufnimmt. Der Wasserstoffverlust aus **1a** ist wegen der Stabilisierung dieser protonierten Molekel durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen den beiden *cis*-ständigen Liganden viel geringer als dies im un-stabilisierten **6a** der Fall ist, wobei die am Stickstoff protonierte Form **6b** als (*M* + H<sup>+</sup>)-pik erhalten bleibt, d. h. nicht dehydratisiert wird.

Schema 6



Der Pik *m/e* 152 (*M* + H<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O), der in **6a** ca. 30% des Piks *M* + H<sup>+</sup> (170) ausmacht, beträgt in **1a** nur ca. 3% des protonierten *M*-Piks.

Die IR.-Spektren der beiden Aminoalkohole **1** und **6** weisen folgende charakteristische Absorptionsbanden (in cm<sup>-1</sup>) auf:

**1**: 3098, 2744 (OH-Schwingung; gebunden), 1068 (Alkohol-II-bande), 3354, 3338, 3292, 1600 (Schwingungen der NH<sub>2</sub>-Gruppe).

**6**: 3500 (OH; nicht gebunden), 3108, 2810, 2778 (OH; gebunden), 1081, 1076 (Alkohol-II-banden), 3342, 3282, 1658, 1598 (NH<sub>2</sub>).

Die Reduktion des (1*R*)-3-*endo*-Aminocamphers (**2**) kann gemäss Schema 5 zu den beiden diastereomeren Aminoalkoholen (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol (**1**) und (1*R*)-3-*endo*-Aminoisoborneol (**6**) führen. Mit Hilfe der oben angeführten analytischen Methoden ist es nun leicht möglich, den jeweiligen Gehalt von **1** und **6** der bei Reduktionen von **2** erhaltenen Produkte zu bestimmen. Eine schnelle quantitative Bestimmung des Isomerenverhältnisses von **1** zu **6** bietet sich in der Drehwertbestimmung an. Der Wert der spezifischen Drehung [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> (*c* = 1, Methanol) beträgt für **1** + 35,8°, derjenige für **6** - 8,2° (*c* = 1, Methanol) (Lit.: - 8° 44' bei *c* = 21,9 [5]<sup>8)</sup>).

<sup>8)</sup> Die Herstellung von **6** ist in folgenden Veröffentlichungen beschrieben worden: [18] [5] [6] [9] [11] [2], [12]. Wir haben **6** durch katalytische Reduktion von **2** mit Raney-Nickel in Methanol bei 90° und 100 atü Wasserstoffdruck dargestellt. Nach Umkristallisation aus Diisopropyläther erhält man isomerenfreies (DC.) **6** in einer Ausbeute von 71,7% d. Th.

Mit Hilfe der in Fig. 1 angegebenen graphischen Darstellung kann man dann von dem jeweils gemessenen Wert für die spezifische Drehung die zugehörige Isomerenverteilung ablesen.

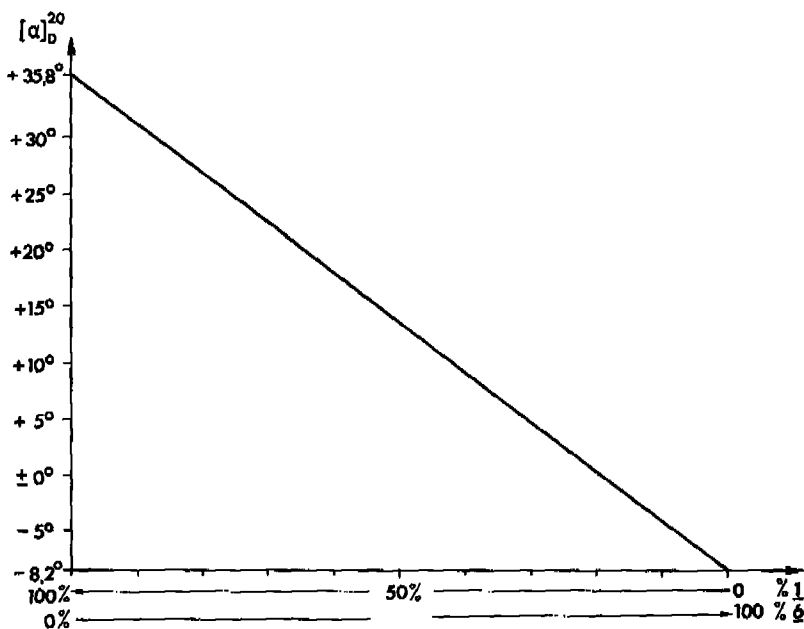


Fig. 1. Spezifische Drehung von Gemischen von 1 und 6

Mit diesem Hilfsmittel in der Hand haben wir die beiden in der Literatur beschriebenen Methoden (s. oben) der Reduktion von 2 zu 1 gemäss Schema 1 nachgearbeitet. Dabei fanden wir für die Reduktion mittels Natrium in feuchtem Äther gemäss [5-8] ein Produkt mit  $[\alpha]_D^{20} = +24,5^\circ$ . Da es nach DC. nur aus den beiden Aminoalkoholen 1 und 6 besteht, ergibt sich eine Isomerenverteilung von 75% 1 und 25% 6.

Etwas besser sieht die Isomerenverteilung bei der Reduktion von 2 mittels Lithiumaluminiumhydrid in Äther gemäss [2] [3] [9-13] aus. Das hierbei erhaltene Produkt weist ein  $[\alpha]_D^{20}$  von  $+27,5^\circ$  auf; dieser Wert entspricht einer Isomerenverteilung von 81,5% 1 und 18,5% 6. Wir haben versucht, durch mehrmaliges Umkristallisieren (Petroläther 80-105°) aus dem letztgenannten Gemisch reines 1 zu gewinnen. Nach 10 Umkristallisationen - unter Verlust etwa der Hälfte des eingesetzten Materials - konnte daraus lediglich ein Isomeregemisch von der Zusammensetzung 86,5% 1 und 13,5% 6 erhalten werden. Daraus geht hervor, dass durch Umkristallisation derartiger Gemische reines 1 praktisch nicht zu gewinnen ist.

Auch die Schmelzpunktbestimmung ist eine geeignete Methode zur Reinheitsbestimmung von 1, jedoch ist sie weniger spezifisch und verlangt einige Übung. Wegen der relativ leichten Sublimierbarkeit der Aminobornanole muss sie in geschlossenen Glaskapillaren erfolgen. In Fig. 2 sind die Schmelzpunkte für verschiedene Mischungen von 1 und 6 angegeben (Mittelwerte aus jeweils 3 Messungen). Reines 1 schmilzt bei 162,8°; reines 6 bei 192,0°.

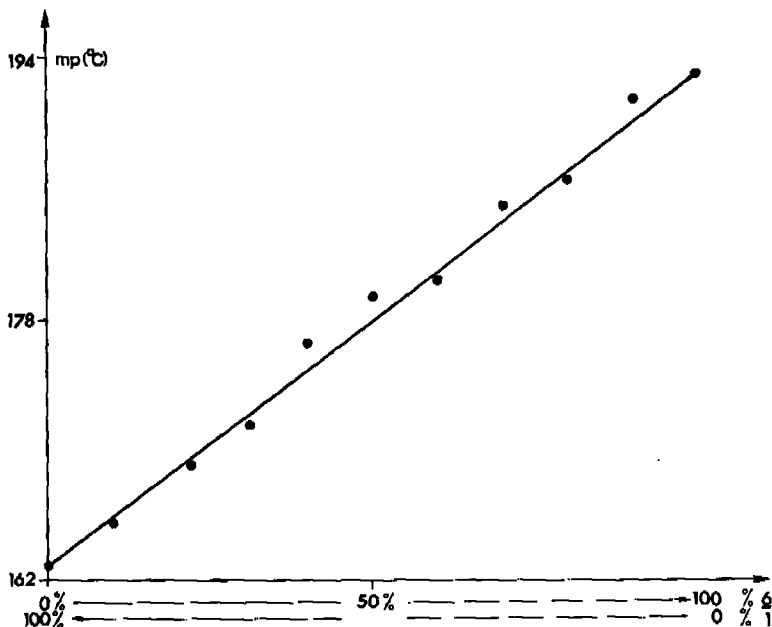


Fig. 2. Schmelzpunkt von Gemischen 1 und 6

**Resultate.** – Wir haben die Reduktion von (1*R*)-3-*endo*-Aminocampher (**2**) (bzw. von dessen Hydrochlorid  $2 \cdot \text{HCl}$ ), die gemäss Schema 5 zu (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol (**1**) und [1*R*]-3-*endo*-Aminoisoborneol (**6**) führen kann, mit einer Reihe verschiedener Reduktionsmittel durchgeführt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind sie in die folgenden Gruppen unterteilt: A) Komplexe Hydride; B) Chloroaluminiumhydride; C) Organoaluminiumverbindungen.

Dabei bezieht sich die Menge Reduktionsmittel jeweils auf ein Mol des Ausgangsmaterials **2** bzw.  $2 \cdot \text{HCl}$  und die Ausbeute auf aus Petroläther (80–105°) umkristallisiertes Aminobornanolgemisch **1** und **6**. Es wurde bei Raumtemperatur und unter Inertgasatmosphäre gearbeitet.

 A) Reduktion von **2** mit komplexen Hydriden

Tabelle 1

Versuchs-Nr.	Ausgangsmaterial	Art & Menge des Reduktionsmittels	Lösungsmittel	Ausbeute %	Isomeren-Verteilung	
					o/ <b>1</b>	o/ <b>6</b>
1	<b>2</b>	1,03 $\text{LiAlH}_4$ [9]	Äther	67,5	81,5	18,5
2	<b>2</b>	1,96 $\text{NaBH}_4$	90proz. Methanol	58	75	25
3	<b>2</b>	2,1 $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_2]_3$	Diglyme/Toluol	62	86,5	13,5

Obwohl **1** bei der Reduktion von **2** mit diesen komplexen Hydriden das überwiegend gebildete Isomere ist, lässt es sich aus den erhaltenen Mischungen durch Umkristallisation nicht rein isolieren.

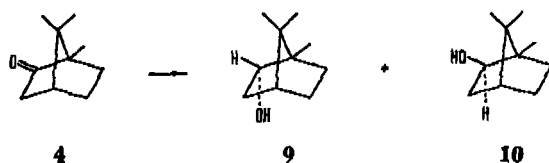
B) Reduktion von **2** mit Chloralanelen

Tabelle 2

Versuchs-Nr.	Ausgangsmaterial	Art und Menge des Reduktionsmittels	Lösungsmittel	Ausbeute %	Isomeren-Verteilung	
					% <b>1</b>	% <b>6</b>
4	<b>2</b>	1,0 $\text{HAlCl}_2^9$	Äther	–	–	–
5	<b>2</b>	1,2 $\text{HAlCl}_2^9$	Äther	19	97	3
6	<b>2</b>	2,2 $\text{HAlCl}_2^9$	Äther	70,5	97,5	2,5
7	<b>2</b>	2,2 $\text{HAlCl}_2^{10}$	Diisopropyläther	70	97,5	2,5
8	<b>2</b> · HCl	2,0 $\text{HAlCl}_2^9$	Äther	71	95	5
9	<b>2</b> · $\text{AlCl}_3$	1,0 $\text{HAlCl}_2^9$	Äther	54	97	3
10	<b>2</b>	3,0 $\text{HAlCl}_2^{11}$	Äther	62	95	5
11	<b>2</b>	$\text{CaH}_2 + 2\text{AlCl}_3$	Diisopropyläther	–	–	–
12	<b>2</b>	$\text{NaH} + \text{AlCl}_3$	Äther	–	–	–
13	<b>2</b>	1,2 $\text{H}_2\text{AlCl}^{12}$	Diisopropyläther	17	85	15

*Eliel et al.* haben die Reduktion von *Campher* (**4**) mit ungefähr äquimolarer Menge  $\text{HAlCl}_2$  beschrieben [19]. Sie führt zu einem Gemisch von ca. 27% Borneol (**9**) und ca. 70% Isoborneol (**10**).

Schema 7



Eine der beiden am Brückenkohlenstoffatom stehenden Methylgruppen befindet sich nahezu über der Carbonylgruppe von **4** und stellt damit für sie eine beträchtliche sterische Hinderung dar. Deswegen nähert sich das Reduktionsmittel überwiegend von der weniger stark gehinderten *endo*-Seite des Cyclohexanringes unter Bildung des Isoborneolderivates.

<sup>9)</sup> Hergestellt gemäss  $\text{LiAlH}_4 + 3 \text{AlCl}_3 \rightarrow \text{LiCl} + 4 \text{HAlCl}_2$  [19].

<sup>10)</sup> Hergestellt gemäss  $\text{NaAlH}_4 + 3 \text{AlCl}_3$  durch einstündiges Rückflusskochen in Diisopropyläther.

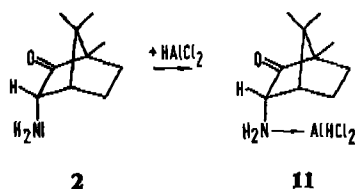
<sup>11)</sup> Hergestellt gemäss  $\text{LiH} + \text{AlCl}_3$  in Äther durch einstündiges Rückflusskochen. Das verwendete LiH war vorher aus stückigem Material in der Kugelmühle unter abs. Äther pulverisiert worden.

<sup>12)</sup> Hergestellt aus  $\text{NaAlH}_4 + \text{AlCl}_3 \rightarrow \text{NaCl} + 2 \text{H}_2\text{AlCl}$ .



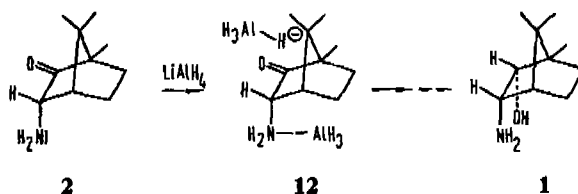
Aus unserem Versuch Nr. 4, bei dem der *Aminocampher* **2** vorgelegt und die ätherische Lösung des Reduktionsmittels zugetropft wurde, geht hervor, dass bei Zusammengeben von äquimolaren Mengen Keton **2** und Reduktionsmittel – im Gegensatz zum Campher (**4**) – praktisch keinerlei Reduktion stattfindet. Die Erklärung dafür liegt in der Bildung des Komplexes **11**, die der Reduktion vorgeschaltet ist:

Schema 8



Eine Erklärung der überwiegenden Bildung des 3-*endo*-Aminoborneols (**1**) bei der Reduktion von 3-*endo*-Aminocampher (**2**) mittels  $\text{LiAlH}_4$  ist in [11] gegeben worden (s. Schema 9).

Schema 9



Aufgrund der Komplexbildung zwischen der 3-*endo*-Aminogruppe und dem  $\text{AlH}_3$  erfolgt der Angriff des  $\text{AlH}_4^-$ -Ions auf die Carbonylgruppe von der nun weniger stark gehinderten *exo*-Seite der Molekel, wie es in **12** angegeben ist. Nach Hydrolyse erhält man daraus ein Gemisch der Aminoalkohole **1** und **6** mit einem Gehalt von 81% **1** (siehe Tabelle A).

Wird anstelle von  $\text{LiAlH}_4$   $\text{AlHCl}_2$  als Reduktionsmittel verwendet, so bildet sich zuerst der Komplex **11** (s. Schema 8), bei dem einerseits infolge der grösseren Raumerfüllung der  $-\text{NH}_2 \rightarrow \text{AlHCl}_2$ -Gruppierung in **11** gegenüber der  $-\text{NH}_2 \rightarrow \text{AlH}_3$ -Gruppierung in **12** und andererseits wegen des Grössenunterschiedes des Reduktionsmittels  $\text{AlHCl}_2$  gegenüber  $\text{AlH}_4^-$  die Annäherung desselben an die Carbonylgruppe noch mehr von der *exo*-Seite bevorzugt ist. Daraus resultiert ein Aminobornanolgemisch, das zu rund 95% aus **1** besteht. Aus derartigen Produkten ist **1** nach einmaliger Umkristallisation in guten Ausbeuten fast frei vom Isomeren **6** zu gewinnen.

Wie zu erwarten, tritt vollständige Reduktion von **2** erst bei Reduktionsmittelmengen von  $\geq 2$  mol auf; bei Mengen zwischen 1 und 2 mol ist nach erfolgter Hydrolyse jeweils noch mehr oder weniger viel vom Ausgangsmaterial **2** feststellbar (siehe Tabelle 2, Versuche 5–7).

Dichloraluminiumhydrid haben wir aus  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaAlH}_4$  (Versuch 7) und  $\text{LiH}$  (Versuch 10) hergestellt. Wohl wegen der Unlöslichkeit in den verwendeten Lösungsmitteln ist dies mit  $\text{CaH}_2$  und  $\text{NaH}$  (Versuch 11 und 12) nicht gelungen.

Die der Reduktion von **2** vorgeschaltete Komplexbildung kann analog **11** oder **12** auch mit anderen *Lewis*säuren durchgeführt werden. In Versuch 9 haben wir einen solchen mit wasserfreiem  $\text{AlCl}_3$  hergestellt. Für dessen Reduktion genügt nun im Prinzip die Verwendung von 1 mol  $\text{HAlCl}_2$ .

Monochloralan,  $\text{H}_2\text{AlCl}$ , nimmt bezüglich seiner Raumerfüllung eine Stellung zwischen  $\text{AlH}_3$  und  $\text{HAlCl}_2$  ein. Reduktion von **2** mit  $\text{H}_2\text{AlCl}$  ergibt denn auch eine Isomerenverteilung der Aminoalkohole **1** und **6**, die zwischen der mit  $\text{AlH}_3$  (bzw.  $\text{AlH}_4^\ominus$ ) und  $\text{HAlCl}_2$  erzielten liegt (siehe Versuch Nr. 13).

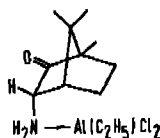
C) Reduktion von **2** mit Organoaluminiumverbindungen

a) Mit Äthylaluminiumverbindungen

Tabelle 3

Versuchs-Nr.	Ausgangsmaterial	Art & Mengo des Reduktionsmittels	Lösungsmittel	Ausbeute %	Isomerenverteilung	
					% <b>1</b>	% <b>6</b>
14	<b>2</b>	2,2 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Al}$	Toluol	78,5	87,5	12,5
15	<b>2</b>	2,2 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCl}$	Toluol	65	95	5
16	<b>2</b>	2,2 $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2^{13)}$	Toluol	60,5	99	1
17	<b>2</b>	2,2 $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2^{14)}$	Toluol	61,5	99	1
18	<b>2</b> · HCl	2,2 $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2^{15)}$	Toluol	74,5	99	1

Auch hier ist wieder feststellbar, dass die Stereoselktivität der Reduktion in der Reihe  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Al} > (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCl} > \text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$ , d.h. mit steigender Raumerfüllung des Reduktionsmittels in unmittelbarer Nähe des Aluminiumatoms, ansteigt. Bei der Verwendung von Äthylaluminiumdichlorid sind folgende Tatsachen sehr bemerkenswert: Diese Reduktion führt praktisch ausschliesslich zum (1*R*)-3-endo-Amino-borneol (**1**). Dies bedeutet, dass im primär entstehenden Komplex **13** die Annäherung des Reduktionsmittels an die Carbonylgruppe wegen der Raumerfüllung der  $-\text{NH}_2 \rightarrow \text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Cl}_2$ -Gruppierung – nur noch «von oben», d.h. von der *exo*-Seite her möglich ist.



**13**

Die Reduktion eines Ketons zum sekundären Alkohol mit Äthylaluminiumdichlorid ist unseres Wissens neu. Da – wie weiter unten aufgeführt – auch andere Alkylaluminiumdichloride (s. Versuche Nr. 31–33, 35 und 36) diese Reaktion mit

<sup>13)</sup> Hergestellt gemäss  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Al} + 2 \text{AlCl}_3 \rightarrow 3 \text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$  durch 2stdg. Erwärmen auf  $60^\circ$  in Toluol

<sup>14)</sup> Von der Firma Schering AG, Bergkamen, Deutschland, bezogen.

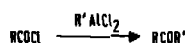
<sup>15)</sup> Hergestellt gemäss  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCl} + \text{AlCl}_3 \rightarrow 2 \text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$  durch 2stdg. Erwärmen auf  $60^\circ$  in Toluol.

sehr guten Resultaten durchzuführen gestatten, ist damit zugleich eine neuartige Gruppe von Reduktionsmitteln zugänglich gemacht worden.

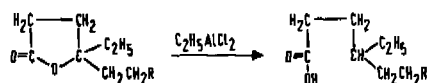
Alkylaluminiumverbindungen, die Ketone zu sekundären Alkoholen zu reduzieren vermögen, müssen an dem zum Aluminium  $\beta$ -ständigen Kohlenstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom aufweisen. Das schliesst z.B. Methyl- oder Phenylaluminiumverbindungen als Reduktionsmittel aus; Äthyl- oder Isobutylaluminiumverbindungen hingegen können geeignet sein.

Die Einwirkung von solchen zu Reduktionen befähigten Alkylaluminiumdichloriden auf reduzierbare organische Verbindungen ist beschrieben worden<sup>16)</sup>. Dabei handelt es sich jedoch nicht um Ketonreduktionen, sondern um einige andere Reaktionstypen, beispielsweise die folgenden:

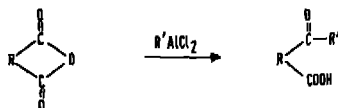
1) Säurechloride können alkyliert werden. Darauf basierend wurde eine wertvolle Keton-synthese entwickelt [20, dort S. 55 u. ff.].



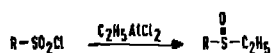
2) Tertiäre  $\gamma$ -Lactone können reduzierend gespalten werden [20, dort S. 87 u. ff.].



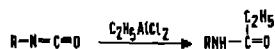
3) Cyclische Dicarbonsäureanhydride können alkylierend unter Bildung von Ketocarbonsäuren gespalten werden [20, dort S. 94 u. ff.].



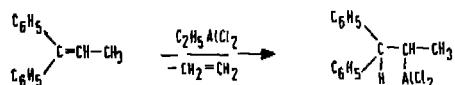
4) Sulfonylchloride können reduktiv alkyliert werden [20, dort S. 71 u. ff.].



5) Isocyanate können alkyliert werden [21a, dort S. 35 und 38].



6) Gewisse Alkene können hydroaluminiiert werden [22].



Ein Versuch der Reduktion eines Ketons mit Alkylaluminiumdichloriden ist unseres Wissens nur einmal beschrieben worden [23]. Es wurde versucht, Diisopropylketon mit Äthylaluminiumdichlorid umzusetzen. Dabei wurden Temperaturen bis 80° angewendet; es konnte keinerlei Reaktion festgestellt werden.

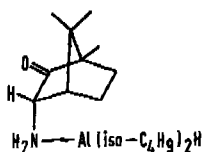
<sup>16)</sup> Zwei ausgezeichnete Übersichtsreferate, in denen u.a. auch dieses behandelt wird, sind von *Reinheckel* [20] und *Bruno* [21] verfasst worden.

## b) Mit Isobutylaluminiumverbindungen

Tabelle 4

Versuchs-Nr.	Ausgangsmaterial	Art & Menge des Reduktionsmittels	Lösungsmittel	Ausbeute %	Isomeren-Verteilung	
					% 1	% 6
19	2	1,0 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH	Toluol	ca. 1	–	–
20	2	2,2 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH	Toluol	73	45	55
21	2 · HCl	2,2 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH	Toluol	75	41	59
22	2	2,2 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> Al	Toluol	80	92	8
23	2 · HCl	2,2 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> Al	Toluol	82	91	9
24	2	0,8 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH + 1,6 AlCl <sub>3</sub>	Toluol	81	98	2
25	2 · HCl	0,8 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH + 1,6 AlCl <sub>3</sub>	Toluol	86	95	5
26	2	0,33 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH + 0,66 AlCl <sub>3</sub>	Toluol	–	–	–
27	2 · BF <sub>3</sub>	0,33 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH + 0,66 AlCl <sub>3</sub>	Toluol	54	96	4
28	2 · HCl	2,5 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH + 3,0 AlCl <sub>3</sub>	THF	–	–	–
29	2 · HCl	2,5 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH + 3,0 AlCl <sub>3</sub>	Äther	63,3	96	4
30	2 · HCl	2,5 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlH + 3,0 AlCl <sub>3</sub>	Dioxan	89,4	96	4
31	2	0,8 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> Al + 1,6 AlCl <sub>3</sub>	Toluol	80,4	100	–
32	2 · HCl	0,8 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> Al + 1,6 AlCl <sub>3</sub>	Toluol	91,2	100	–
33	2 · HCl	2,4 <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> AlCl <sub>2</sub> <sup>17)</sup>	Toluol	90	100	–
34	2 · HCl	2,4 ( <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> AlCl <sup>17)</sup>	Toluol	87	96	4

Wie zu erwarten, findet beim Zusammengeben von äquimolaren Mengen des Aminoketons **2** mit Diisobutylaluminiumhydrid («DIBAH») praktisch keine Reduktion statt. Es bildet sich der Komplex **14**, aus dem nach erfolgter Hydrolyse das Ausgangsmaterial **2** unverändert zurückerhalten wird (Versuch Nr. 19).

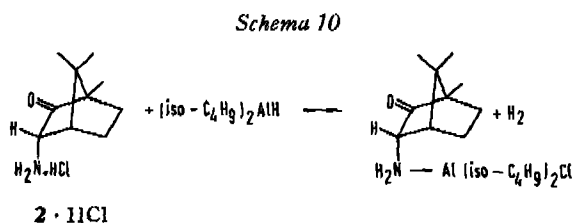


14

<sup>17)</sup> Von der Firma Schering AG, Bergkamen, Deutschland, bezogen.

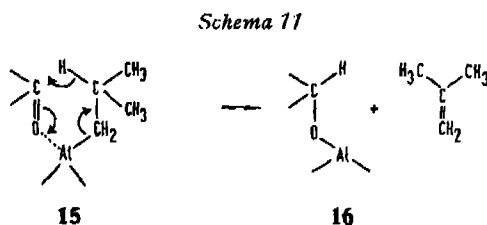
Erst bei Verwendung von mindestens 2 mol DIBAH kann man das gesamte eingesetzte **2** reduzieren, wobei ein Gemisch der beiden isomeren Aminoalkohole **1** und **6** im Verhältnis 45:55 erhalten wird (Versuch Nr. 20).

Statt des Aminoketons **2** kann auch das Hydrochlorid  $2 \cdot \text{HCl}$  als Ausgangsmaterial dienen, wobei dessen Reduktion mit DIBAH jedoch etwas mehr 3-*endo*-Aminoisoborneol (**6**) liefert ( $1:6 = 41:59$ ). Wir erklären uns dies folgendermassen: Bei der Umsetzung von  $2 \cdot \text{HCl}$  mit DIBAH wird gemäss *Schema 10* Wasserstoff ge-

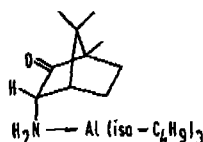


bildet. Dieser auf der *endo*-Seite des Bornanringes entstehende Wasserstoff könnte die Carbonylgruppe «von unten» unter Bildung von **6** angreifen. Da die Reduktion der Ketogruppe von Aminocampher durch Wasserstoff an sich nicht gut verläuft, ist der Beitrag der hier geschilderten Reduktion nicht gross (Versuch Nr. 21). Dass diese - wenn auch kleine - Abweichung in der Stereoselektivität der Reaktion tatsächlich eintritt, kann man auch an den Ergebnissen der Reduktion von  $2 \cdot \text{HCl}$  mit  $\text{HAlCl}_2$  (Versuch Nr. 8) und mit DIBAH/ $\text{AlCl}_3$  (Versuch Nr. 25) feststellen.

Es ist bekannt, dass die Stereoselektivität bei der Reduktion von gehinderten Ketonen bei Verwendung von Triisobutylaluminium («TIBA») im Vergleich zu DIBAH deutlich erhöht ist [21a, dort S. 18] [24]. Im Falle eines TIBA-Überschusses wird dabei in allen Fällen die Hydridübertragung vom Reduktionsmittel auf die Carbonylgruppe von der am wenigsten gehinderten Seite des Substrates beobachtet [24]. Dabei wird nach der zuerst erfolgenden Koordination des elektrophilen TIBA mit dem Sauerstoffatom der Carbonylgruppe ein intramolekularer Hydridtransfer vom  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Isobutylgruppe auf das Carbonylkohlenstoffatom ermöglicht. Dieser Mechanismus erfordert den sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand **15**, der unter Eliminierung von Isobuten zum Aluminiumalkoholat **16** abreagiert [25] [26].



Im Falle der Reaktion von 3-*endo*-Aminocampher (**2**) mit TIBA entsteht zunächst der Komplex **17**. Hierin ist die *exo*-Seite die am wenigsten gehinderte und damit für die Hydridübertragung aus einem zweiten Mol TIBA auf die Carbonyl-

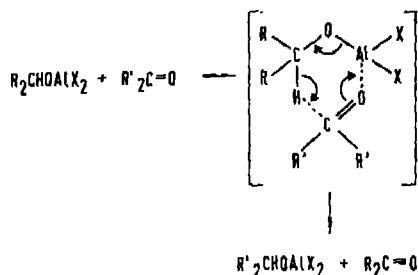


17

gruppe bevorzugte Seite. Gemäss dem im *Schema 11* postulierten Mechanismus erhält man nach erfolgter Hydrolyse daraus bevorzugt den Alkohol mit der *endo*-Konfiguration am Kohlenstoffatom 2 des Bornangerüstes (Versuch Nr. 22).

Bei der Reduktion einer Reihe von substituierten cyclischen Ketonen wurde unter Bedingungen, die eine thermodynamische Kontrolle der Reaktion ermöglichen (Überschuss von Keton gegenüber dem Reduktionsmittel) bei Verwendung von  $\text{AlCl}_3$  [19], DIBAH und TIBA [24] [25] als Reduktionsmittel eine Umwandlung des durch kinetisch kontrollierte Reduktion (Überschuss an Reduktionsmittel) erhältlichen thermodynamisch instabilen Alkohols in den thermodynamisch stabileren beobachtet. Der Ablauf derartiger Äquilibrierungen ist als Modifikation der *Oppenauer*- bzw. *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktionen, die über Sechszentren-Übergangszustände verlaufen, plausibel erklärt worden [27] [25] [24]:

Schema 12

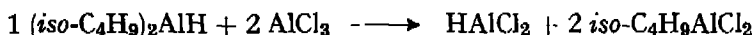


X = Alkyl, Cl (in der konventionellen *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reduktion ist X eine Alkoxygruppe)

Wir haben eine solche Äquilibrierung im Falle der Reduktion des Aminocampfers nicht beobachtet. Dies ist nicht überraschend, da es bekannt ist, dass die Reduktion von Campher mit  $\text{AlCl}_3$ , die unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen zum instabileren Isoborneolderivat führt, unter Bedingungen thermodynamischer Kontrolle nicht zum stabileren Borneolderivat umgelenkt werden kann [19].

Anders als im Falle der Verwendung von DIBAH als Reduktionsmittel erhält man mit TIBA praktisch die gleiche Isomerenverteilung von **1** und **6**, unabhängig davon, ob **2** oder  $2 \cdot \text{HCl}$  als Ausgangsmaterialien dienen, da TIBA und  $2 \cdot \text{HCl}$  in der ersten Stufe nicht Wasserstoff, sondern Isobutan bilden. (Der kleine Unterschied in der Isomerenverteilung, der in den Versuchen 22 und 23 auftritt, kann daher rühren, dass TIBA immer geringe Mengen an DIBAH enthält!) Gibt man z.B. in aromatischen Kohlenwasserstoffen DIBAH und wasserfreies Aluminiumchlorid zusammen,

so löst sich beim Erwärmen (*ca.* 60°) das  $\text{AlCl}_3$  auf und man erhält eine klare Lösung. Bei Verwendung von 1 mol DIBAH und 2 mol  $\text{AlCl}_3$  findet sehr wahrscheinlich folgende Reaktion statt<sup>18)</sup>:

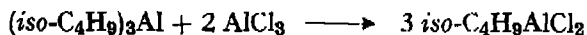


Das Gemisch dieser beiden Dichloraluminiumverbindungen ist gut zur Reduktion von **2** bzw.  $2 \cdot \text{HCl}$  geeignet, wobei nur noch geringe Mengen des unerwünschten Aminoalkohols **6** gebildet werden (siehe Versuche 24 und 25). Aus derartigen Präparaten ist praktisch reines 3-*endo*-Aminoborneol (Reinheit *ca.* 99,5%) nach nochmaligem Umkristallisieren in Ausbeuten von *ca.* 75%, bezogen auf das eingesetzte Aminoketon **2** bzw.  $2 \cdot \text{HCl}$  zu gewinnen.

Auch mit dem hier beschriebenen Reduktionsmittelgemisch wird bei Anwendung äquimolarer Mengen der Reaktanten keine Reduktion der Carbonylgruppe erzielt (Versuch 26). Dies gelingt jedoch, wenn man vor der Zugabe des Reduktionsmittels die Aminogruppe mit einem Mol einer anderen *Lewis*säure, z.B.  $\text{BF}_3$ , «schützt» (siehe Versuch 27).

Die Reduktion des Aminocamphers **2** (bzw. von dessen Hydrochlorid) mit den beschriebenen Reduktionsmitteln gelingt glatt in praktisch allen aromatischen bzw. aliphatischen Kohlenwasserstoffen als Lösungsmittel. Bei der Verwendung von Äthern muss man damit rechnen, dass die Ätherabildung des Reduktionsmittels den Ablauf der Reaktion beeinflussen kann. So konnte bei Anwendung eines deutlichen Überschusses an aluminiumorganischer Verbindung in Dioxan  $2 \cdot \text{HCl}$  noch glatt umgesetzt werden (Versuch 30), während diese Reaktion unter gleichen Bedingungen bei Verwendung vom Diäthyläther nicht zur vollständigen Reduktion des Aminoketons führte (Versuch 29). In THF schliesslich konnte diese Reduktion nicht bewerkstelligt werden (Versuch 28).

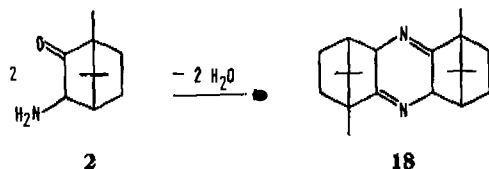
Die Umsetzung von Trialkylaluminiumverbindungen mit Aluminiumhalogeniden im Verhältnis 1:2 ermöglicht die Herstellung von Alkylaluminiumdihalogeniden. So kann z.B. Isobutylaluminiumdichlorid nach folgender Gleichung gewonnen werden:



Schon bei der Verwendung von Äthylaluminiumdichlorid (Versuche 16–18) zeigte sich die sehr hohe Stereoselektivität dieses Reduktionsmittels bei der Reaktion mit dem Aminocampher **2**. *Isobutylaluminiumdichlorid* als sterisch noch etwas «anspruchsvollere» Molekel *vermag nun 2*, bzw. dessen Hydrochlorid  $2 \cdot \text{HCl}$ , mit 100proz. *Selektivität zum 3-endo-Aminoborneol 1 zu reduzieren* (Versuche 31–33). Dabei ist zu sagen, dass die Ausbeuten an **1** höher sind, wenn man vom Aminocampherhydrochlorid  $2 \cdot \text{HCl}$  ausgeht. Das hängt damit zusammen, dass der freie Aminocampher **2** eine unbeständige Verbindung ist. Schon bei Raumtemperatur tritt ziemlich rasch die Kondensation von **2** zu **18** gemäss *Schema 13* unter Wasserabspaltung ein [16].

<sup>18)</sup> Bei der Umsetzung von Dialkylaluminiumhydriden mit Aluminiumchlorid im Verhältnis 3:1 sind Aluminiumhydrid-haltige Produkte im Sinne folgender Reaktionsgleichung erhalten worden [28]:  $3 \text{R}_2\text{AlH} + 1 \text{AlCl}_3 \rightarrow \text{AlH}_3 + 3 \text{R}_2\text{AlCl}$ .

Schema 13



Die Reduktion von **2** · HCl mit Diisobutylaluminiumchlorid, (*iso*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>AlCl, geht zwar glatt (Versuch 34) die Stereoselektivität dieses Reduktionsmittels ist jedoch nicht ganz so hoch wie die des Isobutylaluminiumdichlorids. Dies entspricht den bei den entsprechenden Äthylaluminiumhalogeniden gemachten Beobachtungen (Versuche 15 und 16). Es zeigt, dass in den aus äquimolaren Mengen vom Aminoketon und den jeweiligen Reduktionsmitteln entstehenden Donor-Akzeptorkomplexen diejenigen, die Alkylaluminiumdichloride enthalten – aufgrund ihrer höheren Raumbeanspruchung in unmittelbarer Nähe des Aluminiumatoms – den besseren Schutz der Carbonylgruppe gegen den Angriff der zweiten Reduktionsmittelmolekel «von unten», d.h. von der *endo*-Seite des Bornangerüsts, abgeben.

### c) Mit höheren Alkylaluminiumdichloriden

Tabelle 5

Versuchs-Nr.	Ausgangsmaterial	Art & Menge des Reduktionsmittels	Lösungsmittel	Ausbeute %	Isomeren-Verteilung	
					% <b>1</b>	% <b>6</b>
35	<b>2</b> · HCl	2,4- <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> AlCl <sub>2</sub>	Toluol	87	99,5	0,5
36	<b>2</b> · HCl	2,4- <i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> AlCl <sub>2</sub>	Toluol	86,5	99	1

Auch mit diesen beiden Alkylaluminiumdichloriden, die aus den entsprechenden Trialkylaluminiumverbindungen und Aluminiumchlorid (zusammengegeben im Verhältnis 1:2 in abs. Toluol und zweistündiges Erhitzen auf 60°) gewonnen wurden, kann Aminocampherhydrochlorid glatt reduziert werden. Die Stereoselektivität dieser Reduktionsmittel entspricht dem mit der – einen ebenfalls unverzweigten Alkylrest enthaltenden – Äthylverbindung erreichbaren Wert. Dies zeigt, dass für den völlig einheitlichen Verlauf dieser Reduktion die Verzweigung des Alkylrestes und die dadurch erzielbare grössere Raumerfüllung in der unmittelbaren Nähe des Aluminiumatoms von entscheidender Bedeutung ist.

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren möchte der Verfasser den Herren Dr. W. Vetter und W. Meister (Massenspektren), Dr. W. Arnold (Kernresonanzspektren) und Dr. L. Chopard (Infrarotspektren) bestens danken. Den Herren Dr. S. Weber und Dr. P. Schneider sei für die Aufstellung der Schmelzpunktsreihe gedankt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Smp. wurden in dem Schmelzpunktsapparat Mettler FP 1 bestimmt und sind korrigiert. Die optischen Drehungen wurden mit einem Polarimeter Perkin-Elmer 141 in 10 cm-Küvetten gemessen. Für die Dünnschichtchromatographie dienten DC.-Fertigplatten



Kieselgel F 254 (*Merck*). Extraktionslösungen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann im Rotationsverdampfer (RV.) bei ca. 40–50° Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der verwendete *D*-Campher (*Fluka*) besass eine spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +40,31^\circ$  ( $c = 10$ , Methanol). (Im *Beilstein*, Bd. 7, I, 78, angegebener Wert:  $[\alpha]_D^{20} = +40,56^\circ$  ( $c = 10$ , Methanol)).

Der *D*-Aminocampher (2) wurde nach den aus der Literatur bekannten Vorschriften [15] [16] [2] aus dem natürlichen *D*-Campher (4) gewonnen. Da er eine unbeständige Verbindung ist, wurde durch Einleiten von trockenem gasförmigen Chlorwasserstoff in die Toluol- oder Ätherlösung von 2 das gut lagerfähige Hydrochlorid 2 · HCl hergestellt. Aus diesem Hydrochlorid wurde dann für die entsprechenden Reduktionsversuche der Aminocampher 2 nach folgender Vorschrift jeweils frisch hergestellt:

102 g (0,5 mol) (1*R*)-3-*endo*-Aminocampherhydrochlorid (2 · HCl) werden in 500 ml dest. Wasser gelöst. Diese Lösung wird mit 100 ml 28proz. Natronlauge alkalisch gestellt. Nach intensivem Schütteln wird die Ätherphase abgetrennt und die wässrige Phase noch 2mal mit je 300 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherauszüge werden über ca. 50 g wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das zurückbleibende Natriumsulfat 2mal mit wenig Äther nachgewaschen. Der Äther wird i. V. abgedampft. Um das dem (1*R*)-3-*endo*-Aminocampher noch anhaftende Wasser azotrop zu entziehen, werden nacheinander 2mal je 100 ml abs. Benzol zugegeben und dieses im RV. jeweils i. V. abgedampft.

*Reduktion von (1R)-3-endo-Aminocampher (2) zu (1R)-3-endo-Aminoborneol (1) unter Verwendung von 2,2 mol Dichloralan (HAlCl<sub>2</sub>, hergestellt aus 0,55 mol LiAlH<sub>4</sub> und 1,65 mol AlCl<sub>3</sub>). Die verwendete Apparatur besteht aus einem 6-Liter-Vicrhalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer, Rückflusskühler und einer Vorrichtung ausgestattet ist, die Arbeiten unter Inertgasatmosphäre erlaubt. In die unter Stickstoffatmosphäre stehende trockene Apparatur wird 1 l abs. Äther gegeben und dieser auf –5° bis –10° gekühlt. Dann werden unter intensivem Rühren 200 g (1,65 mol) wasserfreies Aluminiumchlorid in Anteilen so zugegeben, dass die Temperatur im Kolben ca. +15° nicht übersteigt. Unter Beibehaltung der Kühlung werden anschliessend 21 g (0,55 mol) Lithiumaluminiumhydrid portionsweise eingetragen. Danach wird der Kolbeninhalt für 1 Std. auf Rückflusstemperatur erwärmt, dann auf 0° gekühlt und der gemäss vorstehender Prozedur aus 204,5 g (1 mol) (1*R*)-3-*endo*-Aminocampherhydrochlorid (2 · HCl) hergestellte (1*R*)-3-*endo*-Aminocampher (2) gelöst in 500 ml abs. Äther so zugegeben, dass die Temperatur im Reaktionsgefäss zwischen 15° und 25° gehalten wird. Nach Beendigung der Zugabe von 2 wird 1 Std. auf Rückflusstemperatur erhitzt und danach wieder auf RT. abgekühlt. Nun wird das Gemisch durch Zugabe von insgesamt 2 l Wasser zersetzt. Hierbei muss intensiv gerührt und die erste Hälfte der Wassermenge unter äusserer Kühlung (Eiswasser) zugetropft werden. Die Zersetzung ist dabei so zu lenken, dass die Wasserstoffentwicklung nicht zu stürmisch wird. Nach beendeter Zersetzung zeigt die klare wässrige Phase eine saure Reaktion (pH ca. 3,5); sie enthält das (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol (1) als Hydrochlorid gelöst. Sie wird mit 2 l Äther überschichtet. Unter intensivem Rühren werden 750 ml 28proz. Natronlauge in einem Guss zugegeben (diese schnelle Zugabe gestattet, den pH-Bereich von 4–12, in dem Aluminiumhydroxid ausfällt, rasch zu durchlaufen!). Das in Freiheit gesetzte 1 löst sich in der Ätherphase. Diese wird abgetrennt und die wässrig-alkalische Phase noch 2mal mit je 1 l Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Trockenmittel mit wenig abs. Äther nachgewaschen. Der Äther wird im RV. i. V. abgedampft und das anfallende (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol-Rohprodukt über Nacht bei 30–40° i. V. getrocknet. Diese Rohware wird dann aus 200 ml *n*-Heptan umkristallisiert (Stehenlassen über Nacht bei 0°), die Kristalle danach abfiltriert und mit insgesamt 100 ml kaltem *n*-Heptan ausgewaschen. Es wird während 2 Std. bei 30–40° im Vakuumschrank getrocknet: 118,7 g 1 (70,5%) vom Smp. 163,2° (korr.) und  $[\alpha]_D^{20} = +34,9^\circ$  ( $c = 1$ , Methanol). Dieses Material enthält 97,5% (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol (1) und 2,5% (1*R*)-3-*endo*-Aminoisoborneol (6).*

*Reduktion von 2 · HCl zu 1 unter Verwendung von Isobutylaluminiumdichlorid (iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>AlCl<sub>2</sub>, hergestellt in situ aus (iso-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>Al und wasserfreiem AlCl<sub>3</sub>). In die vorstehend beschriebene Apparatur werden unter Schutzgasatmosphäre bei RT. 0,9 l abs. Toluol und 106 g (: : 0,8 mol) wasserfreies Aluminiumchlorid (*Fluka*) gegeben und unter Rühren eine Lösung von 100 ml (–0,4 mol) Triisobutylaluminium («TIBA», *Schering AG*) in 400 ml abs. Toluol während ca. 5 Min.*

zulaufen lassen. Nun wird der Kolbeninhalt für 2 Std. auf 60° erwärmt, wobei eine klare Lösung erhalten wird. Danach kühlt man auf 0° und gibt 102,5 g (= 0,5 mol) (1*R*)-3-*endo*-Aminocampherhydrochlorid (2 · HCl), das in einem separaten Kolben vorher mit Schutzgas beladen worden ist, durch einen Schütttschliff in kleinen Portionen so in die Apparatur, dass die Temperatur der Lösung nicht über 30° steigt. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Std. bei RT. Danach wird die Reaktionslösung durch Zutropfen von 1,5 l dest. Wasser unter intensivem Rühren zersetzt. (Bei grösseren Ansätzen empfiehlt es sich, die Reaktionslösung durch Einlaufenlassen in eine grössere Menge Eiswasser zu zersetzen. Diese Prozedur ermöglicht eine völlig problemlose Zersetzung.)

Die Weiterverarbeitung des Ansatzes geschieht in der vorstehend beschriebenen Weise. Die Rohware wird dann in 800 ml hochsiedendem Petroläther (80-105°) in der Wärme (Ölbadtemperatur ca. 70°) gelöst. Man lässt langsam im Ölbad auf RT. abkühlen und bewahrt den Kolben über Nacht im Eisschrank bei ca. -5° auf. Die Kristalle werden abfiltriert und mit ca. 200 ml kaltem (~ -20°) tiefsiedendem Petroläther (40-45°) ausgewaschen. Anschliessend wird das in prächtigen weissen Nadeln anfallende (1*R*)-3-*endo*-Aminoborneol (**1**) während 5 Std. i. V. bei 40° getrocknet: 77,0 g (91,2% bezogen auf eingesetztes 2 · HCl) vom Smp. 162,8° (korr.) und  $[\alpha]_D^{20} = +35,8^\circ$  ( $c = 1$ , Methanol). Dieses Material besteht laut Dünnschichtchromatographie ausschliesslich aus **1**, frei also vom isomeren Aminoalkohol **6**.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Pauling (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), Deutsche Offenlegungsschrift 2.153.819 (15.6.1972; Priorität Schweiz 4.12.1970); siehe Chem. Abstr. 77, 114599x (1972).
- [2] R. A. Chittenden & G. H. Cooper, J. chem. Soc. (C) 1970, 49.
- [3] A. H. Beckett, Ngiam Tong Lan & G. R. McDonough, Tetrahedron 25, 5693 (1969).
- [4] H. Bretschneider, K. Hohenlohe-Oehringen & K. Grassmayr, a) Mh. Chem. 100, 2133 (1969); b) *ibid.* 103, 1523 (1972).
- [5] P. Duden & A. E. Macintyre, Liebigs Ann. Chem. 313, 59 (1900).
- [6] E. E. van Tamelen, W. F. Tousignant & P. E. Peckham, J. Amer. chem. Soc. 75, 1297 (1953).
- [7] G. Drefahl, H. Zimmermann & J. Kurze, Chem. Ber. 93, 517 (1960).
- [8] Y. Hamashima, K. Tori & A. Takamisawa, Chem. pharm. Bull. (Tokio) 13, 1052 (1965).
- [9] E. E. van Tamelen & C. I. Judd, J. Amer. chem. Soc. 80, 6305 (1958).
- [10] K. Tori, Y. Hamashima & A. Takamisawa, Chem. pharm. Bull. (Tokio) 12, 924 (1964).
- [11] A. H. Beckett, Ngiam Tong Lan & G. R. McDonough, Tetrahedron 25, 5689 (1969).
- [12] A. Daniel & A. A. Pavia, Bull. Soc. chim. France 1971, 1060.
- [13] A. Daniel & A. A. Pavia, Org. Mass. Spectrom. 5, 1257 (1971).
- [14] S. Thoren, Acta chem. scand. 24, 1851 (1970).
- [15] P. Duden & W. Pritzkow, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 1538 (1899).
- [16] J. Bredt, J. prakt. Chem. 95, 63 (1917).
- [17] P. Longevialle, G. W. A. Milne & H. M. Fales, J. Amer. chem. Soc. 95, 6666 (1973).
- [18] P. Duden & A. F. Macintyre, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, 1902 (1898).
- [19] E. L. Eitel & D. Nasipuri, J. org. Chemistry 30, 3809 (1965).
- [20] H. Reinhechel, Organomet. Chemistry Rev. A 4, 47 (1969).
- [21] G. Bruno, 2 Broschüren mit dem Titel: 'The Use of Aluminium Alkyls in Organic Synthesis', herausgegeben a) 1969 und b) 1973 von der Ethyl Corporation, Baton Rouge, La, USA.
- [22] A. Alberola, Tetrahedron Letters 1970, 3471.
- [23] S. Pasyankiewicz & E. Sliwa, J. organometal. Chemistry 3, 121 (1965).
- [24] G. E. Heinsohn & F. C. Ashby, J. org. Chemistry 38, 4232 (1973).
- [25] H. Haubenstock & E. B. Davidson, J. org. Chemistry 28, 2772 (1963).
- [26] E. C. Ashby & S. H. Yu, J. org. Chemistry 35, 1034 (1970).
- [27] C. Djerassi, Org. Reactions 6, 207 (1951).
- [28] R. Köster (Studiengesellschaft Kohle m.b.H., Mülheim/Ruhr), D.B.P. 1.024.062 (31.7.1958).