

Asymmetrische reduktive Aminierung von Cycloalkanonen 6. Mitt.<sup>1)</sup>

## Die asymmetrische Synthese der cis-4aR,8aR- und cis-4aS,8aS-Dekahydrochinoline

Farghaly Omar und August W. Frahm<sup>\*)</sup>

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn

Eingegangen am 2. Juli 1987

Es wird die asymmetrische Synthese der optisch aktiven cis-Dekahydrochinolin-hydrochloride 7-HCl, ausgehend von racemischem 2-Chlorcyclohexanon (8), in 5 Stufen beschrieben.

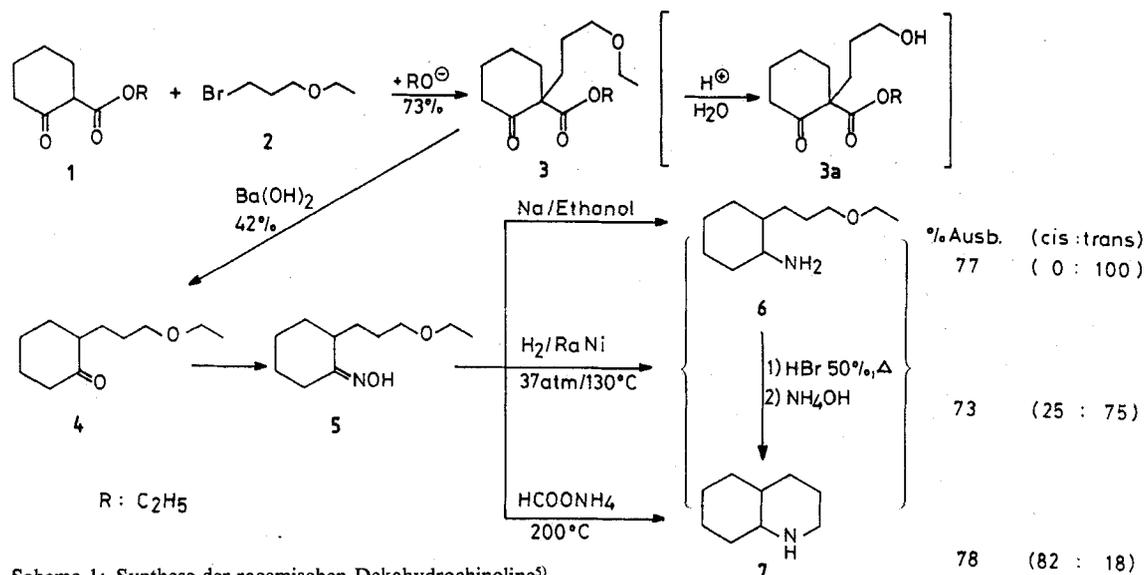
**Asymmetric Reductive Amination of Cycloalkanones VI: Asymmetric Synthesis of cis-4aR,8aR- and cis-4aS,8aS-Dekahydrochinolines**

Asymmetric Synthesis of the optically active cis-dekahydroquinoline-hydrochlorides 7-HCl is achieved in a five step procedure starting with racemic 2-chlorocyclohexanone (8).

Bicyclische Amine lassen sich durch katalytische Hydrierung heteroaromatischer Analoga gewinnen. Sie fallen in der Regel als cis/trans-Diastereomergemische an. *Hückel* und *Stepf* erhielten bereits im Jahre 1927 aus Chinolin die entsprechenden Dekahydrochinolingemische<sup>2)</sup>. Danach sind verschiedene Versuche zur selektiven Herstellung der beiden reinen Isomeren gemacht worden. Reines trans-Dekahydrochinolin wurde durch *Wolff/Clemmensen* Reduktion des synthetisch hergestellten trans-4-Oxodekahydrochinolins<sup>3)</sup> oder durch Reduktion des 5,6,7,8-Tetrahydrochinolins<sup>4)</sup> mit Natrium/Ethanol erhalten.

*King* et al.<sup>5)</sup> haben eine alternative Synthesestrategie (s. Schema 1) entwickelt. Sie bauen den heterocyclischen Ring des Dekahydrochinolins durch intramolekularen Ringschluß aus einem geeigneten 2-substituierten Cyclohexanamin 6 auf. Zur Synthese desamins wird das 2-(3-Ethoxypropyl)cyclohexanon (4) als Ausgangsketon benötigt. Es wird in 15%iger Gesamtausbeute aus 1 und 2<sup>6)</sup> über 3 gewonnen und mit Hydroxylamin zum Oximgemisch 5 umgesetzt. 5 wurde nach verschiedenen Verfahren reduziert (Schema 1). Mit Natrium/Ethanol entsteht nur das trans-2-(3-Ethoxypropyl)-cy-

clohexanamin (6). Die katalytische Hydrierung von 5 bei 130 °C unter Druck lieferte das trans-Amin 6, das mit etwa 25 % des cis-Isomeren verunreinigt war. Das cis/trans-Verhältnis von 6 konnte auf 82:12 erst verbessert werden, als das Keton direkt mit Ammoniumformiat nach *Leuckart* im Bombenrohr bei 200 °C reaktiv aminierte wurde. Anschließend konnten die Stereoisomere 6 über ihre Benzamide durch fraktionierende Kristallisation getrennt werden. Die reinen Amine 6 ließen sich danach zu den racemischen Dekahydrochinolinen 7 cyclisieren. Will man nun optisch aktive cis-Dekahydrochinoline synthetisieren, so kann man im Prinzip ebenfalls vom *King'schen* Keton 4 ausgehen, das allerdings in einer Gesamtausbeute von nur 28 % gewonnen wurde. Wir haben die Synthese nachgearbeitet, um vor allem die im letzten Schritt mit mäßigen Ausbeuten verlaufende basische Verseifung von 3 und die Decarboxylierung zu 4 zu optimieren. Versuche, 3 sauer zu hydrolysieren und zu 4 zu decarboxylieren, schlugen fehl. Statt dessen erhält man unter anschließlicher Etherspaltung den Hydroxyketoester 3a. Wir

Schema 1: Synthese der racemischen Dekahydrochinoline<sup>9)</sup>

haben daher einen anderen Syntheseweg beschrrieben (Schema 2), der diesen verlustreichen Schritt vermeidet. Dazu wurde die C-C-Verknüpfung über eine Grignardreaktion des Chlorketons **8** mit dem Alkylbromid **2** unter Umlagerung<sup>7)</sup> direkt zum 2-(3-Ethoxypropyl)-cyclohexanon (**4**) versucht. Sie gelang in einer Ausbeute von 60 %.

IR, <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten von **4** sind im experimentellen Teil zusammengefaßt. Die Zuordnung der verschiedenen <sup>13</sup>C-Signale der Ring-Kohlenstoffe erfolgte durch Vergleich mit 2-Ethylcyclohexanon, das in unserem Arbeitskreis unter identischen Bedingungen vermessen worden ist.

Das Keton **4** sollte nach einem von uns entwickelten Verfahren<sup>8-11)</sup> zur asymmetrischen hydrierenden Aminierung von Cyclanonen in das sekundäre Amin **10** überführt werden, das dann zum primären Aminhydrochlorid **11** hydrogenolysiert werden kann. Die Kondensation von **4** mit dem chiralen Hilfsamin R- bzw. S-1-Phenylethylamin zum Imin **9** erforderte, wie bereits beim 2-Ethylcyclohexanon beobachtet<sup>9)</sup>, siedendes Toluol als Schlepper sowie Zusatz von p-Toluolsulfonsäure als Katalysator.

Dennoch hatte sich erst nach 24 h die berechnete Menge Wasser abgeschieden. Die längere Reaktionsdauer im Vergleich zum 2-Ethylcyclohexanon ist auf die größere sterische Anforderung des Ethoxypropyl-Substituenten („Alkylketon-Effekt“<sup>12)</sup>) zurückzuführen. Der Verlauf der Reaktion wird IR-spektroskopisch über die Intensitätsänderung der Carbonylbande bei 1700 cm<sup>-1</sup> sowie <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch durch Vergleich der Integration des H- $\alpha$ -Signals des 1-Phenylethylamins bei  $\delta = 4.1$  ppm und der entspr. Signalgruppe des H- $\alpha$ -Protons des Imins **9** erkannt, die zu tiefem Feld verschoben ist ( $\delta = 4.75$  ppm). Für die CH<sub>3</sub>-Gruppe des Imins werden zwei überlappte Dubletts um  $\delta = 1.4$  ppm gefunden. Die Iminausbeute liegt über 80 %. Nach beendeter Wasserabscheidung und Abdestillieren des Lösungsmittels wird **9** ohne weitere Reinigung in der Parr-Apparatur bei 5 bar

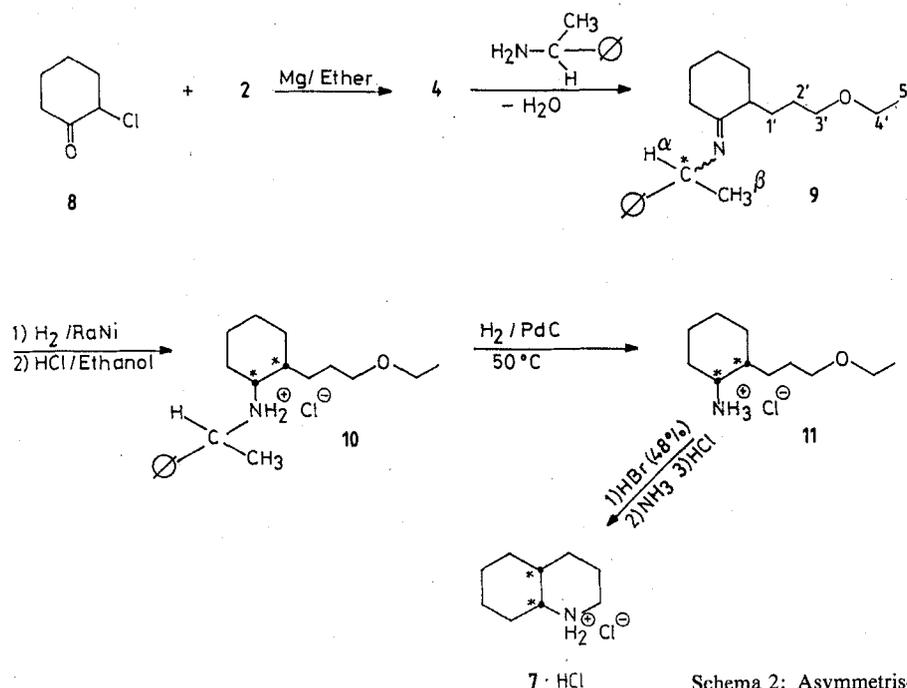
Wasserstoffdruck in Ethanol bei Raumtemp. über Raney-Nickel hydriert.

Die Hydrierung wurde nach Verschwinden der Bande bei 1660 cm<sup>-1</sup> für die C=N-Bindung abgebrochen (72 h). Der Katalysator wird danach abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das ölige Rohprodukt wird so gereinigt. Dabei bleibt unumgesetztes 1-Phenylethylamin am Start zurück. Das eluierte sek. Amin wird mit HCl-Gas in das entspr. Hydrochlorid **10** überführt. Versuche, das gereinigte Hydrierungsprodukt zu kristallisieren, blieben erfolglos.

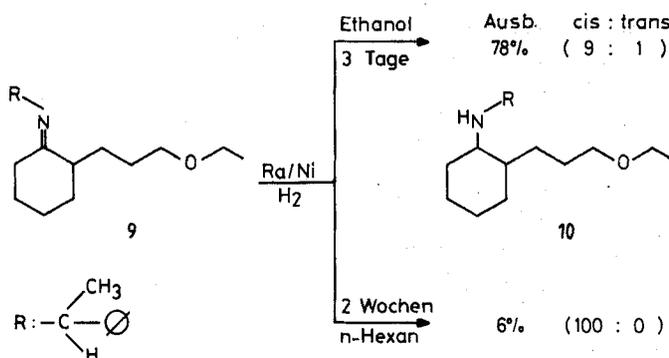
<sup>13</sup>C-NMR-Untersuchungen zeigen, daß bei der Verwendung von 12.0 g Raney-Nickel Katalysator pro 0.1 mol Imin ein sek. cis/trans Amingemisch von 2:1 entsteht. Durch Reduzierung der Katalysatormenge auf 6.0 g pro 0.1 mol Imin verschiebt sich das cis/trans-Verhältnis auf 9:1 bei einer chemischen Gesamtausbeute von 78 %.

Das reine, cis-konfigurierte sek. Aminhydrochlorid **10** konnte erst durch Hydrierung im Lösungsmittel n-Hexan anstelle von Ethanol erhalten werden (Schema 3). Die Hydrierzeit verlängert sich dabei auf 2 Wochen; die Ausbeute des sek. Amins sinkt auf etwa 6 %. Die sek. Amine sind optisch aktiv und besitzen gleichen Drehsinn wie die zur Synthese eingesetzten 1-Phenylethylamine. Das ölige sek. Aminhydrochlorid wird in absol. Ethanol gelöst und bei 5 bar Wasserstoffdruck und 45 °C in der Parr-Apparatur mit 10%igem Palladium-Kohle-Katalysator in 3 d hydrogenolysiert (Schema 2). Das entstandene prim. Aminhydrochloridgemisch **11** ist ebenfalls optisch aktiv, besitzt aber einen niedrigeren Drehwert als das sek. Aminhydrochlorid. Das Vorzeichen entspricht auch hier dem des eingesetzten Hilfsamins.

Die prim. Aminhydrochloride **11** werden analog dem King'schen Verfahren<sup>5,6)</sup> mit Bromwasserstoff in die entspr. cis-2-(3-Brompropyl)-1-cyclohexanamine überführt, die durch Zugabe von wäßrigem Ammoniak zu den beiden enantiomeren cis-Dehydrochinolinen **7** ringschließen. Die



Schema 2: Asymmetrische Synthese der cis-Dehydrochinoline



Katalysator Menge [6.0g pro 0.1] mol Azomethin

Schema 3: Lösungsmittelabhängigkeit der Hydrierung des Imins **9** über RaNi

chemische Ausbeute der cis-Dehydrochinolin-Hydrochloride **7** · HCl beträgt 42 %. Die Produkte sind optisch aktiv und besitzen Drehwerte, deren Vorzeichen mit dem zur Synthese eingesetzten 1-Phenylethylamin übereinstimmen. <sup>13</sup>C-NMR-Daten von cis-<sup>12</sup> und trans-<sup>13</sup>-Dehydrochinolin dienten zum Vergleich mit denen der synthetisierten optisch aktiven Dehydrochinoline **7**, deren cis-Konfiguration so bestätigt werden konnte.

Nach diesem Verfahren erhält man optisch aktive cis-Dehydrochinoline in Enantiomerenüberschüssen (ee) von über 94 %. Sie wurden mit Hilfe der HPLC über die Mosher-Amide<sup>11\*)</sup> bestimmt. Eine alternative asymmetrische Synthese mit vergleichbaren optischen Reinheiten, aber besseren chemischen Ausbeuten, wird in Kürze veröffentlicht.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der BASF Ludwigshafen und der DEGUSA, Frankfurt a. M. für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sachmittel und Chemikalien, Frau M. Schneider für die sorgfältigen NMR-Messungen.

## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorrigiert): Schmelzpunktgerät nach Dr. Tottoli (Büchi). – IR: IR 298 Perkin Elmer. – <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: XL 300 Varian AG. – Optische Drehung: Polarimeter 241 Perkin Elmer. – Elementaranalysen: Anal. Lab. des Inst. f. org. Chemie und Biochemie der Universität Bonn

### 2-(3-Ethoxypropyl)-cyclohexanon (**4**)

In einem 1 l-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler mit CaCl<sub>2</sub>-Rohr werden 9.6 g (0.4 mol) Mg-Späne unter 50 ml absol. Ether mit etwa 1/20 von insgesamt 66.4 g (0.4 mol) 3-Ethoxypropylbromid<sup>6)</sup> (**2**) unter Rühren versetzt. Nach dem Anspringen der Reaktion wird das restliche Alkylhalogenid, gelöst in 125 ml absol. Ether unter weiterem Rühren so zugetropft, daß der Ether gelinde siedet. Danach wird auf einem Wasserbad solange erhitzt, bis praktisch alles Mg gelöst ist. In die Grignard-Reagenz-Lösung tropft man unter Rühren 39.9 g (0.3 mol) 2-Chlorcyclohexanon<sup>7)</sup> (**8**) im gleichen Volumen absol. Ether zu. Nach beendeter Zugabe erhitzt man unter Rühren noch 2 h auf dem Wasserbad. Der Ether wird eingedampft, der Rückstand in 400 ml trockenem Benzol gelöst und 40 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Ben-

zol i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst und dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Der Ether-Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird fraktioniert (K<sub>p12</sub> = 128–129 °C) und liefert 33.0 g (60 % d. Th.) 2-(3-Ethoxypropyl)-cyclohexanon (**4**).

IR (NaCl-Film): 1710 (C=O); 1150–1100 cm<sup>-1</sup> (C–O–C). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ): 3.5 (2H, q, 7Hz, H-4'), 3.4 (2H, t, 7Hz, H-3'), 1.3 (3H, t, 7Hz, H-5'). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 MHz): 212.6 (C-1), 50.2 (C-2), 33.6 (C-3), 24.6 (C-4), 27.7 (C-5), 41.7 (C-6), 27.1 (C-1'), 25.8 (C-2'), 70.3 (C-3'), 65.7 (C-4'), 14.9 (C-5').

### 2-(3-Ethoxypropyl)-1-(N-1-phenylethyl)-iminocyclohexan (**9**)

9.2 g (0.05 mol) 2-(3-Ethoxypropyl)-cyclohexanon (**4**) in 50 ml absol. Toluol werden mit 6.3 g (0.051 mol) R-(+)- bzw. S(-)-1-Phenylethylamin und 0.2 g p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Wasser mehr abgeschieden wird (24 h). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Das erhaltene Iminemisch wird danach ohne weitere Reinigung in absol. Ethanol gelöst und direkt zur Hydrierung eingesetzt. Die Imin-Rohausbeute beträgt 80 %.

IR (NaCl-Film): 1660 (C=N), 1120 cm<sup>-1</sup> (C–O–C). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ): 7.30 (5H, m, arom. H), 4.75 (1H, q, 7Hz, H-α), 3.50 (2H, t, 7Hz, H-3'); 2H, q, 7Hz, H-4'), 1.40 (3H, d, 7Hz, H-β), 1.21 (3H, t, 7Hz, H-5'), 1.3–2.7 (13H, cycloaliph. H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 20 MHz): 172.78 (C-1), 47.45 (C-2), 33.19 (C-3), 25.73 (C-4), 27.45 (C-5), 30.86 (C-6), 57.44 (C-α), 25.21 (C-β), 27.45 (C-1'/2'), 70.67 (C-3'), 65.77 (C-4'), 14.97 (C-5'), 146.64 (C-1''), 126.40 (C-2''/6''), 128.04 (C-3''/5''), 126.08 (C-4'').

### 2-(3-Ethoxypropyl)-1-(N-1-phenylethyl)-aminocyclohexan-hydrochlorid (**10**)

Das aus 0.1 mol Keton **4** und 0.1 mol 1-Phenylethylamin erhaltene Imin **9** wird in 100 ml absol. Ethanol gelöst und mit 6.0 g ethanolfuchtem Raney-Nickel bei 5 bar und Raumtemp. in einer Parr-Apparatur hydriert. Nach Beendigung der H<sub>2</sub>-Aufnahme (3–4 d) wird der Katalysator abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das ölige sek. Amin **10** auf einer Kieselgelsäule vom nicht umgesetzten 1-Phenylethylamin mittels Ethylacetat getrennt. Die Ethylacetatlösung wird i. Vak. eingengt und mit ethanolischer Chlorwasserstofflösung angesäuert. Es wird i. Vak. zur Trockene eingedampft, in etwa 5 ml Ethanol gelöst und mit Diethylether versetzt. Man erhält in 78 % Ausbeute ein cis/trans-Gemisch von 2-(3-Ethoxypropyl)-1-(N-1-phenylethyl)-aminocyclohexan-hydrochlorid (**10**) im Verhältnis 9:1. α<sub>D</sub><sup>20</sup> = –43.33 (+ 44.13) (c 1.5, Ethanol), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –38.2 für die reine cis-Base. – IR (NaCl-Film): 3350 (NH), 1150 cm<sup>-1</sup> (C–O–C).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ): Base: 7.3 (5H, m, arom. H), 3.9 (1H, q, 7Hz, H-α'), 3.5 (4H, t, q, 7Hz, H-3'/4'), 2.4–2.8 (1H, m, H-1), 1.1–2.1 (13H,

	cis		trans	
	Base	HCl	Base	HCl
C-1	54.67	57.34	58.28	60.41
C-2	38.06	32.36	43.66	41.48
C-3	27.58*	26.43	28.74*	28.61
C-4	22.85**	20.24	25.30	25.30
C-5	25.22	24.41	24.74	24.84
C-6	29.40	26.90	28.48*	30.74
C-α	54.28	55.27	55.77	58.19
C-β	24.32	21.39	24.26	21.09
C-1'	27.30*	25.20	+	27.71
C-2'	22.74**	19.03	22.85	24.15
C-3'	70.80	69.76	70.64	69.30
C-4'	65.79	65.76	65.63	65.62
C-5'	15.06	15.02	14.99	14.91

\*, \*\* austauschbar  
+ verdeckt

<sup>6)</sup> Mosher's Reagenz: (S)-(+)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)-phenylacetylchlorid bzw. das (R)-Enantiomer; J. A. Dale, D. L. Dull und H. S. Mosher, J. Org. Chem. **34**, 2543 (1969).

m, H-2/3/4/5/6/1'/2'), 1.3 (3H, d, 7Hz, H-β), 1.3 (3H, t, 7Hz, H-5').  
Hydrochlorid: 8.8-10.2 (NH<sub>2</sub>), 7.3-7.9 (5H, m, arom. H), 3.4 (1H, q, 7Hz, H-α), 3.5 (4H, t, q, 7Hz, H-3'/4'), 2.5-3.05 (1H, m, H-1), 1.1-2.5 (13H, m, H-2/3/4/5/6/1'/2'), 2.0 (3H, d, 7Hz, H-β), 1.3 (3H, t, H-5').

<sup>13</sup>C-NMR-Spektren (CDCl<sub>3</sub>, 20 MHz) der Amine **10**

#### 2-(3-Ethoxypropyl)-1-aminocyclohexan-hydrochlorid (**11**)

2.5 g 10%iger Pd/C-Katalysator werden in 80 ml absol. Ethanol 15-20 min vorhydriert. 17.3 g (50 mmol) 2-(3-Ethoxypropyl)-1-(N-1-phenylethyl)-aminocyclohexan (**10**) werden in 80 ml absol. Ethanol gelöst, die Lösung wird zum vorhydrierten Katalysator gegeben und 3 d bei 5 bar und 50 °C hydrogenolysiert. Der Katalysator wird abfiltriert, mit heißem Ethanol gewaschen und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Umkristallisation aus Ethanol/Ether gibt 10.5 g (89.7 %) 2-(3-Ethoxypropyl)-1-aminocyclohexan-hydrochlorid (**11**) als cis/trans-Gemisch im Verhältnis 9:1.

$\alpha_D^{20} = +4.3$  (c 1.6, Ethanol) aus (+)-R-Hilfsamin

$\alpha_D^{20} = -4.0$  (c 1.3, Ethanol) aus (-)-S-Hilfsamin

$[\alpha]_D^{20} = +1.49$  (freie Base) aus (+)-R-Hilfsamin

IR (NaCl-Film) der freien Base: 3380 (NH), 1115 (stark, C-O-C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ) der freien Base: 3.5 (2H, t, 7Hz, H-3'), 2H, q, 7Hz, H-4'), 2.9-3.05 (0.9H, m, Δ<sub>1/2</sub> = 7Hz, cis-H-1), 2.2-2.8 (0.1H, m, Δ<sub>1/2</sub> = 14Hz, trans-H-1), 0.9-1.9 (17H, m, cycloaliph. H), 1.1 (3H, t, H-5').

<sup>13</sup>C-NMR-Spektren (CDCl<sub>3</sub>, 20 MHz) der Amine **11**

	cis		trans	
	Base	HCl	Base	HCl
C-1	49.12	50.96	55.43	56.33
C-2	40.54	37.61	46.80	42.12
C-3	27.66	26.48	29.23	26.73
C-4	24.52	23.34	25.65	24.62
C-5	20.50	19.90	25.10	25.02
C-6	33.14	28.33	32.82	28.98
C-1'	27.03	27.14	28.74	27.45
C-2'	26.16	25.81	26.16	26.14
C-3'	70.49	69.76	70.39	69.30
C-4'	65.59	65.50	65.59	65.85
C-5'	14.76	14.69	14.76	14.69

#### cis-4aR, 8aR- bzw. cis-4aS, 8aS-Dekahydrochinolin-hydrochlorid (**7**)

4.5 g (0.02 mol) des cis-2-(3-Ethoxypropyl)-1-aminocyclohexan-hydrochlorids (**11**) werden in 150 ml wäßriger HBr-Lösung (48 %) gelöst und 7 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die überschüssige HBr-Lösung i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand mit Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Es wird 3 mal mit je 20 ml Ether extrahiert, über KOH getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand in Ethanol gelöst und die Lösung mit HCl gesättigt. Der Ansatz wird 2 h stehen gelassen. Wenn freiwillig keine Kristalle ausfallen, dampft man das Lösungsmittel i. Vak. teilweise ab. Es wird aus Ethanol/Ethylacetat umkristallisiert.

Physikalische Daten der Hydrochloride:

	4aR, 8aR	4aS, 8aS	Racemat
absol. Konf.	42	41	
Ausb. (%)	248-9	247-9	218 <sup>5)</sup>
Schmp. (°C)	+ 6.2	- 5.6	
$[\alpha]_D^{20}$ (c 2.0, Ethanol)			
$[\alpha]_D^{20}$ (der freien Base)	+ 12.82		

HPLC-Daten der Mosher-Amide<sup>\*)</sup> von **7** und deren Enantiomerenreinheit:

absol. Konf.	Ausg. Amin	t <sub>R1</sub> min	t <sub>R2</sub> min	α	ee %
4aR, 8aR	R	22.25	20.40	1.10	94.1
4aS, 8aS	S	21.60	22.42		97.8

t<sub>R1</sub> Hauptisomer, t<sub>R2</sub> Nebenisomer

Laufmittel: Isooctan/Ethylacetat 30:1

Durchflußgeschwindigkeit: 2 ml/min

Kieselgelsäule: Hibar LiChrosorb (Si-60, 7 μm) Fa. E. Merck

IR (NaCl-Film) der freien Base: 3290 (NH, breit), 2900 (CH) cm<sup>-1</sup>. - <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 20 MHz) der freien Base: 46.34 (C-2), 22.45 (C-3), 29.53 (C-4), 26.22 (C-5), 25.25 (C-6), 21.29 (C-7), 31.60 (C-8), 54.79 (C-9), 35.52 (C-10).

#### Literatur

5. Mitt.: W. Wiehl und A. W. Frahm, Chem. Ber. 119, 2668 (1986).
- W. Hüchel und F. Stepf, Liebigs Ann. Chem. 453, 163 (1924).
- G. R. Clemo, J. G. Cook und R. Raper, J. Chem. Soc. 1183, (1938).
- V. Prelog und S. Szpillofogel, Helv. Chim. Acta 28, 1684 (1945).
- F. E. King, T. Henshall und R. L. St. D. Whitehead, J. Chem. Soc. 1373 (1948).
- L. J. Smith und J. A. Sprung, J. Am. Chem. Soc. 65, 1276 (1943).
- M. S. Neumann und M. D. Farbman, J. Am. Chem. Soc. 66, 1550 (1944).
- A. W. Frahm und G. Knupp, Tetrahedron Lett. 22, 2633 (1981).
- G. Knupp und A. W. Frahm, Chem. Ber. 117, 2064 (1984).
- G. Knupp und A. W. Frahm, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 250 (1985).
- W. Wiehl und A. W. Frahm, Chem. Ber. 119, 2668 (1986).
- E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 292, Verlag Chemie, Weinheim (1966).
- F. W. Vierhapper und E. L. Eliel, J. Org. Chem. 42, 51 (1977).
- E. L. Eliel und F. W. Vierhapper, J. Org. Chem. 41, 199 (1976).

[Ph 376]

<sup>\*)</sup> Herstellung analog<sup>1)</sup>

Verb.	Summenformel	Molmasse	% C		% H		% N	
			ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
4aR, 8aR	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> NCl	175.5	61.5	61.2	10.25	10.62	8.0	7.9
4aS, 8aS			61.5	61.7	10.25	10.03	8.0	7.6

Elementaranalysen von **7-HCl**