



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 87/455  
C 07 D 295/02

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENTSCHRIFT** A5

11

**623 299**

21 Gesuchsnummer: 108/80

62 Teilgesuch von: 16157/75

22 Anmeldungsdatum: 12.12.1975

30 Priorität(en): 13.12.1974 JP 49-143734  
27.12.1974 JP 50-2909  
04.04.1975 JP 50-41452  
07.07.1975 JP 50-83871

24 Patent erteilt: 29.05.1981

45 Patentschrift veröffentlicht: 29.05.1981

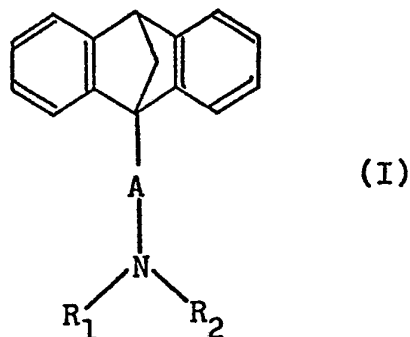
73 Inhaber:  
Sumitomo Chemical Company, Limited, Osaka (JP)

72 Erfinder:  
Makoto Sunagawa, Toyonaka-shi/Osaka-fu (JP)  
Hiromi Sato, Toyonaka-shi/Osaka-fu (JP)  
Junki Katsube, Toyonaka-shi/Osaka-fu (JP)  
Hisao Yamamoto, Kobe-shi/Hyogo-ken (JP)

74 Vertreter:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

**54 Verfahren zur Herstellung neuer tricyclischen Verbindungen.**

57 Verbindungen der Formel:

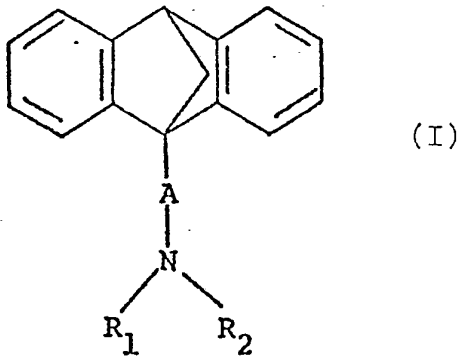


Amin  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , oder entsprechender Verbindungen mit der Seitenkette  $-\text{A}-\text{NH}-\text{R}_3$  mit einer Verbindung  $\text{R}_5-\text{X}$  erhalten; X bedeutet eine absplittbare Gruppe. Die Verbindungen und ihre Salze haben eine Vielfalt von Wirkungen auf das Zentralnervensystem; sie eignen sich u.a. als Anxiolytica, Antidepressiva und Tranquilizers, zum Teil auch als Antihistaminica.

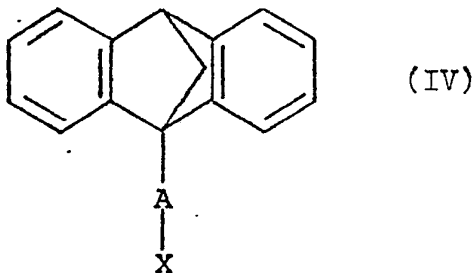
worin A ein Alkylen oder Alkenylen und  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkylalkyl, Aralkyl, Polyhalogenalkyl oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring darstellen, werden durch Umsetzung entsprechender Verbindungen mit der Seitenkette  $-\text{A}-\text{X}$  mit einem

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel



worin A einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und  $R_1$  und  $R_2$  jeweils Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenylreste mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, Alkylreste mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkylreste, deren Cycloalkylkomponente 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, Aralkylreste, deren Alkylkomponente 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, oder Polyhalogenalkylreste, deren Alkylkomponente 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, bedeuten oder aber, wenn  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom genommen werden, einen 5- bis 7gliedrigen, stickstoffhaltigen, heterocyclischen Ring bilden können, welcher ein zusätzliches Heteroatom aufweisen kann, sowie von nicht-toxischen, pharmazeutisch zulässigen Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin A die obige Bedeutung hat und X eine abspaltbare Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel

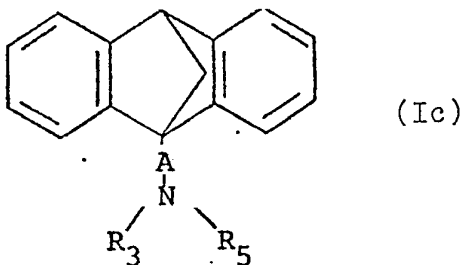


worin  $R_1$  und  $R_2$  die obigen Bedeutungen haben, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführt.

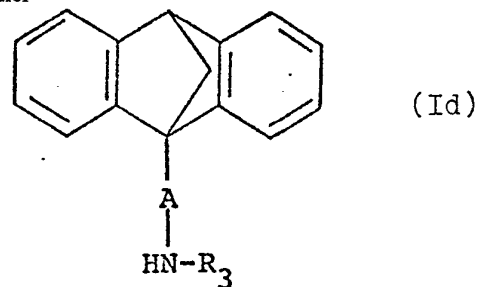
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel durchführt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



2

worin A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  $R_3$  das Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest, dessen Cycloalkylkomponente 3 bis 6 Kohlenstoffatome und dessen Alkylkomponente 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, einen Aralkylrest, dessen Alkylkomponente 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, oder einen Polyhalogenalkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und  $R_5$  einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkylrest mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylalkylrest, dessen Cycloalkylkomponente 3 bis 6 Kohlenstoffatome und dessen Alkylkomponente 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, einen Aralkylrest, dessen Alkylkomponente 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, oder einen Polyhalogenalkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von nichttoxischen, pharmazeutisch zulässigen Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin A und  $R_3$  die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel



worin  $R_5$  die obige Bedeutung hat und X eine austretende Gruppe bedeutet, umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführt.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel durchführt.

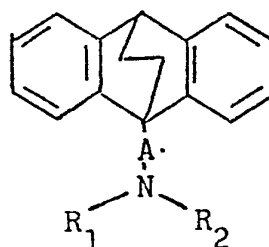
45

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 9-Aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenderivaten und von nichttoxischen, pharmazeutisch zulässigen Salzen davon, welche sich zu pharmazeutischen Präparaten verarbeiten lassen.

Das 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracenskelett selbst ist seit 1920 bekannt, wobei verschiedene chemische Studien mit 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracenderivaten angestellt worden ist. Es ist aber kein Bericht bezüglich der Synthese von 9-Aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenderivaten oder bezüglich einer pharmakologischen Studie mit 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracenderivaten veröffentlicht worden.

Ferner waren durch das US-Patent Nr. 3 399 201 von P. Schmidt et al. Äthanoanthracenderivate der Formel

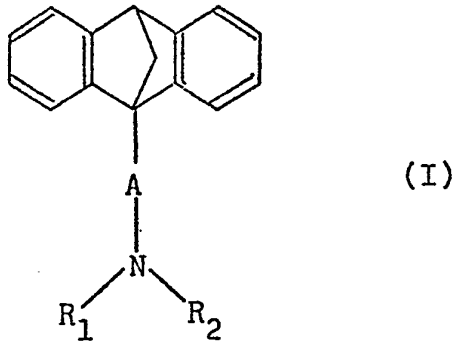
60



65

bekannt. Diese Verbindungen stellen Homologe der erfindungsgemäss erhältlichen Methanoanthracenderivate dar, letztere erweisen sich aber in pharmakologischer Hinsicht als weit überlegen sowohl durch eine stärkere Antitetrabenazinwirkung als auch durch eine geringere akute Toxizität.

Es wurde nun festgestellt, dass die neuen 9-Aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenderivate der folgenden Formel I und deren nichttoxischen, pharmazeutisch zulässigen Salze sich durch verschiedene pharmakologische Eigenschaften auszeichnen. Diese Verbindungen entsprechen der folgenden Formel



worin A einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen und  $R_1$  und  $R_2$  jeweils Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenylreste mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, Alkylreste mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkylreste, deren Cycloalkylkomponente 3 bis 6 Kohlenstoffatome und deren Alkylkomponente 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, Aralkylreste, deren Alkylkomponente 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, oder Polyhalogenalkylreste, deren Alkylkomponente 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, bedeuten oder aber  $R_1$  und  $R_2$ , wenn sie mit dem benachbarten Stickstoffatom zusammengenommen werden, einen 5- bis 7gliedrigen, stickstoffhaltigen, heterocyclischen Ring bilden, welcher ein weiteres Heteroatom enthalten kann.

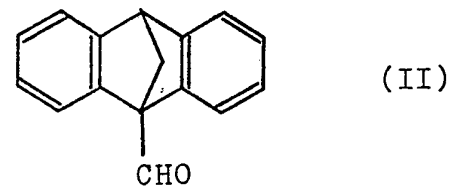
Bei den obigen Bedeutungen bedeutet der Ausdruck «Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen» eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, 1-Methyläthyl, 1-Methylpropyl oder 2-Methylpropyl. Die Bezeichnung «Alkenylreste mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen» umfassen insbesondere 1-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Methyl-1-propenyl und 2-Methyl-1-propenyl, wobei die Numerierung vom Kohlenstoffatom ausgeht, welches am 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracenskelett haftet. Die Bezeichnung «Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen» bedeutet geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder Isobutyl. Die Bezeichnung «Alkenylreste mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen» bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, wie Propenyl oder Butenyl. Die Bezeichnung «Alkyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen» bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, wie Propargyl. Die Bezeichnung «Cycloalkylalkylreste» bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welche eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen aufweist, wie Cyclopropylmethyl oder Cyclobutylmethyl. Die Bezeichnung «Aralkyl» bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl oder Propyl, wobei diese Alkylgruppe eine Arylgruppe, z. B. die Phenylgruppe, trägt. Die Bezeichnung «Polyhalogenalkyl» bedeutet eine verzweigte oder geradkettige Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, welche zwei oder mehr Halogenatome enthält,

wie Trifluoräthyl, Trichloräthyl oder Trifluorpropyl. Als 5- bis 7gliedriger, stickstoffhaltiger, heterocyclischer Ringe seien die Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- und Thiomorpholinreste genannt.

Die nichttoxischen, pharmazeutisch zulässigen Salze der 9-Aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenderivate können organische oder anorganische Säureadditionssalze davon sein, wie z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Acetate, Oxalate, Citrate, Tartrate, Succinate, Fumarate und Lactate.

Die 9-Aminoalkyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenderivate (nachstehend als 9-Aminoalkylmethanoanthracenderivate bezeichnet) der Formel I zeichnen sich durch die Anwesenheit einer Aminoalkylseitenkette in der 9-Stellung des 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracenskeletts aus.

Wenn gleich viele tricyclische Dibenzverbindungen bekanntgeworden sind und auch einige davon klinisch als Arzneimittel, insbesondere als psychotrope Mittel Verwendung finden, ist doch festzuhalten, dass bisher keine tricyclischen Dibenzverbindungen, welche einen 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracenring als tricyclisches Dibenzoskelett aufweisen, für solche Zwecke Verwendung gefunden haben. Die Schaffung von 9-Aminoalkylmethanoanthracenderivaten der Formel I konnte deshalb mit Erfolg nun geschehen, weil es gelang, das Schlüsselzwischenprodukt, namentlich 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen der Formel



mit Erfolg zu synthetisieren.

Die 9-Aminoalkyl-methanoanthracenderivate der Formel I sind neue Verbindungen und zeichnen sich durch eine grosse Vielfalt von wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere bezüglich des zentralen und autonomen Nervensystems, aus. Insbesondere besitzen die 9-Aminoalkylmethanoanthracenderivate der Formel I, worin A den Methylrest darstellt, welcher durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine potenzierende Wirkung der Hexobarbitalanästhesie, eine Hypothermie- und Ptoiswirkung, sowie eine muskelrelaxierende Wirkung und auch eine Antitetrabenazinwirkung. Diese neuen Verbindungen eignen sich daher als anxiolytische und antidepressive Arzneimittel und ebenfalls als Major Tranquilizers.

Die 9-Aminoalkylmethanoanthracenderivate der Formel I, worin A den Äthylrest darstellt, welcher als Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen tragen kann, besitzen starke antihistaminische und anticholinergische Wirkungen und Antiserotoninwirkungen. Sie besitzen ferner eine Antitetrabenazinwirkung. Daher eignen sie sich als Antihistaminika und als Antiallergika.

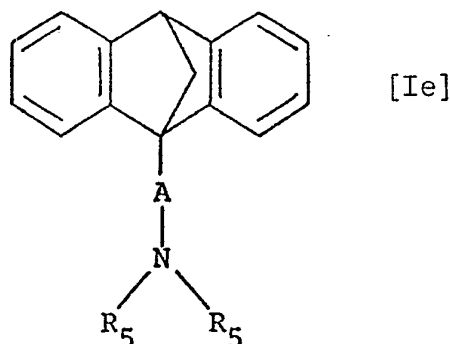
Die 9-Aminoalkylmethanoanthracenderivate der Formel I, worin A einen Alkylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder Alkenylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, besitzen eine starke Antitetrabenazinwirkung. Sie entfalten auch eine Noradrenalin-potenzierende Wirkung und Antiserpin-, Antihistamin-, Antiacetylcholin- und Antiserotoninwirkung. Zudem besitzen diese Verbindungen eine sehr geringe akute Toxizität und akute Kardiotoxizität. Die neuen Verbindungen eignen sich daher als antidepressive Mittel und als Antihistaminika.

Generell betrachtet besitzen die 9-Aminoalkylmethanoanthracenderivate der Formel I durchwegs Antitetrabenazin-, Antiacetylcholin-, Antihistamin- und Antiserotoninwirkungen und auch sedative Wirkungen. Als Mittel gegen Angstgefühle



Dabei kann man sich der gleichen Massnahmen bedienen, die im Zusammenhang mit der Umsetzung der Verbindung der Formel IV mit einem Amin der Formel V beschrieben worden sind.

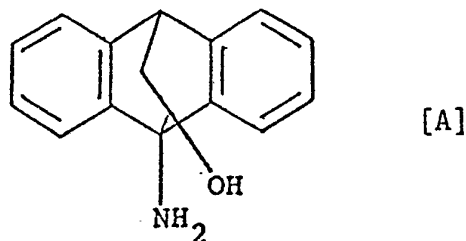
Verwendet man eine Verbindung der Formel Id, worin  $R_3$  das Wasserstoffatom darstellt, so kann man eine 9-Aminoalkylmethanoanthracenverbindung der Formel



worin A und  $R_5$  jeweils die obige Bedeutung haben, erhalten, indem man eine Verbindung der Formel Id mit nicht weniger als 2 Mol einer Verbindung der Formel VIII umsetzt.

Die 9-Aminoalkylmethanoanthracenverbindungen der Formel I lassen sich aus dem Reaktionsgemisch in bekannter Weise abtrennen und reinigen. Die 9-Aminoalkylmethanoanthracenverbindungen können in an sich bekannter Weise in die entsprechenden Salze übergeführt werden, wobei aber auch die erwähnten Salze in an sich bekannter Weise wiederum in die ursprüngliche freie Base übergeführt werden können.

Das als Schlüsselverbindung zu bezeichnende 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen der Formel II kann aus 9-Amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracen der Formel



durch Umlagerung erhalten werden.

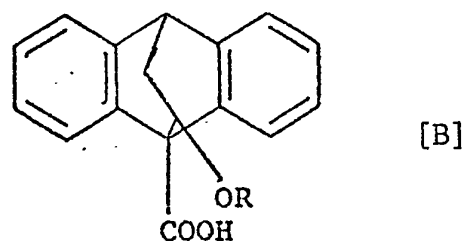
Diese Umlagerung von Aminen und  $\alpha$ -Aminoalkoholderivaten durch Behandeln mit salpetriger Säure ist als Demjanov-Umlagerung und Tiffeneu-Demjanov-Umlagerung [Organic Reactions, Bd. 11, S. 157, John Wiley & Sons, Inc.] bekannt. Diese Umlagerungsumsetzungen wurden in den meisten Fällen, über die berichtet wurde, zur Ringverengung angewandt, während nur wenige Fälle einer Anwendung der Umlagerungsreaktion zur Ringverengung bekannt geworden sind. Die Umlagerung eines 9,10-Äthano-anthracenderivates in 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wurde bisher

nicht geoffenbart, so dass es sich um ein neues Verfahren für die Herstellung von 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen handelt.

Die Umlagerung von 9-Amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracen in 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen kann durch Behandlung mit salpetriger Säure durchgeführt werden. Man behandelt daher 9-Amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracen mit salpetriger Säure oder einem Metallnitrit, z. B. Natriumnitrit, Kaliumnitrit, in einem sauren Medium, wie Essigsäure, Ameisensäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder einer Lösung eines Gemisches solcher Säuren. Man kann auch ein inertes Lösungsmittel, z. B. Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol, Toluol, Chloroform, Dichloräthan, Dichlormethan, Diäthyläther, Äthylenglycoldimethyläther, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid oder ein Gemisch davon in diesem Reaktionssystem verwenden. Die Temperatur für die Behandlung in diesem Falle schwankt zwischen Eiskühlung und Rück-

flusstemperatur des Reaktionssystems. Das so erhaltene 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen der Formel II kann aus dem Reaktionsgemisch in bekannter Weise abgetrennt und gereinigt werden.

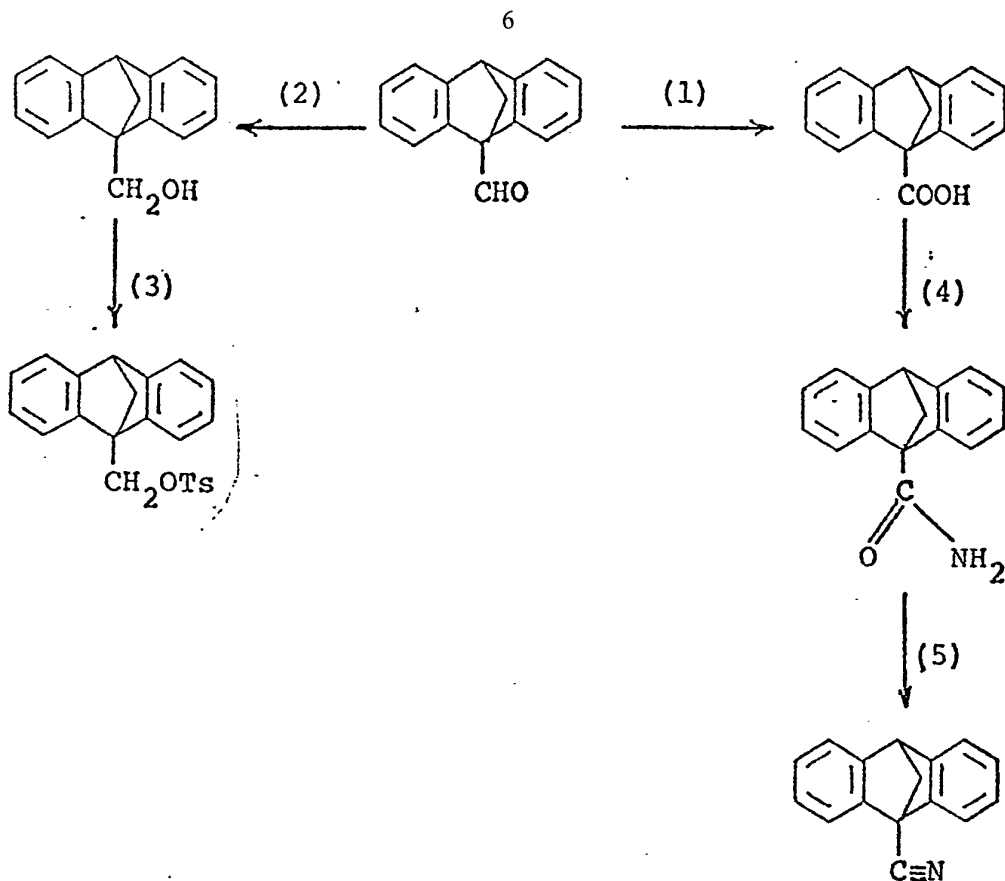
Die Verbindung [A], d. h. das 9-Amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracen, kann aus einer Verbindung der folgenden Formel



worin R das Wasserstoffatom oder eine die Hydroxylgruppe schützende Gruppe, wie die Acetylgruppe, Benzoylgruppe oder Tetrahydropyranylgruppe, bedeutet, durch Umlagerung, z. B. gemäss Curtius-Reaktion oder Hoffman-Umlagerung und Hydrolyse erhalten werden. Die Umlagerung kann beispielsweise nach üblichen Methoden gemäss Curtius-Reaktion [Organic Reactions, Bd. 3, S. 337, John Wiley & Sons, Inc.] erfolgen, während die Hydrolyse unter üblichen Hydrolysebedingungen, wie sie für Urethan- und Isocyanatderivate bekannt sind, durchgeführt werden kann.

Die Zwischenprodukte für die Synthese der 9-Aminoalkylmethanoanthracenverbindungen der Formel I können aus 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen der Formel II unter Anwendung üblicher Reaktionsbedingungen, wie Oxydation, Reduktion, Hydrolyse, Reaktion zur Verlängerung der Kohlenstoffkette (Substitution, Wittigreaktion, Reformatskyreaktion, Grignardreaktion) usw. hergestellt werden.

Die für die Synthese von 9-Aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenderivaten verwendeten Ausgangsmaterialien können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:



worin Ts eine p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt. Diese Umsetzungen lassen sich wie folgt wiedergeben:

(1) 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird zur 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carbonsäure oxydiert, und zwar durch Behandlung mit einem Oxydationsmittel, wie z. B. Chromtrioxyd oder Silberoxyd, in einem inerten Lösungsmittel;

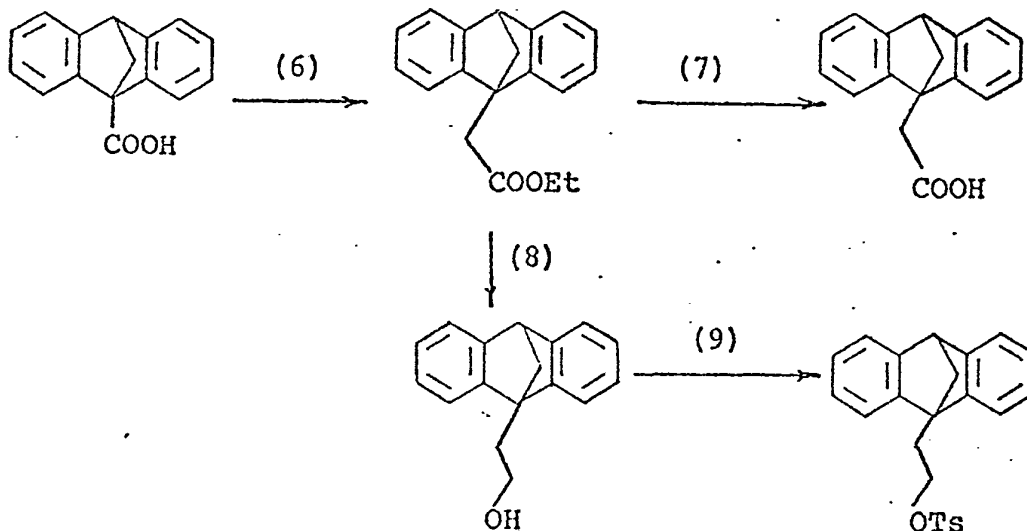
(2) 9-Hydroxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird aus 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen hergestellt, und zwar durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel, wie z. B. Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel;

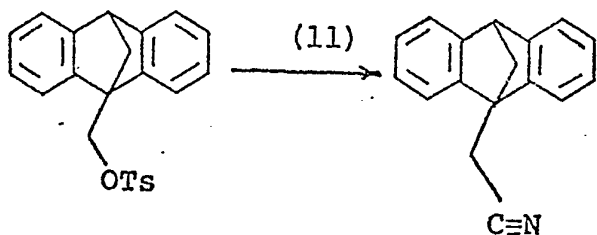
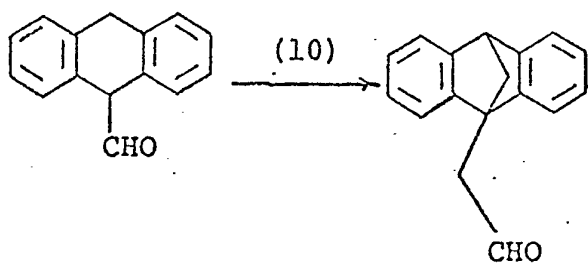
(3) 9-Tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird aus 9-Hydroxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen hergestellt, und zwar durch Behandlung mit p-Toluolsulfonylchlorid in Gegenwart einer Base und in einem inerten Lösungsmittel;

(4) 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carbonsäure wird durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Gegenwart oder in Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels in das entsprechende Säurechlorid übergeführt, worauf dieses Säurechlorid durch Umsetzung mit Ammoniak in an sich bekannter Weise in das 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carboxamid übergeführt wird;

(5) die Dehydratisierung von 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carboxamid in 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carbonitril erfolgt unter Verwendung von Phosphoroxychlorid in Gegenwart oder in Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels.

Die Ausgangsmaterialien für die Synthese von 9- $\beta$ -Amino- $\alpha$ -äthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenderivaten kann beispielsweise aus 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen der Formel II oder einem Derivat davon in folgender Weise durchgeführt werden:





worin Ts die obige Bedeutung hat. Diese Umsetzungen umfassen daher die folgenden Stufen:

(6) Der [9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-essigsäureäthylester wird nach der Arndt-Eistert-Synthese aus 9,10-

Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carbonsäure in üblicher Weise erhalten.

(7) [9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-essigsäure wird aus dem entsprechenden Äthylester durch übliche Hydrolysemassnahmen erhalten.

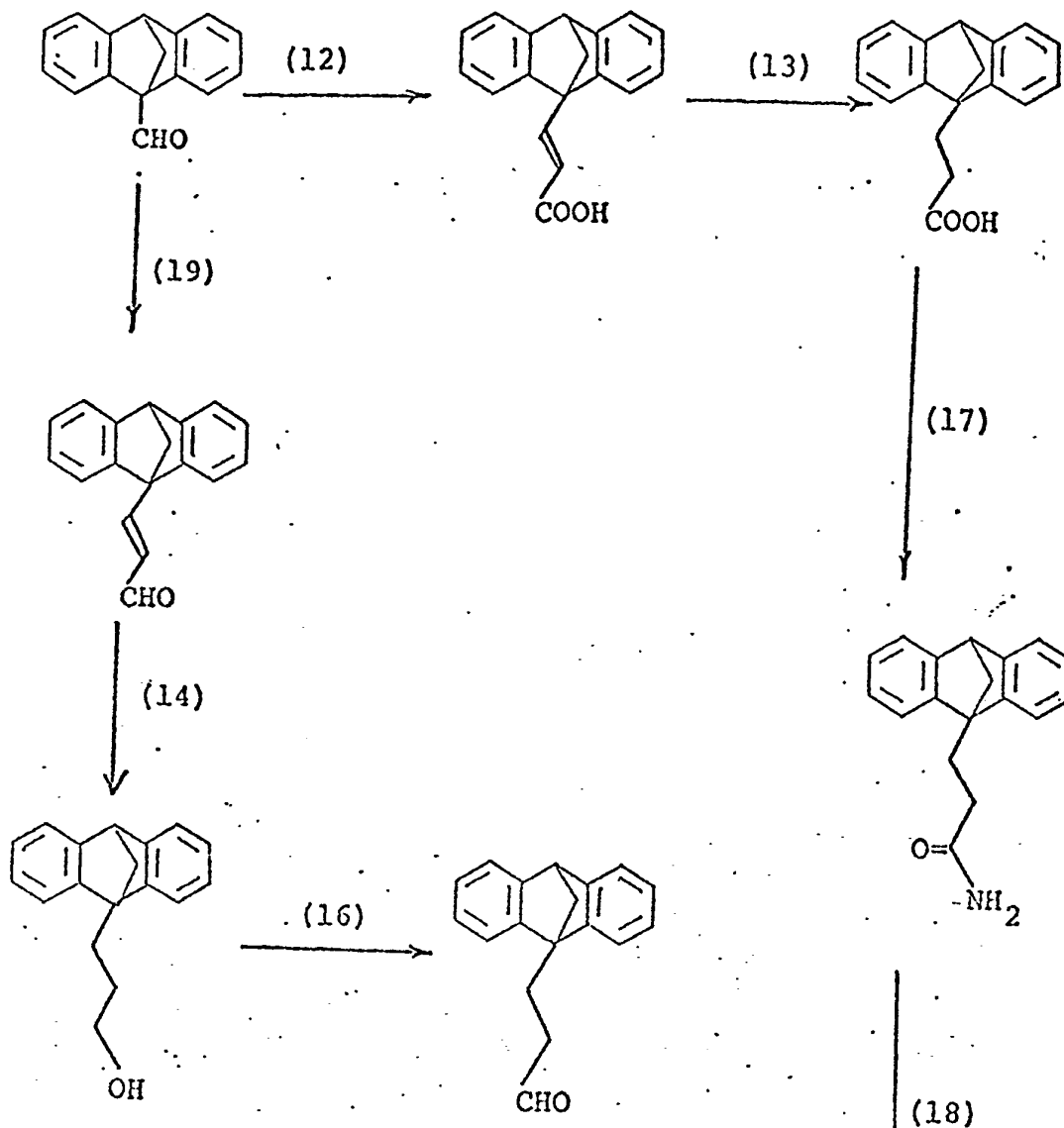
(8) 9- $\beta$ -Hydroxyäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird durch Reduktion von [9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-essigsäureäthylester unter Verwendung eines Reduktionsmittels, wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumaluminiumdiäthyldihydrid, in einem inerten Lösungsmittel erhalten.

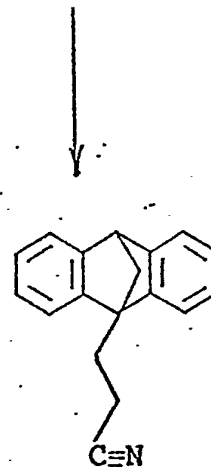
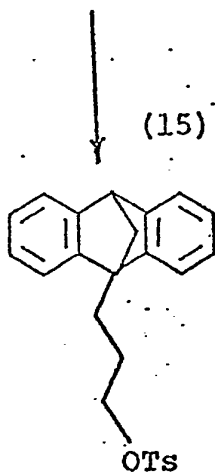
(9) 9- $\beta$ -Tosyloxyäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird in der oben beschriebenen Weise erhalten.

(10) Der [9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-acetaldehyd wird aus 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen unter Anwendung des Verfahrens nach Wittig mittels Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid und durch saure Hydrolyse erhalten.

(11) [9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-acetonitril kann aus 9-Tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen durch Umsetzung mit einem Metallcyanid in einem inerten Lösungsmittel erhalten werden.

Die Ausgangsmaterialien für die Synthese der 9- $\gamma$ -Aminopropyl- und 9- $\gamma$ -Aminobutyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenderivate können z. B. aus 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen der Formel II in folgender Weise erhalten werden:





worin Ts die obige Bedeutung hat. Diese Umsetzungen lassen sich wie folgt wiedergeben:

(12) Die  $\beta$ -[9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-acrylsäure wird nach der Wittig-Reaktion aus 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen mit Triäthylphosphonoacetat und Hydrolyse der Esterfunktion erhalten;

(13)  $\beta$ -[9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-propionsäure wird aus der entsprechenden Acrylsäure nach bekannter Hydrierungsmethode erhalten;

(14) 9- $\gamma$ -Hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird aus  $\beta$ -[9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-propionsäure durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel, z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumaluminiumäthylhydrid, in einem inerten Lösungsmittel erhalten;

(15) 9- $\gamma$ -Tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird aus dem entsprechenden Alkohol nach der oben beschriebenen Methode erhalten;

(16) 9- $\gamma$ -Hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird zum entsprechenden Aldehyd durch Behandeln mit einem Oxydationsmittel, z. B.  $\text{CrO}_3$ -Pyridin-Komplex, in einem inerten Lösungsmittel oxydiert;

(17) und (18) die  $\beta$ -[9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-propionsäure wird in der oben beschriebenen Weise in  $\beta$ -[9,10-Dihydro-9,10-methanoanthryl]-propionitril übergeführt;

(19)  $\beta$ -[9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl]-acrylsäurealdehyd wird gemäss Wittig-Reaktion mittels Formylmethylen-triphenylphosphoran aus 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhalten.

Die Verbindungen der Formel III können aus den entsprechenden Carbonsäurederivaten in an sich bekannter Weise mit den entsprechenden Aminsverbindungen hergestellt werden. Andere Zwischenprodukte, z. B. Verbindungen der Formel VII, können aus einer Verbindung der Formel IC durch Umsetzung mit einer Verbindung der folgenden Formel



worin  $\text{R}_4'$  die obige Bedeutung hat und Y ein Halogenatom, z. B. das Chlor- oder Bromatom, darstellt, unter üblichen Bedingungen für die Acylierung einer Aminverbindung erhalten werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ausführlicher.

Herstellung der Zwischen- und Ausgangsprodukte

a) Eine Lösung von 1,0 g 12-Acetoxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracen-9-carbonsäure in 10 ml Benzol und 4,0 ml Thionylchlorid wird während 4 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Durch Verdampfen des überschüssigen Thionylchlorids und des Benzols erhält man 12-Acetoxy-9,10-di-

hydro-9,10-äthanoanthracen-9-carbonsäurechlorid. Das Säurechlorid wird dann in 25,0 ml trockenem Aceton gelöst und diese Lösung unter Kühlen mit Eis mit einer Lösung von 0,63 g Natriumazid in 1,3 ml Wasser versetzt. Das erhaltene Gemisch wird unter Eiskühlung während 2 Stunden gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und zur Trockne eingedampft, wobei man 9-Isocyanato-12-acetoxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracen erhält.

b) Zu einer Lösung von 3,0 g 9-Amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracen in 240 ml Essigsäure gibt man eine Lösung von 6,7 g Natriumnitrit in 120 ml Wasser bei 2 bis 5° C hinzu, worauf man das Gemisch während 1 Stunde bei der gleichen Temperatur und hierauf während 5 Stunden bei 95 bis 105° C rührt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolschicht wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 2,8 g rohe Kristalle von 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhält, welche man umkristallisiert. Auf diese Weise gelangt man zu farblosen Kristallen in einer Menge von 2,45 g vom Schmelzpunkt 99 bis 100° C. Durch weitere Reinigung durch Umkristallisieren erhält man analytisch reines 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen vom Schmelzpunkt 102,5° C.

c) Zu einer Lösung von 50 mg 9-Amino-12-hydroxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracen in 2 ml konz. Salzsäure und 2 ml Wasser gibt man eine Lösung von 112 mg Natriumnitrit in 1,0 ml Wasser bei 0° C hinzu. Das so erhaltene Gemisch wird während 1 Stunde bei 0° C und dann während 50 5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird schliesslich mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Dann wird die Benzolschicht mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 35 mg rohe Kristalle von 9-Formyl-55 9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhält.

d) Eine Lösung von 200 mg 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen und 60 mg Natriumborhydrid in 5 ml Methanol wird während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 9-Hydroxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen vom Schmelzpunkt 165 bis 166° C erhält.

e) Eine Lösung von 3,5 g 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen in 17 ml Aceton wird tropfenweise mit 5,0 ml Jonesreagens bei Zimmertemperatur versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur

gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carbonsäure vom Schmelzpunkt 199,5 bis 200,5° C erhält.

f) Eine Lösung von 1,77 g 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carbonsäure und Thionylchlorid in Benzol wird während 4 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und dann zur Trockne eingedampft, wobei man das entsprechende Säurechlorid erhält. Eine Lösung dieses Säurechlorids in Äther wird tropfenweise einer ätherischen Diazomethanlösung in Gegenwart von 1,43 g Triäthylamin bei 0° C hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wird anschliessend während 3 Stunden bei 0° C gerührt, dann filtriert und zur Trockne eingedampft, wobei man die entsprechende Diazomethylketonverbindung erhält. Ein Gemisch dieses Diazomethylketons, Triäthylamin und Silberbenzoat in 60 ml Äthanol wird während 13 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dieses Reaktionsgemisch wird hierauf verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man (9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-essigsäureäthylester vom Schmelzpunkt 81 bis 84° C erhält.

g) Ein Gemisch von 125 mg (9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-essigsäureäthylester und 80 mg Lithiumaluminiumhydrid in 6 ml Äther wird während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wird durch Zugabe von Wasser versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man Kristalle von 9- $\beta$ -Hydroxyäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen vom Schmelzpunkt 99 bis 100,5° C erhält.

h) Eine Lösung von 72 mg 9- $\beta$ -Hydroxyäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen und 100 mg p-Toluolsulfonylchlorid in 1 ml Pyridin wird über Nacht gerührt. Das so erhaltene Gemisch wird dann mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird mit Wasser, mit 2n-Salzsäure und nochmals mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man rohe Kristalle von 9- $\beta$ -Tosyloxyäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhält, welche man aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise gelangt man zu reinen Kristallen vom Schmelzpunkt 135,5 bis 138° C.

i) Eine Lösung von 30 mg 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carboxamid und 0,15 ml Thionylchlorid in 1 ml Toluol wird während 18 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Durch Verdampfen des Toluols und des überschüssigen Thionylchlorids erhält man 9,10-Dihydro-9,10-methanoanthracen-9-carbonitril vom Schmelzpunkt 120 bis 123° C.

j) Ein Gemisch von 188 g 9-Tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen und 40 mg Kaliumcyanat in 2 ml Dimethylformamid wird während 7 Stunden auf 150° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man rohe Kristalle von (9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-acetonitril erhält. Dieses Material wird aus Isopropanol umkristallisiert, wobei man zu reinen Kristallen vom Schmelzpunkt 130 bis 131° C gelangt.

k) Ein Gemisch von 250 mg  $\beta$ -(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-propionitril und 100 mg Lithiumaluminiumhydrid in 12 ml Dioxan wird während 5 Stunden bei 60° C gerührt. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wird hierauf durch Zugabe von Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch

wird anschliessend mit Äthylacetat verdünnt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 9- $\gamma$ -Aminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhält, das man in das Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 275° C (unter Zersetzung) überführt.

l) 2,65 g Triäthylphosphonoacetat in Benzol wird mit einer 50%igen Natriumhydriddispersion in 0,66 g Mineralöl behandelt und dann bei Zimmertemperatur in einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 2,0 g 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen in 20,0 ml Benzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf während 5 Stunden bei Zimmertemperatur und dann anschliessend während 1 Stunde bei 70° C gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man den  $\beta$ -(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-acrylsäureäthylester erhält. Eine Lösung dieses Äthylesters in 53 ml Methanol und 12 ml einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung wird während 4 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man  $\beta$ -(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-acrylsäure erhält. Schmelzpunkt 219,5 bis 222° C.

m) Ein Gemisch von 612 mg  $\beta$ -(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-acrylsäure und 120 mg 5%igem Palladiumauf-Kohle in Äthanol wird in einer Wasserstoffatmosphäre während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt und die Lösung zur Trockne eingedampft, wobei man  $\beta$ -(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-propionsäure vom Schmelzpunkt 185 bis 189° C erhält.

n) Ein Gemisch von 110 mg 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen und 186 mg  $\beta$ -Carboxyäthyltriphenylphosphoniumchlorid in 2 ml Dimethylsulfoxid und 2 ml Tetrahydrofuran wird mit einer 65,4%igen Natriumhydriddispersion in 37 mg Mineralöl bei 0° C in einer Stickstoffatmosphäre versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 6 Stunden bei 0° C gerührt, dann mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und anschliessend mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wird mit wässriger 2n-Natriumhydroxydlösung geschüttelt. Die basische Schicht wird mit Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man  $\gamma$ -(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)- $\beta$ -butensäure vom Schmelzpunkt 166 bis 167° C erhält.

Die folgenden Verbindungen lassen sich in ähnlicher Weise herstellen:

- 9-Aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid, Smp. > 300° C,
- 9-Methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid, Smp. 281,5 bis 283° C,
- 9-Dimethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid, Smp. 257 bis 259° C,
- 9-Äthylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid, Smp. 283 bis 284° C,
- 9-Äthylmethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid, Smp. 249,5 bis 251° C,
- 9-Isopropylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 103 bis 103,5° C,
- 9-sek.-Butylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid, Smp. 234 bis 235,5° C,
- 9-Isobutylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracenhydrochlorid, Smp. 227 bis 229° C.

9-Cyclopropylmethylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 240,5 bis 243,5° C,  
 9-Allylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 208 bis 209° C,  
 9-Benzylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 94 bis 97° C,  
 9-Piperidinomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 114 bis 115° C,  
 9-Morpholinomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 160 bis 163° C,  
 9-β-Aminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 158 bis 160° C,  
 9-β-Methylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 304 bis 305° C,  
 9-β-Dimethylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 239 bis 240,5° C,  
 9-β-Äthylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 297 bis 299° C,  
 9-β-Diäthylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, I. R.-Spektren: 3065, 1468, 1445, 1380, 1280, 1205, 1155, 1010, 765, 745 cm<sup>-1</sup>,  
 9-β-sek.-Butylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 267 bis 268° C,  
 9-β-N,N-Dicyclopropylmethylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 137 bis 140° C hydrochlorid, Smp. 242 bis 243° C,  
 9-β-Allylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 242 bis 243° C,  
 9-β-Benzylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 233 bis 235° C,  
 9-β-Morpholinoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 263 bis 264° C,  
 9-γ-Aminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 275° C,  
 9-γ-Methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 259 bis 260° C,  
 9-γ-Methylamino-α-propenyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 244 bis 246° C,  
 9-γ-Dimethylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 247 bis 247,5° C,  
 9-γ-Äthylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 184 bis 186° C,  
 9-γ-N-Äthyl-N-methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-oxalat, Smp. 168 bis 169° C,  
 9-γ-Isopropylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 255 bis 256° C,  
 9-γ-Isobutylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 248 bis 252° C,  
 9-γ-sek.-Butylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 217 bis 219° C,  
 9-γ-N-Benzyl-N-cyclopropylmethylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 207 bis 211° C,  
 9-γ-Allylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 226 bis 228° C,  
 9-γ-Benzylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 197 bis 201° C,  
 9-γ-N-Methyl-N-propargylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 130 bis 131° C,  
 9-γ-N-(2,2,2-Trifluoräthyl)-N-methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 170 bis 172,5° C,  
 9-γ-Piperidinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 280 bis 283° C,  
 9-γ-Pyrrolidinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 244 bis 248° C,  
 9-γ-Morpholinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 174 bis 177° C,

9-δ-Dimethylaminobutyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 201 bis 202,5° C,  
 9-δ-Dimethylamino-α-butenyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 154,5 bis 155° C,  
 5 usw.

Die folgenden Verbindungen können in ähnlicher Weise erhalten werden:

9-Propargylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 125 bis 128° C,

10 9-β-Methyl-γ-methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 228 bis 230° C,

9-α-Methyl-γ-methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen-hydrochlorid, Smp. 229 bis 232° C,

9-α-Methyl-β-dimethylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 75 bis 78° C,

15 9-α-Methylaminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, IR-Spektrum: 3070, 3050, 2780, 1375, 1277, 1172, 1155, 1138, 1012, 765, 745, 665 cm<sup>-1</sup>,

9-α-Aminoäthyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, Smp. 102,5 bis 103,5° C usw.

o) Eine Lösung von β-(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-propionsäure und Thionylchlorid in Benzol wird während 4 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Durch Verdampfen des überschüssigen Thionylchlorids und des

25 Benzols erhält man β-(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-propionsäurechlorid, das man in trockenem Tetrahydrofuran löst. Diese Lösung wird einer 30%igen wässrigen Monomethylaminlösung bei 0 bis 5° C hinzugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch bei 0 bis 15° C gerührt, mit Wasser

30 verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man β-(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-propionsäuremonomethylamid vom Schmelzpunkt 200 bis 201° C erhält.

35 p) Ein Gemisch von 1,0 g β-(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-propionsäuremonomethylamid und 0,5 g Lithiumaluminiumhydrid wird während 2 Stunden bei 50° C gerührt. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wird durch Zugabe von Wasser zersetzt. Dann wird das Reaktions-

40 gemisch mit Äthylacetat verdünnt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 9-γ-Methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhält, das man in das Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 247 bis 249° C überführt. Durch Umkristallisieren aus

45 Isopropylalkohol erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 259 bis 260° C.

q) Eine Lösung von 235 mg 9-Aminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen und 217 mg Essigsäureanhydrid in 5,0 ml Äthanol wird während 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser, dann mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 9-Acetylamino-methyl-9,10-dihydro-

55 9,10-methanoanthracen vom Schmelzpunkt 184 bis 185,5° C erhält.

r) Ein Gemisch von 70 mg 9-γ-Acetylamino-propyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen und 35 mg Lithiumaluminiumhydrid in 2 ml Dioxan wird während 9 Stunden bei 40 bis 50° C gerührt. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wird durch Zugabe von Wasser zersetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt, über wasserfreiem

65 Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 9-γ-Äthylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhält, das man in das Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 182 bis 186° C überführt.

s) Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (2 mMol) wird mit Natriumhydrid (2 mMol) in 6 ml Dimethylsulfoxid behandelt, worauf man 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen bei Zimmertemperatur hinzugibt. Das erhaltene Gemisch wird während 1 Stunde bei Zimmertemperatur und dann während 3 Stunden bei 50° C gerührt, hierauf mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man eine ölige Verbindung erhält. Dieses Öl wird mit 5 ml 2n-Salzsäure in 15 ml Dioxan während 2 Stunden bei 50° C behandelt. Durch übliches Aufarbeiten und Reinigen durch Kieselgelchromatographie erhält man (9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-acetaldehyd. IR-Spektren: 2740, 1715, 1440, 1375, 1165, 1135, 1065, 935, 760, 715, 660 cm<sup>-1</sup>.

t) Eine Lösung von 220 mg 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen und 1 mMol Formylmethyltriphenylphosphoran in 6 ml Benzol wird während 16 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei man Kristalle von  $\beta$ -(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-acrylsäurealdehyd vom Schmelzpunkt 135 bis 138° C erhält.

u) Eine Lösung von 150 mg  $\beta$ -(9,10-Dihydro-9,10-methano-9-anthryl)-propionsäurealdehyd und 100 mg sek.-Butylamin in Methanol wird während 30 Minuten bei -5° C bis 0° C gerührt. Diese Lösung wird dann mit 50 mg Natriumborhydrid versetzt und das erhaltene Gemisch während 2 Stunden bei ungefähr 0° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wird mit Salzsäure geschüttelt. Die saure Schicht wird durch Zugabe von wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt und hierauf mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 9- $\gamma$ -sek.-Butylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhält, das man in das Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 216 bis 219° C überführt.

#### Beispiel 1

Ein Gemisch von 50 mg 9- $\gamma$ -Chlorpropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen und 0,1 ml Piperidin wird während 3 Stunden auf 100° C erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wobei man 9- $\gamma$ -Piperidinopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen erhält, das man in das Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 280 bis 283° C überführt.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 9- $\gamma$ -Chlorpropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen wird durch Umsetzung von 9- $\gamma$ -Hydroxypropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen mit Thionylchlorid in Benzol erhalten.

#### Beispiel 2

Ein Gemisch von 40 mg 9- $\gamma$ -Methylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, 22 mg Propargylbromid und 15 mg Natriumamid in trockenem Benzol wird während 6 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei man 9- $\gamma$ -N-Methyl-N-propargylaminopropyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen vom Schmelzpunkt 130 bis 131° C erhält.

#### Beispiel 3

Eine Lösung von 200 mg 9-Tosyloxymethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen in 5 ml einer 30%igen Methylaminlösung in Äthanol wird während 14 Stunden auf 140° C in einem zugeschmolzenen Rohr erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit Äthyläther extrahiert. Der Äthylätherextrakt wird mit 20%iger Salzsäure extrahiert, die saure Schicht wird mit Ammoniakwasser basisch gemacht und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatphase wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält das 9-Methylaminomethyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracen, das in sein Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 281 bis 283° C überführt wird.