

## 145. Synthese und Eigenschaften von 1-Aminoalkyl-dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadienen

von **M. Wilhelm** und **P. Schmidt**

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika,  
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

(21. V. 69)

*Summary.* The syntheses of dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadienes substituted at the bridgehead by aminomethyl, aminoethyl or aminopropyl groups are described. The influence of this substitution on the fragmentation upon electron impact and on the nmr spectra of the new compounds is discussed.

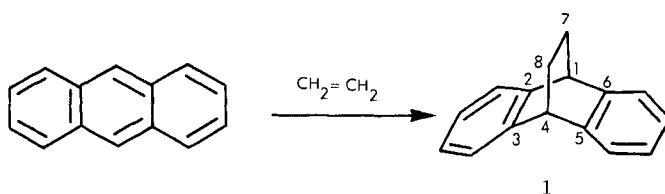
Das polycyclische System des Dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadiens wurde wegen seiner definierten Raumstruktur und des dadurch bedingten übersichtlichen stereochemischen Reaktionsverhaltens öfters zum Studium von Reaktionsmechanismen beigezogen. So sind Carboniumionen-Umlagerungen von CRISTOL [1] am Modell des überbrückten Anthracens studiert worden, und die Substitution am Brückenkopf aromatisch annellierter Bicyclooctane untersuchten mehrere Arbeitsgruppen, deren Ergebnisse SCHÖLLKOPF [2] zusammenfasste.

Eine Analyse der sterischen Parameter zeigt einerseits gewisse Analogien der Topologie des Dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadiens mit derjenigen der Grundskelette der Tricyclus-Psychopharmaka [3], andererseits bietet das Dibenzo-bicyclooctadien-System eine weite Vielfalt von Substitutionsmöglichkeiten, die keines der Grundskelette aus der Gruppe der tricyclischen Neuroleptica oder Thymoleptica zulässt. Es schien uns deshalb von Interesse, diese Variationsmöglichkeiten zum Aufbau basisch substituierter Derivate auszunützen und deren potentielle psychotrope Wirkungsqualitäten zu untersuchen. Auf Grund dieser Arbeitshypothese haben wir eine Reihe pharmakophor substituierter Dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadiene hergestellt [4], und im folgenden beginnen wir mit der Veröffentlichung des chemischen Teils dieser Arbeiten. Über die pharmakologischen Untersuchungen wird von BEIN und Mitarb. an anderer Stelle berichtet [5].

Kürzlich berichtete BOISSIER [6] über Derivate des Dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]-octadiens, die am C-1 bzw. C-7 durch eine Aminoalkoxy-Gruppe substituiert sind, und die vorwiegend histaminolytische Eigenschaften besitzen. SCHRÖTER [7] und LECOLIER [8] erwähnten eine Reihe von 7-Aminoalkyl-dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadienen, denen antidepressive und analgetische Effekte zukommen. Wir möchten nun die Synthese und einige physikalische Charakteristika von 1-Aminoalkyl-dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadienen beschreiben.

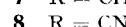
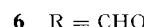
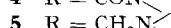
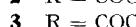
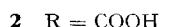
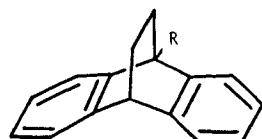
### 1. Synthesen

1.1. *1-Aminomethyl-dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadiene.* Das Dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadien-Gerüst (**1**) lässt sich im Prinzip aufbauen durch 1,4-Cycloaddition von Anthracen an Äthylen [9]:



Zur Synthese von 1-Aminoalkyl-Derivaten, deren Aminogruppe über eine einzige Methylengruppe mit dem Grundskelett verbunden ist, gingen wir deshalb von Anthracen-9-carbonsäure aus, die durch Umsetzung mit Äthylen bei erhöhter Temperatur in die Dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)-carbonsäure (**2**) überging. Diese liess sich durch Einwirkung von Thionyl- bzw. Oxalylchlorid chlorieren zum Carbonsäurechlorid **3**, das durch Umsetzung mit primären bzw. sekundären Aminen in die Carboxamide **4** übergeführt wurde (Tab. 3). Deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (Methode A) lieferte schliesslich die 1-Monoalkylamino- bzw. 1-Dialkylamino-dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadiene **5** (Tab. 4).

Formelschema 1



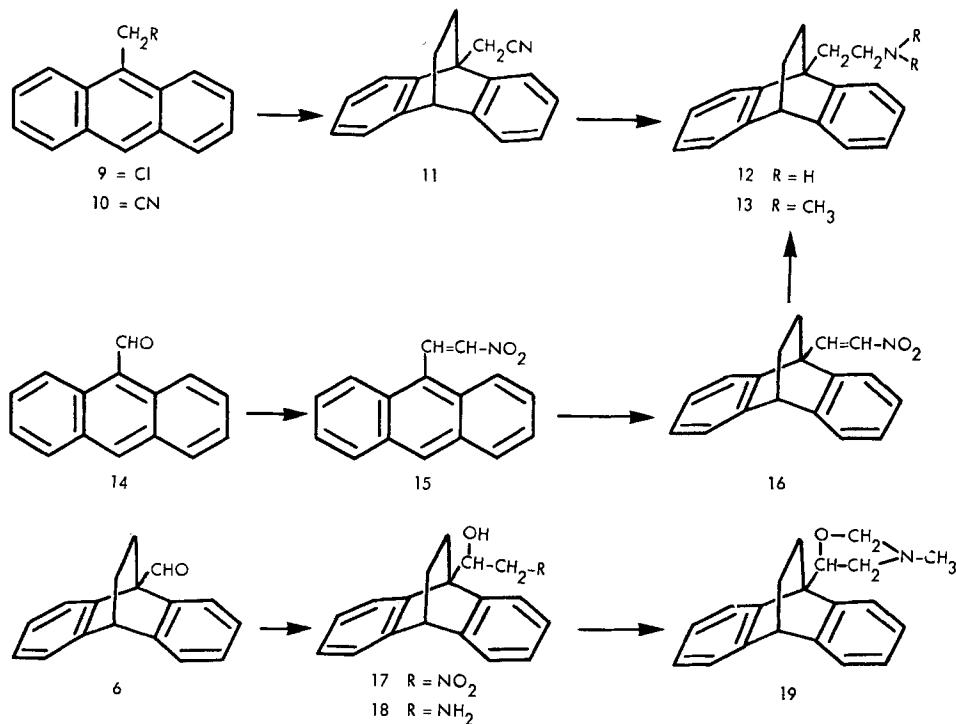
Sekundäre Amine dieses Typs waren allgemein auch zugänglich durch reduktive Aminierung des Dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)-carbaldehyds (**6**) (Methode B), während das primäre Amin **7** am einfachsten durch Hydrierung des Nitrils **8** erhalten wurde.

1.2. 1-(*β*-Aminoäthyl)-dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadiene. Die zu den unter 1.1. erwähnten Aminen homologen Aminoalkyl-Verbindungen konnten prinzipiell nach Analogieverfahren hergestellt werden (Formelschema 2). So wurde 9-Chlormethyl-anthracen (**9**) mit Kaliumcyanid in 9-Anthrylessigsäurenitril (**10**) übergeführt, das mit Äthylen zum polycyclischen Nitril **11** kondensiert wurde. Katalytische Hydrierung von **11** lieferte das primäre Amin **12**, dessen Methylierung nach LEUCKART (Methode C) das Dimethylamino-Derivat **13** gab.

Ein zweiter Weg zur Synthese von **13** ging aus von Anthracen-9-carbaldehyd (**14**), der mit Nitromethan in Gegenwart von Alkali zum Nitroäthylen-Derivat **15** kondensiert wurde. Die folgende DIELS-ALDER-Reaktion mit Äthylen gab die überbrückte Nitroäthylen-Verbindung **16**, die sich mit Lithiumaluminiumhydrid zum primären Amin **12** reduzieren liess.

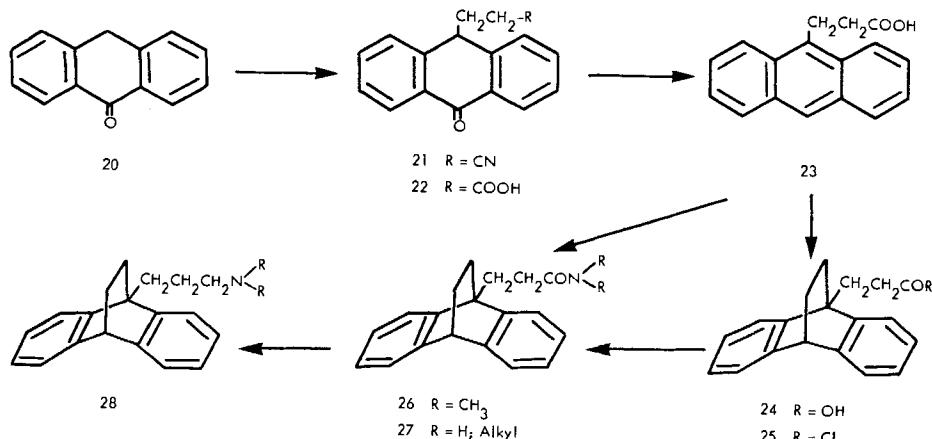
Ein Versuch, die Äthylen-Seitenkette am Brückenkopf C-1 durch Kondensation von Nitromethan an den überbrückten Aldehyd **6** aufzubauen, führte zum Nitro-

## Formelschema 2



äthanol **17**. Dieser zeigte sich gegenüber der Einwirkung saurer Reagentien außerordentlich stabil, und die für  $\alpha$ -Nitroäthanole zu erwartende Deshydratisierung verlief nur sehr langsam. Hingegen liess sich **17** hydrieren zum Aminoalkohol **18**, der sich mit Formaldehyd in Ameisensäure zum Oxazolidin **19** cyclisierte.

## Formelschema 3



1.3. *1-(γ-Aminopropyl)-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadiene*. Die Reaktionsfolge zur Herstellung von Derivaten des Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadiens, welche an einem der beiden Brückenkopf-Kohlenstoffatome durch eine unverzweigte Aminopropyl-Kette substituiert sind, ist in Formelschema 3 skizziert.

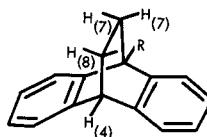
Anthron (**20**) wurde mit Acrylnitril in Gegenwart von Kalium-*t*-butylat kondensiert zum Propionitril **21**, das ohne isoliert zu werden durch saure Hydrolyse in die Ketosäure **22** übergeführt wurde. Diese liess sich mit Zink in Ammoniak reduzieren zu  $\beta$ -(9-Anthryl)-propionsäure (**23**). Bei der nachfolgenden Kondensation mit Äthylen verwendeten wir Dimethylformamid als Lösungsmittel und erhielten neben der erwarteten Säure **24** auch deren Dimethylamid **26**. Dieses, wie auch die übrigen in Tab. 3 zusammengestellten Amide **27**, liessen sich indessen vorteilhafter durch Acylierung von Aminen mit dem Säurechlorid **25** herstellen. Mit Lithiumaluminiumhydrid wurden die Amide **27** schliesslich reduziert (Methode A) zu den  $\gamma$ -Aminopropyl-bicyclooctan-Derivaten **28** (Tab. 4).

## 2. NMR.- und Massenspektren

2.1. *NMR.-Spektren*. Die NMR.-spektroskopischen Eigenschaften eines Derivates des Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadiens beschrieb erstmals ZÜRCHER [10] am Beispiel des 7-Acetoxy-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadiens. Später bestimmten TORI und Mitarb. [11] bei einer Reihe von Bicyclo[2.2.2]octanen den durch Einführung einer Doppelbindung oder durch Annellierung von Aromaten bedingten Abschirmungseffekt auf die Protonen an der Äthylenbrücke und am Brückenkopf. Schliesslich ermittelte CRISTOL [12] eine Relation zwischen Kopplungskonstante und stereochemischer Konfiguration von 7- und 8-substituierten Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octanen.

Die zusammenfassende Analyse der NMR.-Spektren der vorgehend beschriebenen 1-Aminoalkyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadiene ergab, dass drei Signalgruppen für das Grundskelett dieser Verbindungsklasse charakteristisch sind (Tab. 1): Die acht aromatischen Protonen erscheinen als Signalkomplex bei  $\delta$  7,0–7,3 ppm; die Protonen an den Brückenkopf-Atomen C-1 und C-4 ergeben ein Signal bei  $\delta$  4,24 ppm, das wegen der Kopplung mit der benachbarten Methylengruppe als Triplet mit der Kopplungskonstante  $J_{1,7} = J_{4,8} \sim 1,5$  Hz erscheint. Die chemische Verschiebung und Aufspaltung der Signale der vier Protonen an C-7 und C-8 der Äthylenbrücke hängen ab von der Substitution an den Brückenkopf-Kohlenstoffatomen C-1 und C-4. Für den Fall, dass diese beiden je ein Wasserstoffatom tragen, erscheint bei  $\delta$  1,67 ppm ein Triplet mit der Kopplungskonstante  $J_{1,7} = J_{4,8} \sim 1,5$  Hz. Wird jedoch ein Brückenkopf-Wasserstoff ersetzt durch eine Aminoalkyl-Gruppe, so treten anstelle des Triplets zwei Multiplette bei  $\delta$  1,48 und 1,67 ppm auf. Da in Analogie zum NMR.-Spektrum des unsubstituierten Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadiens angenommen werden kann, die Signale bei  $\delta$  1,67 ppm seien denjenigen Protonen zugehörig, welche dem unsubstituierten Brückenkopf benachbart sind, ist das Multiplett bei  $\delta$  1,48 den Protonen an C-7 zuzuordnen.

Zusätzlich zu den Signalen der Grundskelett-Protonen erscheinen diejenigen der Aminoalkyl-Seitenkette. Im Falle einer Substitution durch eine Monomethyl- bzw. Dimethyl-aminomethyl-Gruppe (Verbindung **32** bzw. **33**) tritt im NMR.-Spektrum ein neues Singlett bei  $\delta$  3,63 ppm auf. Bei Substitution durch eine Methylaminopropyl-

Tabelle 1. *Chemische Verschiebung von 1-Aminoalkyl-dibenzo[*b, e*]bicyclo[2.2.2]octadien-Derivaten (aufgenommen in  $\text{CDCl}_3$ ; interner Standard: Tetramethylsilan)*

R	Chemische Verschiebung				Kopplungskonstante
	H <sub>(1)</sub>	H <sub>(4)</sub>	H <sub>(7)</sub>	H <sub>(8)</sub>	
H		4,24 ( <i>t</i> )		1,67 ( <i>t</i> )	$J_{1,7} = J_{4,8} \sim 1,5 \text{ Hz}$
Aminoalkyl	–	4,24 ( <i>t</i> )	1,48 ( <i>m</i> )	1,67 ( <i>m</i> )	

Gruppe (36) bedingt die dem Stickstoff benachbarte Methylengruppe ein Triplet bei  $\delta$  2,89 ppm, während die Protonen der beiden entfernten Methylengruppen als Multiplett in der gleichen Region wie die Protonen der Äthylenbrücke erscheinen.

2.2. *Massenspektren*<sup>1)</sup>. Bicyclo[2.2.2]octen-(2) und dessen aromatisch annellierte Derivate fragmentieren sich unter Elektronenbeschuss bevorzugt im Sinne einer RETRO-DIELS-ALDER-Reaktion zu Äthylen und dem zugehörigen Cyclohexadien [13]. So hat das Massenspektrum des Dibenzo[*b, e*]bicyclo[2.2.2]octadiens (1) die Basis-Spitze bei  $m/e$  178, was dem durch Abspaltung von Äthylen aus dem Moleköl-Ion entstandenen Anthracen-Ion entspricht.

Wesentlich komplexer verläuft die Fragmentierung der am Brückenkopf durch eine Aminoalkyl-Gruppe substituierten Dibenzo[*b, e*]bicyclo[2.2.2]octadiene. Deren Massenspektren zeigen gegenüber dem unsubstituierten Polycyclus zusätzliche Zerfallsreihen, die allen Verbindungen gemeinsam sind. Die entsprechenden Fragment-Ionen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. *Häufige Fragment-Ionen*

Verbindung	Moleköl-Ion	Fragment-Ionen $m/e$				
		A ( $M - \text{C}_2\text{H}_4$ )	G	H	E	B
1	206					178
33	249	221	218	203 <sup>a)</sup>	191 <sup>a)</sup>	178 <sup>a)</sup>
36	277	249	218	203	191	178
19	291	263	–	203	191	178
						165

<sup>a)</sup> Die mit Hilfe der hochauflösenden Massenspektroskopie bestimmte Elementarzusammensetzung stimmt mit den Formeln im Zerfallsschema überein.

Aus der Fragment-Ionen-Sequenz  $m/e$  191/165 einerseits und den Bruchstücken  $m/e$  218/203 andererseits glauben wir schliessen zu können, dass neben der RETRO-DIELS-ALDER-Fragmentierung noch ein zweiter Zerfallsweg möglich ist. Dies sei am Beispiel der Fragmentierung von 33 erläutert.

<sup>1)</sup> Herrn Dr. H. HÜRZELER danken wir für wertvolle Anregungen bei der Interpretation der Massenspektren.

Durch Elimination von Äthylen aus **33** entsteht das Fragment-Ion A, das nach Abspaltung der Aminomethyl-Gruppe unter H-Umlagerung in das Anthracen-Ion B übergeht. Es lässt sich nun zusätzlich annehmen, die Seitenkette von **33** fragmentiere sich vorgängig der Retro-DIELS-ALDER-Spaltung zu C. Hierauf würde durch WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung das Ion D entstehen, das nach zwei Wegen zerfallen kann: Abspaltung von Äthylen führt zu dem relativ stabilen Dibenztropylium-Ion E und dessen Zerfallsprodukt F; Öffnung der Äthylenbrücke ergibt die Dibenzo-cycloheptadiene G und H.

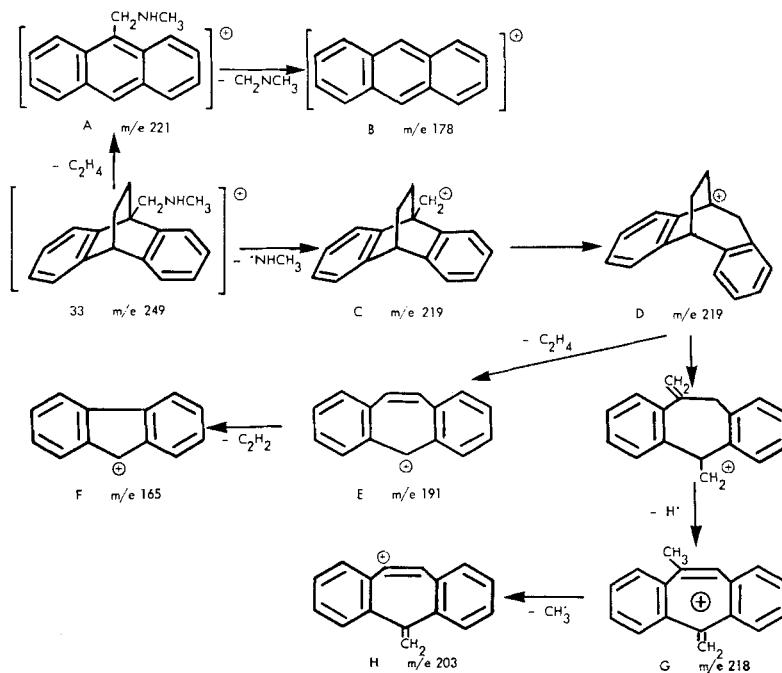
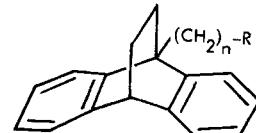
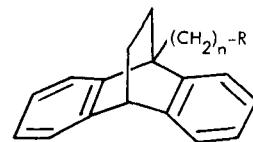


Tabelle 3.  
*Dibenzo[*b,e*]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(*l*)-carbonsäure-alkylamide*



n	R	Ver- bin- dung Nr.	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. °C	Elementaranalyse			
					Ber.	Gcf.	C %	H %
0	–CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	<b>29</b>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO (305,4)	108	82,58	7,59	82,31	7,42
2	–CONHCH <sub>3</sub>	<b>30</b>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO (291,4)	158–161	82,44	7,26	82,28	7,13
2	–CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>26</b>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO (305,4)	137–139	82,58	7,59	82,38	7,42
2	–CON NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH · HCl	<b>31</b>	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (437,0)	222–225	70,32	7,32	70,10	7,30

Tabelle 4. 1-Aminoalkyl-dibenzo [*b,e*] bicyclo [2.2.2] octadiene

n	R	Ver- bin- dung Nr.	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Her- stel- lungs- me- thode	Smp. °C	Elementaranalyse			
						Ber.		Gef.	
						C %	H %	C %	H %
1	–NH <sub>2</sub> · HCl	7	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN · H <sub>2</sub> O (289,7)		313–315	70,59	6,92	70,91	6,60
1	–NHCH <sub>3</sub>	33	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N (249,3)	B	75–77	86,70	7,68	86,38	7,63
1	–NHCH <sub>3</sub> · HCl		C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN (285,8)		320–322	75,64	7,05	75,71	7,07
1	–N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	32	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N (263,4)	C	78–80	86,64	8,04	86,53	7,93
1	–N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · HCl		C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClN (299,9)		233–234	76,09	7,00	75,81	6,75
1	–N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	34	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N (291,4)	A	112–115	86,55	8,65	86,54	8,56
1	–N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> · HCl		C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClN (327,9)		243–245	76,92	7,99	76,61	7,92
1	–NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> · HCl	35	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> ClN (375,8)	B	253–255	79,87	6,97	79,78	7,03
2	–NH <sub>2</sub> · HCl	12	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN (285,8)		280–284	75,64	7,05	75,23	7,21
2	–N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · HCl	13	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ClN (313,8)	C	279–280	76,53	7,71	76,45	7,91
3	–NHCH <sub>3</sub>	36	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N (277,4)	A	92–94	86,59	8,36	86,42	8,70
3	–NHCH <sub>3</sub> · HCl		C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ClN (313,9)		230–232	79,09	7,90	78,87	7,69
3	–N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	37	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N (291,4)	A	88–90	86,55	8,65	86,66	8,60
3	–N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · HCl		C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClN (327,9)		200–203	76,92	7,99	76,72	7,95
3		38	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>2</sub> O (449,5)	A	266–268	66,81	7,63	66,49	7,50

Diese beiden Fragmentierungs-Prinzipien in der 1-Aminoalkyl-dibenzo [*b,e*] bicyclo [2.2.2] octadien-Reihe – Retro-DIELS-ALDER-Kondensation einerseits und WAGNER-MEERWEIN-Typ-Umlagerung andererseits – erlauben die Interpretation der meisten Spektren der hier diskutierten Verbindungsklasse.

Experimenteller Teil<sup>2)</sup>

(Mitbearbeitet von J. Maser und P. Huber)

*Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)-carbonsäure* (**2**). Zu einer Lösung von 70 g Anthracen-9-carbonsäure in 400 ml Dimethylformamid wurde im Autoklaven bei 20° Äthylen aufgedrückt bis zu einem Druck von 50 atü. Hierauf erhitzte man 24 Std. auf 170°, wobei der Innendruck gegen 75 atü anstieg. Nach dem Abkühlen des Gemisches gab man 800 ml Wasser und 50 ml konz. Salzsäure zu, worauf ein kristalliner Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und in 400 ml heißer 2N Natronlauge gelöst. Die alkalische Lösung behandelte man mit Aktivkohle und filtrierte. Auf Zusatz von 5N Salzsäure zum Filtrat fielen 69 g Carbonsäure **2** kristallin aus; Smp. 238–240°.

$C_{17}H_{14}O_2$  (250,28) Ber. C 81,58 H 5,64% Gef. C 81,81 H 5,62%

*Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)-carbonsäurechlorid* (**3**). 40 g Carbonsäure **2** wurden mit 400 ml Thionylchlorid 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Thionylchlorids verblieb ein Öl, das nach einigem Stehen kristallisierte. Umkristallisation aus Petroläther lieferte 33 g Kristalle vom Smp. 72–75°.

$C_{17}H_{13}ClO$  (268,8) Ber. C 75,98 H 4,88% Gef. C 75,35 H 4,87%

*Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)-carbonsäure-diäthylamid* (**29**). Zu einer Lösung von 15 g des Carbonsäurechlorids **3** in 100 ml Benzol tropfte man unter Umrühren bei 20–25° 30 g Diäthylamin in 50 ml Benzol. Anschliessend rührte man noch 4 Std. bei 45°, dampfte im Vakuum zur Trockne ein und löste den Rückstand in 400 ml Äther. Diese Lösung wurde mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Abtrennen, Trocknen und Eindampfen der organischen Phase verblieb ein fester Rückstand, der aus Methanol-Wasser umkristallisiert wurde und 4,3 g des Diäthylamids **29** vom Smp. 108° ergab.

*1-Diäthylaminomethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien* (**34**) (Methode A). Zu einer Suspension von 4 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml Äther wurden unter Rühren 14 g des Diäthylamids **29** in 100 ml Äther getropft. Nach 2 Std. Erwärmen auf Siedetemperatur zersetzte man die Lithium-Aluminium-Komplexe durch Zugabe von 15 ml Essigsäure-äthylester und 150 ml gesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Äther nachgewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein Öl, das in 200 ml 1N Salzsäure bei 70° gelöst wurde. Die Lösung wurde filtriert und durch Zugabe von 5N Natronlauge alkalisch gestellt, wobei das Amin ausfiel; nach Umkristallisation aus Alkohol 8 g **34** vom Smp. 116–118°.

Das *Hydrochlorid* von **34** wurde hergestellt durch Zugabe von 3 ml einer 10N Lösung von Salzsäure in Äthanol zu 7 g Amin in 20 ml Äthanol. Auf Zugabe von 50 ml Äther trat Kristallisation ein; Smp. 243–245°.

*1-Methylaminomethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien*. 20 g *Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)-carbaldehyd* (**6**) [14] wurden mit 10 g Methylamin in 200 ml Äthanol 4 Std. im Autoklaven auf 80° erwärmt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein fester Rückstand, der nach Umkristallisation aus Äthanol bei 70–72° schmolz; Ausbeute 17 g.

$C_{18}H_{17}N$  (247,3) Ber. C 87,41 H 6,93% Gef. C 87,32 H 6,88%

*1-Methylaminomethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien* (**33**) (Methode B). Eine Lösung von 10 g 1-Methylaminomethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien in 150 ml Äthanol hydrierte man nach Zugabe von 1,5 g RANEY-Nickel bei Normaldruck und Zimmertemperatur bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (910 ml). Hierauf wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Es blieb das kristalline Amin **33** zurück, das nach Sublimation bei 75–77° schmolz.

Zur Herstellung des *Hydrochlorids* von **33** wurden 5 g Base in 10 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 3 ml konz. Salzsäure fiel ein Niederschlag aus, der aus Methanol unikristallisiert wurde; Smp. 320–322°.

<sup>2)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren sind auf VARIAN-Spektrographen Modell HIR-60 bzw. KA-100 und die Massenspektren auf einem ATLAS-Massenspektrometer CH4 in unseren physikalischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. H. FUHRER und Dr. H. HÜRZELER aufgenommen worden. Dem analytischen Laboratorium von Dr. W. PADOWETZ verdanken wir die Resultate der Elementaranalysen. Von jedem Reaktionstypus wird nur ein charakteristisches Beispiel beschrieben.

*1-Dimethylaminomethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien (32)* (Methode C). Eine Lösung von 10 g 1-Methylaminomethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien (33) und 4 ml 40-proz. Formaldehyd in 50 ml Ameisensäure wurde 5 Std. auf 90° erwärmt. Anschliessend gab man 2N Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion zu und extrahierte die ausgeschiedene Base mit Methylenchlorid. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand gab aus Äthanol umkristallisiert 8,7 g **32** vom Smp. 78–80°.

*1-Aminomethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien (7)*. 10 g 1-Cyano-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien [11] wurden in 200 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Äthanol gelöst und nach Zugabe von 2 g RANEY-Nickel bei 70° und 70 atü Druck hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators dampfte man das Lösungsmittel ab und gab zum Rückstand 50 ml 2N Salzsäure. Es fiel das *Hydrochlorid von 7* aus; nach Umkristallisation aus Äthanol-Äther 9,3 g vom Smp. 313–315°.

*9-Anthrylacetonitril (10)*. Zu einer Lösung von 22 g 9-Chlormethyl-anthracen (9) in 200 ml Dimethylsulfoxid gab man unter Rühren bei 60° eine Lösung von 8 g Kaliumcyanid in 20 ml Wasser und rührte noch 1 Std. bei 60°. Hierauf gab man 400 ml Wasser zu und filtrierte den ausgefallenen Niederschlag ab. Nach Umkristallisation aus Eisessig blieben 15 g hellgelbe Kristalle vom Smp. 159–161° (Lit. [15]: Smp. 163°).

*1-Cyanmethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien (11)*. Eine Lösung von 24 g 9-Anthrylacetonitril (10) in 250 ml Toluol wurde im Autoklaven mit Äthylen unter einem Druck von 50 atü 24 Std. auf 170° erwärmt. Den nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Äthanol-Äther um, wobei 15,7 g des Nitrils **11** vom Smp. 89–92° erhalten wurden.

$C_{18}H_{15}N$  (245,3) Ber. C 88,13 H 6,16% Gef. C 88,11 H 6,13%

*1-(2-Aminoäthyl)-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien (12)*. – a) Aus *1-Cyanmethyl-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien (11)*. Eine Lösung von 30 g **11** in 100 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren bei Zimmertemperatur zu einer Suspension von 6 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Man erwärmt das Gemisch 3 Std. auf 60° und zersetzt anschliessend die Lithium-Aluminium-Komplexe durch aufeinanderfolgende Zugabe von 7 ml Wasser, 7 ml 15-proz. Natronlauge und 20 ml Wasser. Es fiel ein Niederschlag aus, den man abfiltrierte. Das Filtrat wurde eingedampft. Auf Zugabe von 100 ml 2N Salzsäure zum Rückstand begann das *Hydrochlorid von 12* zu kristallisieren; Umkristallisation aus Äthanol lieferte 6,7 g vom Smp. 280–284°.

b) Aus *1-[Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)]-2-nitro-äthylen (16)*. 13 g des Nitroäthylen-Derivates **16** in 100 ml Tetrahydrofuran tropfte man zu 4 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran, erwärmt unter Rühren 2 Std. auf 50°, liess abkühlen und arbeitete das Gemisch gleich wie unter a) auf, wobei 4,3 g *12-Hydrochlorid* erhalten wurden.

*1-[Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)]-2-nitro-äthylen (16)*. 15 g *1-(9-Anthryl)-2-nitro-äthylen* wurden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und im Autoklaven 12 Std. mit Äthylen bei einem Druck von 60 atü auf 60° erwärmt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein fester Rückstand, der in 100 ml Benzol gelöst wurde. Nach Filtrieren durch Aluminiumoxid (neutral, Akt. II) und Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisierte man den Rückstand aus Äthanol um: 10,2 g Kristalle vom Smp. 160–162°.

$C_{18}H_{15}NO_2$  (277,3) Ber. C 77,96 H 5,45% Gef. C 77,96 H 5,37%

*1-(1-Hydroxy-2-nitro-äthyl)-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien (17)*. Zu einer Suspension von 23 g Dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadienyl-(1)-carbaldehyd (6) in 100 ml Methanol gab man 6,1 g Nitromethan und 10 ml 10N Natronlauge. Nach kurzem Rühren bei Zimmertemperatur entstand ein dichter Niederschlag, der nach Zugabe von 12 ml konz. Salzsäure abfiltriert und aus Methanol-Wasser umkristallisiert wurde: 18 g farblose Kristalle vom Smp. 144–147°.

$C_{18}H_{17}NO_3$  (295,3) Ber. C 73,20 H 5,80% Gef. C 73,50 H 5,92%

*1-(1-Hydroxy-2-amino-äthyl)-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]octadien (18)*. 40 g des Nitroäthanols **17** wurden in 400 ml Dimethylformamid in Gegenwart von 2 g RANEY-Nickel hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtrierte man den Katalysator ab, dampfte das Lösungsmittel ab und versetzte den Rückstand mit 300 ml 2N Salzsäure. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Alkohol-Äther umkristallisiert: 38 g *18-Hydrochlorid* vom Smp. 303–307°.

$C_{18}H_{20}ClNO$  (301,8) Ber. C 71,76 H 6,17% Gef. C 71,45 H 6,66%

*3-Methyl-5-[dibenzo [b, e]bicyclo [2.2.2]octadienyl-(1)]-oxazolidin (19).* Eine Lösung von 10 g des Aminoalkohols **18** in 100 ml wasserfreier Ameisensäure erwärmt man mit 4 ml 40-proz. wässrigem Formaldehyd 2 Std. auf 90°. Anschliessend wurde nach Zugabe von 100 ml Wasser mit 5 N Natronlauge alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base mit Methylchlorid extrahiert. Der nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in 10 ml Äthanol gelöst und mit 3,8 n<sup>1</sup> 10 N Chlorwasserstoff in Alkohol versetzt. Nach Zugabe von Äther kristallisierte das *Hydrochlorid von 19* in Kristallen von Smp. 216–220° aus.

$C_{20}H_{22}ClNO$  (327,8) Ber. C 73,18 H 6,67% Gef. C 72,89 H 7,09%

*$\beta$ -(10-Oxo-9,10-dihydro-9-anthryl)-propionsäure (22).* Zu einer Lösung von 112 g Kalium-*t*-Butylat in 2000 ml *t*-Butanol gab man bei Zimmertemperatur 194 g Anthron und liess anschliessend unter Röhren 73 g Acrylnitril in 400 ml *t*-Butanol zutropfen. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss wurde das Gemisch mit einer Mischung von 110 ml konz. Salzsäure und 2 l Wasser versetzt. Das *t*-Butanol wurde nun aus dieser Mischung bei Normaldruck abdestilliert, wobei sich im Rückstand ein Öl abschied. Dieses trennte man ab und kochte es 3 Std. mit 1000 ml konz. Salzsäure unter Rückfluss. Beim Abkühlen schieden sich Kristalle ab, die aus Äthanol umkristallisiert wurden: 236 g vom Smp. 176–180° (Lit. [16]: Smp. 167–177°).

$C_{17}H_{14}O_3$  (266,3) Ber. C 76,67 H 5,30% Gef. C 76,45 H 5,19%

*$\beta$ -(9-Anthryl)-propionsäure (23).* Eine Lösung von 230 g 3-(10-Oxo-9,10-dihydro-9-anthryl)-propionsäure in 4125-proz. wässrigem Ammoniak wurde nach Zugabe von 600 g Zinkstaub 4 Std. bei 90–95° gerührt. Hierauf wurde vom Zink abfiltriert und das Filtrat zweimal mit Äther extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 5 N Salzsäure angesäuert. Den dabei gebildeten Niederschlag kristallisierte man aus Eisessig um: Smp. 192–194° (Lit. [17]: Smp. 181–192°).

*$\beta$ -[Dibenzo [b, e]bicyclo [2.2.2]octadienyl-(1)]-propionsäure (24).* 100 g  $\gamma$ -(9-Anthryl)-propionsäure in 500 ml Dimethylformamid wurden 24 Std. mit Äthylen unter einem Druck von 60 atü auf 170° erwärmt. Das Lösungsmittel dampfte man hierauf ab und versetzte den Rückstand mit 200 ml Methanol, worauf 57 g der Säure **24** vom Smp. 217–220° auskristallisierten.

$C_{19}H_{18}O_2$  (278,3) Ber. C 81,98 H 6,52% Gef. C 81,82 H 6,71%

Die Mutterlauge aus der obigen Kristallisation wurde im Vakuum eingeengt. Nach Zugabe von Äther begann  *$\beta$ -[Dibenzo [b, e]bicyclo [2.2.2]octadienyl-(1)]-propionsäure-dimethylamid (26)* auszukristallisieren; Umkristallisation aus Alkohol lieferte 22 g vom Smp. 137–139°, Misch-Smp. mit dem aus dem Säurechlorid **25** hergestellten Amid ohne Depression.

$C_{21}H_{23}NO$  (305,4) Ber. C 82,58 H 7,59 N 4,59% Gef. C 82,58 H 7,46 N 4,52%

*$\beta$ -[Dibenzo [b, e]bicyclo [2.2.2]octadienyl-(1)]-propionsäurechlorid (25).* 20 g der Carbonsäure **24** wurden mit 75 ml Oxalychlorid 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen schieden sich 15 g Kristalle aus, die nach Umkristallisation aus Methylchlorid-Petroläther bei 125–127° schmolzen.

$C_{19}H_{17}ClO$  (296,8) Ber. C 76,89 H 5,77% Gef. C 77,01 H 5,70%

*$\beta$ -[Dibenzo [b, e]bicyclo [2.2.2]octadienyl-(1)]-propionsäure-dimethylamid (26).* Zu einer Lösung von 17 g des Propionsäurechlorids **25** in 50 ml Benzol tropfte man unter Röhren bei Zimmertemperatur 10 g Dimethylamin in 50 ml Benzol. Nach 2 Std. wurde der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert, und das Filtrat dampfte man in Vakuum ein. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Alkohol wurden 14 g Dimethylamid **26** vom Smp. 137–139° erhalten.

*1-(3-Dimethylamino-propyl)-dibenzo [b, e]bicyclo [2.2.2]octadien (37).* Eine Lösung von 11 g des Amids **26** in 150 ml Tetrahydrofuran wurde unter Röhren zu 3,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran getropft, und man erhitzte anschliessend 2 Std. zum Sieden. Das Gemisch kühlte man auf 10° ab und gab hintereinander 4 ml Wasser, 4 ml 15-proz. Natronlauge und 15 ml Wasser zu. Vom ausgefallenen Niederschlag filtrerte man ab und dampfte das Filtrat in Vakuum ein. Auf Zugabe von 20 ml Äther zum Rückstand kristallisierten nach einigem Stehen 8 g Amin **37** vom Smp. 88–90°.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. J. CRISTOL, R. M. SEQUEIRA & G. O. MAYO, J. Amer. chem. Soc. 90, 5564 (1968), und vorangehende Arbeiten.  
 [2] U. SCHÖLLKOPF, Angew. Chem. 72, 147 (1960).

- [3] M. WILHELM & R. KUHN, Arzneimittelforschg. (im Druck).
- [4] M. WILHELM, Engl. Pat. 947943, 947944, 1022879, 1069069 (CIBA).
- [5] H. J. BEIN *et al.* (in Vorbereitung).
- [6] J. R. BOISSIER, R. RATOUIS, C. DUMONT, L. TALIANI & J. FOREST, J. med. Chemistry 10, 86 (1967).
- [7] H. SCHRÖTER & D. PRINS, Schweiz. Pat. 426785 (GEIGY).
- [8] S. LECOLIER, Chimica therapeutica 3, 34 (1968).
- [9] C. L. THOMAS, US. Pat. 2406245 (Universal Oil Products); S. J. CRISTOL & N. L. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 74, 2196 (1952).
- [10] R. ZÜRCHER, Chimia 17, 175 (1963).
- [11] K. TORI, Y. TAKANO & K. KITAONOKI, Chem. Ber. 97, 2798 (1964).
- [12] S. J. CRISTOL, T. W. RUSSEL, J. R. MOHRIG & D. E. PLORDE, J. org. Chemistry 31, 581 (1966).
- [13] T. GOTO, Y. HATA, R. MUNETYUKI, H. TANIDA & K. TORI, Tetrahedron 22, 2213 (1966).
- [14] J. S. MEEK, W. B. EVANS, V. GODEFROI, W. R. BENSON, M. F. WILCOX, W. G. CLARK & T. TIEDMANN, J. org. Chemistry 26, 4281 (1961).
- [15] N. ACTON & E. BERLINER, J. Amer. chem. Soc. 86, 3316 (1964).
- [16] J. S. MEEK, P. A. MONROE & C. J. BOUBOULIS, J. org. Chemistry 28, 2575 (1963).
- [17] H. DAUB, J. Amer. chem. Soc. 74, 4469 (1952).

---

## 146. Löslichkeiten und Aktivitätskoeffizienten von $\text{H}_2\text{S}$ in Elektrolytmischungen

von H. Gamsjäger und P. Schindler

Institut für anorganische, analytische und physikalische Chemie  
der Universität Bern

(2. VI. 69)

*Summary.* From solubility measurements on hydrogen sulfide in aqueous solutions of the composition  $[\text{H}^+] = H_M$ ,  $[\text{Na}^+] = (I - H)_M = A_M$ ,  $[\text{Cl}^-] = I_M$  at 25°C, the molar and molal activity coefficients of  $\text{H}_2\text{S}$  have been calculated. The activity coefficients of  $\text{H}_2\text{S}$  in the electrolyte mixtures have been found to be additive functions of the activity coefficients in the individual electrolyte solutions at the same ionic strength. This result is predicted by the internal pressure theory of salt effects on non-electrolyte activity coefficients, provided that the volume change upon mixing two electrolyte solutions of the same ionic strength is zero.

1. Einleitung. – Kürzlich haben wir über die Löslichkeit von  $\text{H}_2\text{S}$  in  $\text{NaClO}_4\text{-HClO}_4\text{-H}_2\text{O}$ -Mischungen berichtet [1]. Dabei wurden die Gleichgewichtskonstanten

$$K\dot{p}_{12(M)} = c_{\text{H}_2\text{S}} \cdot \dot{p}_{\text{H}_2\text{S}}^{-1} \quad \text{Mol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1}, \quad (1a)$$

und

$$K\dot{p}_{12(m)} = c_{\text{H}_2\text{S}} \cdot \dot{p}_{\text{H}_2\text{S}}^{-1} \quad \text{Mol} \cdot \text{kg}_{(\text{H}_2\text{O})}^{-1} \cdot \text{atm}^{-1} \quad (1b)$$

bei jeweils konstanter Ionenstärke in Abhängigkeit vom  $\text{HClO}_4\text{-NaClO}_4$ -Verhältnis bestimmt. Die Interpretation der Versuchsergebnisse führte zu Schwierigkeiten insoweit, als die einsalzende Wirkung der  $\text{HClO}_4$  sowohl mit der Binnendrucktheorie von McDEVIT & LONG [2] als auch durch eine Protonierung der  $\text{H}_2\text{S}$ -Molekel erklärt werden konnte. Es schien deshalb angezeigt, die früheren Messungen durch analoge Versuche am System  $\text{NaCl-HCl-H}_2\text{O}$  zu ergänzen.

Lösungsmittel  $S$  der allgemeinen Zusammensetzung

$$[\text{H}^+] = H_M, \quad [\text{Na}^+] = (I - H)_M = A_M, \quad [\text{Cl}^-] = I_M$$