

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 1024–1028 (1984)

Über 2-Adamantylhydrazin und einige seiner Vorstufen und Derivate

Gerwalt Zinner*, Helmut Blaß, Willy Kilwing und Bernd Geister

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität, Beethovenstraße 55,
D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 2. September 1983

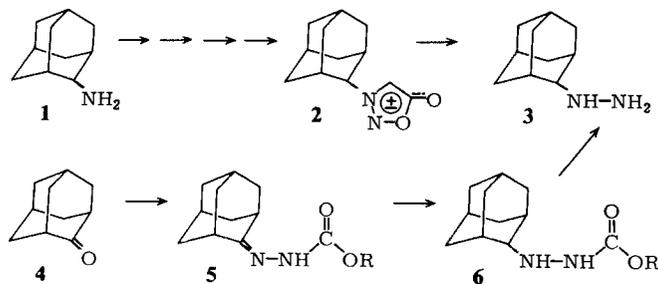
Es wird die Synthese von 2-Adamantylhydrazin aus 2-Adamantylamin über das Sydnon und aus Adamantanon über Adamantylidenhydrazincarbonsäureester beschrieben, sowie einige Umsetzungen, auch von Derivaten, mit Phenylisothiocyanat.

Synthesis of 2-Adamantylhydrazine and Some Precursors and Derivatives

2-Adamantylhydrazine (**3**) was synthesized from 2-adamantylamine *via* the sydnone **2**, and from adamantanone *via* the adamantylidenehydrazinecarboxylates **5**. Compound **3** and some of its derivatives were treated with phenyl isothiocyanate.

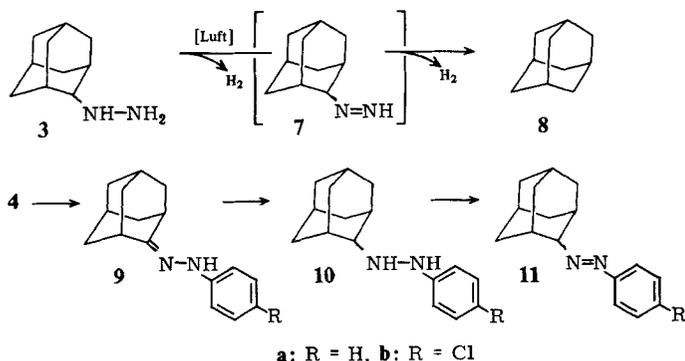
Vor einigen Jahren wurden in einer umfangreichen Patentschrift¹⁾ 2-Adamantylhydrazinhydrochlorid und eine größere Zahl von Derivaten beschrieben. Dies veranlaßt uns, einige zum Teil schon lange zurückliegende und in früheren Dissertationen niedergelegte eigene Ergebnisse bekanntzugeben²⁾; es treten nur wenige Überschneidungen auf.

Zur Darstellung des 2-Adamantylhydrazins (**3**) wählten wir zwei Wege: Zunächst ausgehend von 2-Adamantylamin (**1**) die Synthese über das Sydnon **2** in der bereits für das 1-Isomer angewandten Ausführung von *Daeniker*³⁾; die Gesamtausbeute über 5 Stufen betrug 25 % an 3-Hydrochlorid. In einem zweiten Weg ging die Synthese von Adamantanon (**4**) aus, das mit Ethyl- und (tert-Butyl)-Ester der Hydrazincarbonsäure zu **5a** und **5b** umgesetzt wurde, deren Hydrierung mit Natriumcyanoborhydrid⁴⁾ zu **6a/6b** und nachfolgende Hydrolyse 3-Hydrochlorid in 35 bzw. 50 % Gesamtausbeute gaben.

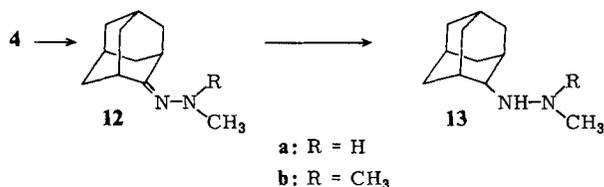


a: R = Et, b: R = t-Bu

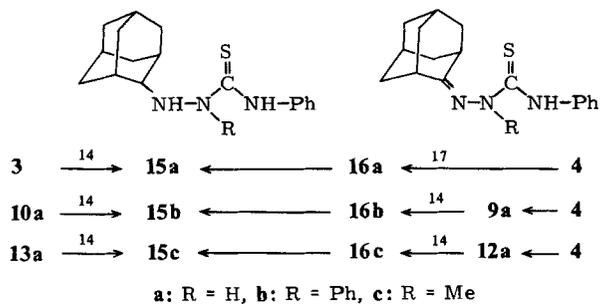
Die freie Base **3** (Schmp. 79–81°) erwies sich als nicht beständig, man beobachtete zunächst Erniedrigung, dann Anstieg des Schmelzpunktes und konnte nach einigen Wochen (bei bilanzmäßigem Verlust von Wasserstoff und Stickstoff) Adamantan (**8**) isolieren. Das zu vermutende Azo-Intermediat **7** wurde nicht gefaßt, wir haben aber das Phenyl- **11a** und 4-Chlorphenyl-Derivat **11b** als beständige Substanzen sowohl bei der Einwirkung von Luft, als auch durch beabsichtigte Dehydrierung von **10a** und **10b** mit Quecksilber(II)-oxid erhalten.



Ergänzend wurden die methyl-substituierten Hydrazone **12a/12b** und die entsprechenden Hydrazine **13a/13b** hergestellt; als Hydrierungsmittel diente, wie auch für **9a/9b** zu **10a/10b** Lithiumaluminiumhydrid.

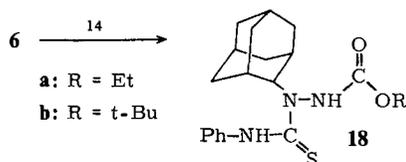


Durch Umsetzung mit Phenylisothiocyanat (**14**) wurden ausgehend von **3**, **10a** und **13a** durch Angriff am nicht-adamantylierten N-Atom die 4-Phenylthiosemicarbazide **15a/15b/15c** gewonnen, deren Struktur durch Alternativsynthesen ausgehend von **4** über die 4-Phenylthiosemicarbazone **16a/16b/16c** bestätigt wird.

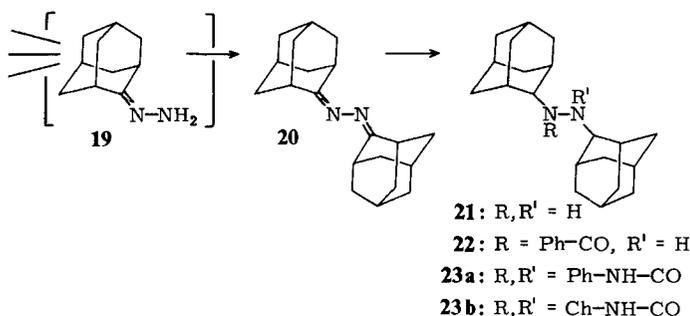


14: S=C=N-Ph, **17:** H₂N-NH-CS-NH-Ph

Bei den acyl-substituierten Hydrazin-Derivaten **6a** und **6b** trat die Reaktion mit **14** dagegen am adamantyl-substituierten N-Atom zu **18a** und **18b** ein.



Bemühungen zur Darstellung des (unsubstituierten) Adamantanonhydrazons (**19**) ließen bislang nur das Azin **20** isolieren, das zu **21** hydriert und weiter zu **22** (mono-)benzoyliert bzw. zu **23a** und **23b** (bis-)carbamoyliert wurde.



Experimenteller Teil

Es wurden allgemein übliche Standardmethoden angewandt, deren exp. Details hier nicht wiederholt werden. Für die beschriebenen Substanzen liegen zutreffende Elementaranalysen vor. Spektrale Angaben sind hier meist nicht von Belang und werden nur gelegentlich aufgeführt.

2-Adamantylhydrazin-hydrochlorid (3 · HCl) aus 2-Adamantylamin (**1**) über 3-(2-Adamantyl)sydonon (**2**) [Schmp. (Zers.) 168–170° (Methanol), C₁₂H₁₆N₂O₂ (220,3)] analog³⁾ in 25 % Gesamtausb. (5 Stufen); aus Adamantanon (**4**) über **5a** und **6a** in 40 % und über **5b** und **6b** in 60 % Gesamtausb. (jeweils 3 Stufen); Schmp. (Zers.) 275–280° (Lit.¹⁾ 295–298°, C₁₀H₁₉ClN₂ (202,7); 2-Adamantylhydrazin (freie Base **3**) nach Alkalisieren mit Ether extrahiert, Schmp. 79–81°, C₁₀H₁₈N₂ (166,3), geht in Adamantan (**8**) über (Schmp. > 240°); mit 3-Nitrobenzaldehyd in Methanol: 3-Nitrobenzyliden-(2-adamantyl)hydrazon, Schmp. 94° (Ethanol), C₁₇H₂₁N₃O₂ (299,4).

Adamantyliden-hydrazincarbonsäureethylester (5a) aus **4** und Hydrazincarbonsäureethylester in Ethanol unter Rückfluß in 83 % Ausb., Schmp. 161–162° (Benzol), C₁₃H₂₀N₂O₂ (236,3).

Adamantyliden-hydrazincarbonsäure(tert-butyl)ester (5b) aus **4** und Hydrazincarbonsäure(tert-butyl)ester in Ethanol unter Rückfluß in 92 % Ausb., Schmp. 177° (Ethanol), C₁₅H₂₄N₂O₂ (264,4).

2-(2-Adamantyl)hydrazincarbonsäureethylester (6a) aus **5a** mit NaBH₃CN analog⁵⁾ als Base in 83 % Ausb., Schmp. (Zers.) 76–77°, C₁₃H₂₄N₂O₂ (240,3); direkte Isolierung als Hydrochlorid (**6a** · HCl) in 90 % Ausb., Schmp. (Zers.) 173–174°, C₁₃H₂₅ClN₂O₂ (276,8).

2-(2-Adamantyl)hydrazincarbonsäure(tert-butyl)ester (**6b**) aus **5b** mit NaBH_3CN analog⁵) als Base in 83 % Ausb., Schmp. (Zers.) 99–101°, $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (266,4); direkte Isolierung als Hydrochlorid (**6b**·HCl) in 91 % Ausb., Schmp. (Zers.) 250–253°, $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (302,8). Alternativ aus **5b** mit NaBH_4 in Isopropanol/Wasser mit 64 % Ausb. als Base.

Adamantanon-phenylhydrazon (**9a**) aus **4** mit Phenylhydrazin in Ethanol/Essigsäure unter Rückfluß in 98 % Ausb., Schmp. 68–70° (Ethanol), $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (240,4), bei Lichteinwirkung Gelbfärbung der farblosen Kristalle; Hydrochlorid (**9a**·HCl) Schmp. (Zers.) 202–205°, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ (276,8), monatelang haltbar; mit Benzoylchlorid in Pyridin erhält man das beständige Benzoyl-Derivat (ohne Formel im Text) in 70 % Ausb., Schmp. 123–125° (Ethanol), IR (KBr) 1650/cm, $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (344,5).

1-(2-Adamantyl)-2-phenylhydrazin (**10a**) aus **9a** mit NaBH_3CN in 99 % und mit LiAlH_4 (THF) in 75 % Ausb. als Hydrochlorid (**10a**·HCl), Schmp. (Zers.) 222–224°, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ (278,8). Freie Base Schmp. 74–76°, unbeständig; durch Einwirkung von Luft oder Rückflußkochen in Ethanol mit HgO entsteht 2-(Phenylazo)adamantan (**11a**), Schmp. 62–64° (Ethanol), $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (240,4).

Adamantanon-(4-chlorphenyl)hydrazon (**9b**) aus **4** mit 4-Chlorphenylhydrazin in Ethanol/Essigsäure unter Rückfluß in 80 % Ausb. als Hydrochlorid (**9b**·HCl), Schmp. (Zers.) 217–220°, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (311,3). Freie Base Schmp. 103–105°, sehr zersetzlich, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ (274,8).

1-(2-Adamantyl)-2-(4-chlorphenyl)hydrazin (**10b**) aus **9b** mit LiAlH_4 (THF) in 70 % Ausb. als Hydrochlorid (**10b**·HCl) Schmp. (Zers.) 216–217°, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (313,3). Freie Base Schmp. 115–117°, unbeständig, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ (276,8).

Adamantanon-(4-nitrophenyl)hydrazon (**10**, R = NO_2) aus **4** mit 4-Nitrophenylhydrazin in Ethanol unter Rückfluß in 96 % Ausb., Schmp. 132–133°, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (285,4); aus Lösung in Ether als Hydrochlorid, Schmp. (Zers.) 210–212°, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (321,8).

Adamantanon-methylhydrazon (**12a**) aus **4** mit Methylhydrazin in Ethanol/Essigsäure unter Rückfluß in 80 % Ausb., Schmp. (Zers.) 101–104°, sehr unbeständig, analysiert als Hydrochlorid (**12a**·HCl) Schmp. 160–161°, $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ (214,7).

1-(2-Adamantyl)-2-methylhydrazin (**13a**) aus **12a** mit NaBH_3CN in 60 % und mit LiAlH_4 (THF) in 80 % Ausb. als Hydrochlorid (**13a**·HCl) Schmp. (Zers.) 293–295° (Lit.¹⁾ 305–307°, $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ (216,8). Freie Base Schmp. 105–107°, $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (180,3).

Adamantanon-dimethylhydrazon (**12b**) aus **4** mit 1,2-Dimethylhydrazin in Ethanol/Essigsäure unter Rückfluß in 90 % Ausb., Sdp. (0,8 Torr) 76–78°, n_D^{20} 1,5160, $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (192,3).

2-(2-Adamantyl)-1,1-dimethylhydrazin (**13b**) aus **12b** mit LiAlH_4 (THF) in 50 % Ausb. als Hydrochlorid (**13b**·HCl), Schmp. (Zers.) 280–283° (Lit.¹⁾ 296–298°, $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ (230,8). Freie Base Schmp. 32–34°, $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (194,4).

Umsetzungen mit Phenylisothiocyanat (**14**)

2-(2-Adamantyl)-N-phenylhydrazincarbothioamid (**15a**) aus **3**·HCl in Pyridin/Chloroform mit 64 % Ausb.; alternativ aus **4** mit N-Phenylhydrazincarbothioamid (4-Phenylthiosemicarbazid) (**17**) zu **16a** und nachfolgende Hydrierung mit NaBH_3CN in 83 % Ausb., Schmp. (Zers.) 164–165°, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$ (301,5).

2-(2-Adamantyl)-1,N-diphenylhydrazincarbothioamid (**15b**) aus **10a** in Benzol mit 64 % Ausb.; alternativ aus **9a** (mit **14**) in Benzol zu **16b** und nachfolgende Hydrierung mit NaBH_3CN in 36 % Gesamtausb., Schmp. 183–185°, $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ (377,6).

2-(2-Adamantyl)-1-methyl-N-phenylhydrazincarbothioamid (**15c**) aus **13a** in Benzol mit 89 % Ausb.; alternativ aus **12a** (mit **14**) in Benzol zu **16c** (72 % Ausb., Schmp. 153–154°, $C_{18}H_{23}N_3S$ (313,5)) und nachfolgende Hydrierung mit $NaBH_3CN$ in 75 % Ausb., Schmp. (Zers.) 173–175°, $C_{18}H_{25}N_3S$ (315,5).

1-(2-Adamantyl)-2-ethoxycarbonyl-N-phenylhydrazincarbothioamid (**18a**) aus **6a** in Benzol mit 45 % Ausb., Schmp. (Zers.) 125–126°, $C_{20}H_{27}N_3O_2S$ (373,5).

1-(2-Adamantyl)-2-(tert-butoxycarbonyl)-N-phenylhydrazincarbothioamid (**18b**) aus **6b** in Benzol mit 90 % Ausb., Schmp. (Zers.) 126–127°, $C_{22}H_{31}N_3O_2S$ (401,6).

1,2-Di(2-adamantyl)hydrazin (**21**) durch Hydrieren von Adamantanonazin (Adamantanon-adamantylidenhydrazon) (**20**) [quantitativ aus **4** und Hydrazinhydrat in Ethanol, Schmp. 314–315°, ν (KBr) 1640/cm, $C_{20}H_{28}N_2$ (296,5)] mit $LiAlH_4$ (THF) in 74 % und mit $NaBH_3CN$ in 80 % Ausb., Schmp. 326–331° (Lit.¹⁾ 326–329°, $C_{20}H_{32}N_2$ (300,5).

1,2-Di(2-adamantyl)benzhydrazid (**22**) aus **21** mit Benzoylchlorid in Pyridin/THF mit 82 % Ausb., Schmp. 190–191° (Ethanol), ν (KBr) 1610/cm, $C_{27}H_{36}N_2O$ (404,6).

1,2-Di(2-adamantyl)-N,N'-diphenyl-1,2-hydrazindicarboxamid (**23a**) aus **21** mit 2 Mol Phenylisocyanat in Benzol mit 43 % Ausb., Schmp. 236–237° (Benzol/Ethanol), ν (KBr) 3300–3350, 1640/cm, $C_{34}H_{42}N_4O_2$ (538,7).

1,2-Di(2-adamantyl)-N,N'-dicyclohexyl-1,2-hydrazindicarboxamid (**23b**) aus **21** mit 2 mol Cyclohexylisocyanat in Benzol mit 31 % Ausb., Schmp. 240–250° (Benzol), ν (KBr) 3325, 1620/cm, $C_{34}H_{54}N_4O_2$ (550,8).

Literatur und Anmerkungen

- 1 B. Z. Weiner, R. Suchi, J. Sterling, H. Yellin (TEVA Pharm. Ind. Ltd. Jerusalem), Eur. Pat. Appl. 2.066 v. 30. 05. 1979; C. A. 92, 75980c (1980).
- 2 Dissertationen Braunschweig: Willy Kílwing 1972, Bernd Geister 1972, Helmut Blaß 1979.
- 3 H. U. Daeniker, Helv. Chim. Acta 50, 2008 (1967).
- 4 Der Syntheseweg über **5b** ist auch in Lit.¹⁾ beschrieben, jedoch mittels Hydrierung unter Verwendung von Adams Katalysator und nur 17 % Ausb.; günstiger für diese Ausführung war der Weg über die Adamantylidenderivate des Acetyl- und des Benzoylhydrazins mit 63 % bzw. 48 % Ausb.¹⁾. Gut geeignet fanden wir (s. Exp. Teil) auch die Reduktion mit $NaBH_4$, erhielten damit jedoch geringere Ausb. als mit $NaBH_3CN$.
- 5 R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971).