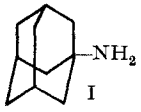
[12] CH. TAMM & G. BAUMGARTNER, Helv. *38*, 441 (1955).
[13] M. STEIGER & T. REICHSTEIN, Helv. *21*, 828 (1938); K. MEYER, Helv. *32*, 1238 (1949).
[14] H. TOBIAS, Helv. *46*, 159 (1963).
[15] K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. *1946*, 39; R. G. CURTIS, SIR IAN HEILBRON, E. R. H. JONES & G. P. WOODS, J. chem. Soc. *1953*, 457.
[16] N. S. BHACCA & D. H. WILLIAMS, «Applications of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry», Holden-Day Inc., San Francisco, Calif., 1964, S. 117.
[17] R. F. ZÜRCHER, Helv. *46*, 2054 (1963).
[18] s. [16], S. 14ff.
[19] H. SUHR, «Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie», Springer Verlag, Berlin 1965, S. 244ff.
[20] K. MEYER, Helv. *30*, 1976 (1947), und weitere Lit. daselbst.
[21] P. ST. JANIAK, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, Helv. *50*, 1249 (1967), siehe besonders S. 1253 und daselbst Fussnote 13.
[22] J.-P. RUCKSTUHL & K. MEYER, Helv. *40*, 1270 (1957), siehe besonders S. 1285, Fussnote 26.

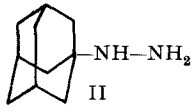
206. 1-Hydrazinoadamantan

von **H. U. Daeniker**[1])

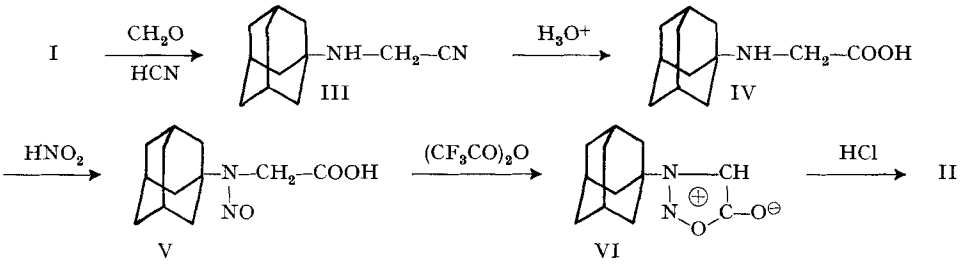
(30. VIII. 67)

Das vor einigen Jahren erstmals hergestellte 1-Aminoadamantan (I) [1] hat in neuster Zeit auf Grund seiner selektiven Hemmwirkung auf Influenza-Viren ein weltweites Interesse erweckt [2][2]). In diesem Zusammenhang haben wir uns für das entsprechende Hydrazin-Derivat, II, interessiert.


I


II

Auf Grund des reaktiven Verhaltens der Adamantane [3] war von Anfang an klar, dass sich II nicht direkt aus dem relativ leicht zugänglichen 1-Bromadamantan herstellen liesse. Wir haben deshalb den schon früher benutzten Weg zur Überführung von Aminen in Hydrazine *via* Sydnone gewählt [4], eine Methode, die sich übrigens auch bei der Synthese eines Brückenkopf-Hydrazins in einem bicyclischen System bewährt hat [5].


V VI

[1]) Gegenwärtige Adresse: GIVAUDAN CORP., Clifton, N. J., USA.
[2]) Symmetrel® der E. I. DU PONT DE NEMOURS & Co.; Kurzbezeichnung: Amantadine.

1-Aminoadamantan (I) liess sich nach bewährter Methode [6] cyanomethylieren. Die so erhaltene Verbindung III haben wir darauf mit Salzsäure zu IV verseift, wobei als Nebenprodukt eine kleine Menge 1-Chloradamantan isoliert werden konnte; diese Nebenreaktion ist ein weiteres Beispiel für die bekannte Tatsache [3], dass Substitutionen am Brückenkopf des Adamantans ganz besonders leicht erfolgen können. Die Aminosäure IV wurde in stark saurem Milieu zu V nitrosiert, das sich ins 3-(1-Adamantyl)-sydnon (VI) überführen liess; an Stelle des für diesen Ringschluss üblicherweise gebrauchten Acetanhydrids haben wir Trifluoracetanhydrid verwendet, da es schon unter milden Bedingungen (Raumtemperatur, kurze Reaktionszeit) wirksam ist und so unerwünschte Nebenreaktionen vermieden werden können. In heisser wässerig-alkoholischer Salzsäure zersetzte sich VI rasch unter Gasentwicklung zum Hydrochlorid des gewünschten 1-Hydrazinoadamantans (II).

Das Sydnonderivat VI ist eine über 200° schmelzende, stabile Verbindung, deren spektrale Eigenschaften in jeder Beziehung den Erwartungen entsprechen [4] [6] [7]. Das Hydrochlorid des 1-Hydrazinoadamantans (II) ist eine hochschmelzende, stabile, gut wasserlösliche Verbindung. Die entsprechende freie Base lässt sich ohne weiteres in kristalliner Form darstellen, man erhält aber weder nach Umlösen aus Äther noch nach Sublimation einwandfreie Analysenpräparate. Die spektralen Eigenschaften entsprechen den Erwartungen (siehe exper. Teil).

Experimentelles [3]). – *N-(1-Adamantyl)-aminoacetonitril (III)*. Man löst 7,6 g 1-Aminoadamantan-hydrochlorid (I·HCl) [1] in 80 ml Wasser, setzt 3,2 g wäss. Formaldehydlösung (37–40%) zu und tropft zur klaren Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,6 g Kaliumcyanid in 20 ml Wasser zu. Es bildet sich sofort ein Kristallniederschlag, der über Nacht gerührt wird. Darauf extrahiert man mit Chloroform und erhält daraus durch Eindampfen 7,5 g Öl, das kristallisiert (Smp. 40–50°) und in diesem rohen Zustand für die nächste Stufe verwendet wird. Zur Reindarstellung von III löst man aus wenig Äther-Petroläther um: Smp. 50–52°. IR.-Spektrum (Methylenchlorid): schwache Bande bei 3,12 μ (NH) und angedeutete Absorption bei 4,52 μ (CN). $C_{12}H_{18}N_2$ Ber. N 14,72% Gef. N 14,66%

N-(1-Adamantyl)-glycin (IV). Man kocht 7,5 g rohes III in einem Gemisch von 50 ml Wasser, 50 ml Eisessig und 50 ml konz. Salzsäure unter Rückfluss. Dabei erhält man rasch eine klare Reaktionslösung (Teil A); gleichzeitig bildet sich im Rückflusskühler ein farblos-kristallines Sublimat (Teil B).

Teil A: Man verdampft nach 6 Std. Reaktionsdauer zur Trockne (im Vakuum) und verwendet den Abdampfrückstand direkt für die nächste Stufe. *IV* kann leicht isoliert werden durch Lösen des Abdampfrückstandes in Wasser und Adjüstierung des pH auf 4: Farblose Kristalle vom Smp. um 300° (u. Zers.). IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei 2,84 μ (NH ? H_2O ?); 3,8 und 4,1 μ (assoziiertes OH), und 6,27 μ (CO ?).

$C_{12}H_{19}O_2N + {}^1/_4\,H_2O$ Ber. C 67,59 H 9,22 N 6,57% Gef. C 67,3 H 9,1 N 6,5%

Teil B: Man löst das Sublimat in Chloroform, trocknet, dampft ein und erhält 1,0 g farblose Kristalle vom Smp. 150–152° (zugeschmolzene Kapillare). Durch Umlösen aus Isopropanol und Sublimation erhält man reines 1-Chloradamantan, identifiziert durch Misch-Smp. und Vergleich der Protonenresonanzspektren.

$C_{10}H_{15}Cl$ Ber. C 70,37 H 8,86 Cl 20,77% Gef. C 70,20 H 9,04 Cl 20,62%

N-Nitroso-N-(1-adamantyl)-glycin (V). Man löst das Rohprodukt von IV, Teil A, in 100 ml 2N Salzsäure und tropft unter Rühren bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von 5 g Natriumnitrit in 20 ml Wasser zu. Die Lösung scheidet allmählich farblose Kristalle ab, die nach Stehen

[3]) Alle Smp. sind unkorr. – Die Mikroanalysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. PADOWETZ), die Spektren unserer Physikabteilung (Leitung Dr. E. GANZ). Herrn P. SALADIN danken wir für seine fleissige Mithilfe.

über Nacht abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet werden: 4,7 g reines V vom Smp. 158° (Zers.). Ausbeute über alle 3 Stufen: 49%. V lässt sich aus abs. Alkohol umlösen (Smp. bleibt unverändert).

$C_{12}H_{18}O_3N_2$ Ber. C 60,48 H 7,61 N 11,76% Gef. C 60,31 H 7,56 N 11,72%

3-(1-Adamantyl)-sydnon (VI). Man versetzt 2,7 g V mit 25 ml Trifluoracetanhydrid, wobei unter schwacher Selbsterwärmung rasch eine klare, rötliche Lösung erhalten wird. Nach 1 Std. Stehen bei Raumtemperatur dampft man im Vakuum ab. Das zurückbleibende Öl wird in Chloroform aufgenommen und gut mit 10-proz. wäss. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Aus dem Chloroform erhält man durch Eindampfen VI als farblose Kristalle vom Smp. 215–217° (Zers.). Nach Umlösen aus Methanol 2,1 g farblose Nadeln vom gleichen Zers.-P. UV.-Spektrum (Feinsprit): Maximum bei 290 nm ($\varepsilon = 7100$). IR.-Spektrum (Methylenchlorid); Banden bei 3,12 μ (Sydnon-CH) und 5,71 μ (Sydnon-«Carbonyl»). Protonenresonanzspektrum in $CDCl_3$: ein Signal, entsprechend 1 H, als Singlett bei 6,3 ppm (Sydnon-CH); 1 Signal entsprechend 9 H, als (scheinbares ?) Singlett bei 2,25 ppm (α- und β-H des Adamantan-Ringes) und ein breites Signal (vermutl. Multiplett) mit Zentrum bei 1,8 ppm, entsprechend 6 H (γ-H des Adamantan-Ringes).

$C_{12}H_{16}O_2N_2$ Ber. C 65,43 H 7,32% Gef. C 65,49 H 7,34%

1-Hydrazinoadamantan (II). Eine Suspension von 8,7 g VI in einem Gemisch von 150 ml Alkohol und 100 ml konz. Salzsäure wird auf dem Dampfbad erwärmt. Bald tritt mässig starke Gasentwicklung auf, die nach ca. 15 Min. beendet ist. Die nun klare Lösung wird noch 45 Min. unter Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Den farblos-kristallinen Rückstand löst man aus 130 ml Isopropanol um und erhält 3,85 g *1-Hydrazinoadamantan-hydrochlorid* vom Smp. 250° (Zers.). Protonenresonanzspektrum in D_2O: ein breites Signal (Multiplett ?) mit Zentrum bei 2,2 ppm, entsprechend 3 H (β-H des Adamantan-Ringes) und ein Multiplett von 1,7 bis 1,9 ppm, entsprechend 12 H (α- und γ-H des Adamantanringes).

$C_{10}H_{19}N_2Cl$ Ber. C 59,25 H 9,45% Gef. C 59,11 H 9,21%

Zur Herstellung der *freien Base* löst man das Hydrochlorid in Wasser und setzt etwas gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung zu. Man erhält einen farblos-kristallinen Niederschlag, der abgenutscht wird. Nach Umlösen aus Äther farblose Nadeln, Smp. 80° (Zers. ?), dann wieder fest und zweite Zers. um 180°. IR.-Spektrum (Methylenchlorid): Banden bei 2,70 μ (Wasser ? NH ?), 2,76 und 2,94 μ.

$C_{10}H_{18}N_2$ Ber. C 72,24 H 10,91% Gef. C 71,26; 71,56 H 10,47; 10,61%

Das Produkt lässt sich im Hochvakuum bei 100° sublimieren. Das farblos-kristalline Sublimat schmilzt bei 75° (unter Gasentw.!?). Sein Protonenresonanzspektrum in $CDCl_3$ zeigt ein Signal für NH/NH_2 bei 3,6 ppm, ein breites Signal (Multiplett ?) entsprechend 3 H bei 2,1 ppm (β-H des Adamantanringes) und ein Dublett um 1,7 ppm, entsprechend 12 H (α- und γ-H des Adamantanringes; auf Verunreinigungen hinweisende Signale sind nicht vorhanden.

$C_{10}H_{18}N_2$ Ber. C 72,24 H 10,91 N 16,85% Gef. C 70,95; 71,35 H 10,92; 10,69 N 15,81%

SUMMARY

1-Hydrazino-adamantane (II) has been synthesized from 1-Amino-adamantane (I) *via* 3-(Adamantyl-1)-sydnone (VI).

Forschungslaboratorien der CIBA AG, Basel
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

[1] H. STETTER *et al.*, Chem. Ber. *93*, 226 (1960); *96*, 3367 (1963).
[2] C. A. HOFFMANN *et al.*; R. R. GRUNERT *et al.*; H. A. WENDEL *et al.*; K. W. COCHRAN *et al.*, Fed. Proc. *23*, 387 (1964); W. L. DAVIES *et al.*, Science *144*, 862 (1964); H. F. MAASAB *et al.*, Science *145*, 1443 (1964); C. L. CUSUMANO *et al.*, Clin. Res. *13*, 41 (1965).
[3] R. C. FORT, JR. & P. v. R. SCHLEYER, Chem. Reviews *64*, 277 (1964).
[4] H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Helv. *40*, 918 (1957); frühere Literatur s. dort.
[5] M. WILHELM & D. Y. CURTIN, Helv. *40*, 2129 (1957).
[6] H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Helv. *45*, 2426 (1962).
[7] R. C. FORT, JR. & P. v. R. SCHLEYER, J. org. Chemistry *30*, 789 (1965).