

2-Äthoxycarbonylamino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester (10)

Ansatz: 30,0 g A², 200 ml ClCOOC₂H₅. Durchführung: wie unter 1h. Ausbeute: 32,4 g (79,4 %) farbl. Nadeln (EtOH), Schmp. 70–72°. C₁₂H₁₇NO₄S (271,3) Ber.: C 53,12 H 6,32 N 5,16; Gef.: C 53,27 H 6,36 N 5,12.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung zu Typ 2

Eine Lösung von 0,05 Mol 1 in 120 ml n-Butanol bzw. n-Amylalkohol wurde nach Zugabe von 50 ml Hydrazinhydrat 20 Std.*¹⁾ unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft und der Rückstand gegebenenfalls unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert.

* (bei 2d, 2f und 2m 6 Std.)

6 H. Potužak, Dissertation, Technische Hochschule (jetzt Technische Universität), Wien, 1974;
M. Baradar, Diplomarbeit, Technische Hochschule (jetzt Technische Universität), Wien, 1973.

Anschrift: Prof. Dr. F. Sauter A-1060 Wien, Getreidemarkt 9, Österreich

[Ph 662]

Alfred Kreutzberger und Hans-Helmut Schröders

Antivirale Wirkstoffe, 11. Mitt.¹⁾

2-Amino-adamantan als nucleophiler Substitutions- und Additionspartner

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 15. Januar 1976)

Für Vergleiche mit Abkömmlingen des 1-Amino-adamantans hinsichtlich ihrer Antiviruse Wirkung sind entsprechende Derivate des 2-Amino-adamantans (1) dargestellt worden. Aus der Umsetzung von 1 mit den Isothiocyanaten 2a, 2b, 2c und 2d sind die N'-substituierten N-[Adamantyl-(2)]-thioharnstoffe 3a, 3b, 3c und 3d hervorgegangen. Die Reaktion von 1 mit den Säurechloriden 4a und 4b hat zu den N-[Adamantyl-(2)]-säureamiden 6a und 6b geführt.

Antiviral Agents, XI:**Nucleophilic Substitutions and Additions with 2-Aminoadamantane**

Derivatives of 2-aminoadamantane (1) were prepared and compared with derivatives of 1-aminoadamantane for antiviral activity. Reaction of 1 with the isothiocyanates 2a, 2b, 2c and 2d yields the N'-substituted N-(2-adamantyl) thiourea derivatives 3a, 3b, 3c and 3d. Reaction of 1 with the carboxylic acid chlorides 4a and 4b leads to the N-(2-adamantyl)carboxamides 6a and 6b.

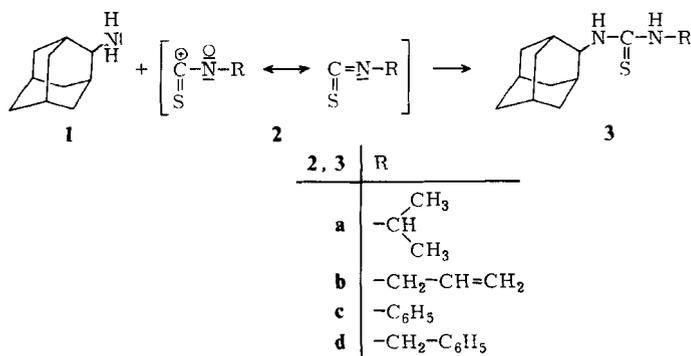
1 10. Mitt.: A. Kreutzberger, J.E. Herz, R.E. Mantecón und A. Murillo, Chem.Ztg. 100, 195 (1976).

Unter Verwendung des durch seine Antiviruswirkung bekannten 1-Amino-adamantans^{2,3)} als nucleophile Additionskomponente⁴⁾ ist die Strukturklasse der N-[Adamantyl-(1)]-thioharnstoffe^{5,6)} entwickelt worden, in der sich Vertreter mit virustatischer Wirksamkeit finden. Besonders auffallend sind der desinfizierende Effekt des N-[Adamantyl-(1)]-N'-isobutyl-thioharnstoffs⁷⁾ gegenüber Influenzainfektionen und der auf Vaccinia- und Herpes-Virus ausgeübte Hemmeffekt des N-[Adamantyl-(1)]-thiocarbamoyl-4-hydroxy-piperidins⁸⁾.

Im Hinblick auf die antivirale Wirksamkeit des 2-Amino-adamantans (**1**)⁹⁻¹⁴⁾ ist dieses nunmehr in den vorliegenden Problemkreis einbezogen worden. Angestrebt wurden erweiterte Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken¹⁵⁻¹⁷⁾ zwischen Arzneistoffmolekül und essentiellen Viruspartialstrukturen. Zu erreichen versucht wurde dieses Ziel in der zu N'-substituierten N-[Adamantyl-(2)]-thioharnstoffen **3** führenden nucleophilen Addition des 2-Amino-adamantans (**1**) an die C=N-Doppelbindung von Isothiocyanaten **2**. So liefert die Umsetzung von **1** mit Isopropylisothiocyanat (**2a**) den N-[Adamantyl-(2)]-N'-isopropyl-thioharnstoff (**3a**), mit Allylisothiocyanat (**2b**) den N-[Adamantyl-(2)]-N'-allyl-thioharnstoff (**3b**).

Die Erweiterungsfähigkeit dieser Reaktion auf aromatische und gemischt aliphatisch-aromatische Strukturen geht aus der zu N-[Adamantyl-(2)]-N'-phenyl-thioharnstoff (**3c**) führenden Umsetzung von **1** mit Phenylisothiocyanat (**2c**) und aus der als Ergebnis der Addition von Benzylisothiocyanat (**2d**) an **1** resultierenden Bildung von N-[Adamantyl-(2)]-N'-benzyl-thioharnstoff (**3d**) hervor.

- 2 R.R. Grunert, J.W. McGahan und W.L. Davies, *Fed. Proc.* **23**, 387 (1964).
- 3 N. Kato und H.J. Eggers, *Virology* **37**, 632 (1969).
- 4 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron* **32**, 1073 (1976).
- 5 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 5101.
- 6 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **305**, 907 (1972).
- 7 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **308**, 748 (1975).
- 8 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arzneim.-Forsch. im Druck*.
- 9 G.W. Smith, *Amer. Pat.* 3257456 (1966); *C.A.* **65**, 13576d (1966).
- 10 E.I. du Pont de Nemours und Co., *Franz. Pat.* 1518624 (1968); *C.A.* **71**, 60871k (1969).
- 11 W.T. Goedemans und A. Peters, *Int. Congr. Chemother., Proc.*, **5th**, **2**, 1 (1967); *C.A.* **70**, 85951d (1969).
- 12 C.A. De Bock und J.L.M.A. Schlatmann, *Dtsch. Bundes-Pat.* 1910560 (1968); *C.A.* **72**, 21403 (1970).
- 13 N.V. Philips' Gloeilampenfabrieken, *Niederl. Pat.* 6804904 (1969); *C.A.* **72**, 78545n (1970).
- 14 G.W. Smith, *Amer. Pat.* 3532748 (1970); *C.A.* **74**, 42019w (1971).
- 15 D.J. Bauer und P.W. Sadler, *Lancet* **1960** **I**, 110.
- 16 D.G. O'Sullivan und P.W. Sadler, *Nature (London)* **192**, 341 (1961).
- 17 A. Kreutzberger, *Dtsch. Apoth.-Ztg.* **108**, 1372 (1968).



Die Struktur des Verbindungstyps 3 wird durch IR- und NMR-spektroskopische Befunde gestützt. In den IR-Spektren von 3 (Tab. 1) manifestiert sich eine weitgehende Ähnlichkeit mit den IR-Daten der N'-substituierten N-[Adamantyl(1)]-thioharnstoffe^{4,6,10}. Neben den CH-Valenzschwingungen des Adamantans (2900, 2850, 1450, 1350 cm^{-1}), den Frequenzen für die freie (3300–3400 cm^{-1}) und assoziierte (3200–3240 cm^{-1}) NH-Valenzschwingung und der Amidbande III bei 1280–1300 cm^{-1} sind diese IR-Spektren durch die bei 1540 cm^{-1} auftretende starke Thioamidbande II charakterisiert. Die C=S-Valenzschwingung erscheint bei 1215 bis 1240 cm^{-1} .

Zusätzlich zu diesen Absorptionen kommt es bei den N-[Adamantyl(2)]-N'-substituierten Thioharnstoffen 3, die einen Alkyl- oder Aralkyl-Rest tragen, zur Ausbildung einer ausgeprägten scharfen Bande bei 3080 cm^{-1} . Analog den Peptiden¹⁸⁾ darf diese Bande mit intermolekularer Wasserstoffbrückenbildung in Beziehung gesetzt werden, da sie beim Verdünnen mit Chloroform zurücktritt.

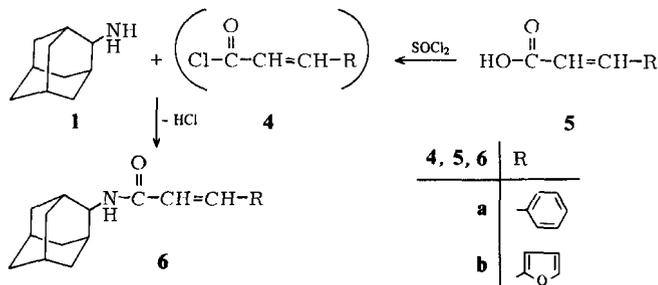
Tabelle 1: Relevante IR-Banden (cm^{-1}) N'-substituierter N-[Adamantyl(2)]-thioharnstoffe (3)

Verbindung	IR-Banden (cm^{-1})				
	\checkmark NH				
	Frei	Ass.	Thioamid II	Amid III	\checkmark C=S
3a	3300	3240 3080	1540	1280	1220
3b	3320	3240 3080	1540	1300	1235
3c	3400	3200	1540	1300	1240
3d	3300	3240 3080	1540	1300	1215

18 S.E. Darmon und G.B.B.M.-Sutherland, Nature (London) 164, 440 (1949).

Die Befähigung von Carbonsäureamidgruppierungen zur Wasserstoffbrückenbildung stellt die Motivierung zur Entwicklung von N-[Adamantyl-(1)]-carbonsäureamiden¹⁹⁻²¹⁾ dar. Aus dieser Verbindungsklasse ragen besonders 2 Vertreter durch ihren virustatischen Effekt heraus. So vermag das N-[Adamantyl-(1)]-zimtsäure-amid in einer Dosis von 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ die Infektionsstärke von Newcastle-Disease-Virus auf 19 % herabzusetzen, verglichen mit einer Infektionsstärke von 100 % im Kontrollversuch²²⁾. Eine analoge Hemmwirkung konnte mit N-[Adamantyl-(1)]- β -[furyl-(2)]-acrylsäure-amid⁴⁾ erzielt werden.

Die nunmehr in Anlehnung an diese Befunde angestrebte Synthese des N-[Adamantyl-(2)]-zimtsäure-amids (6a) hat durch Umsetzung von 1 mit Zimtsäure (5a) realisiert werden können. In entsprechender Weise wurde durch Reaktion von 1 mit β -[Furyl-(2)]-acrylsäure (5b) das N-[Adamantyl-(2)]- β -[furyl-(2)]-acrylsäure-amid (6b) erhalten. Als günstigste Verfahrensweise erwies sich für diesen Zweck die Überführung der Carbonsäuren 5 mittels Thionylchlorids in die Säurechloride 4, ohne daß letztere isoliert zu werden brauchten.



IR-spektroskopisch weisen 6a und 6b eine Reihe gleicher Banden auf. Neben den CH-Valenzschwingungsabsorptionen des Adamantyl-(2)-Restes bei 2920, 2900 und 2860 cm^{-1} kommt es zur Ausbildung einer einzigen Bande für die NH-Valenzschwingung der sekundären Amidgruppe bei 3320 cm^{-1} . Während die Amidbande I in beiden Spektren aufgespalten bei 1670 und 1650 cm^{-1} in Erscheinung tritt, findet sich die Amidbande II bei 1530 cm^{-1} . Die aromatische CH-Valenzschwingung erscheint bei 3060 cm^{-1} , die C=C-Valenzschwingung bei 1610 cm^{-1} , und die Banden der nichtplanaren CH-Deformationsschwingung geben sich bei 750 cm^{-1} zu erkennen. Zur Unterscheidung von 6a gegenüber 6b kann die im IR-Spektrum von 6b bei 880 cm^{-1} erscheinende scharfe Bande, die als charakteristische Absorption des Furanringes²³⁾ gilt, herangezogen werden.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

19 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4523.

20 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 766 (1974).

21 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 308, 161 (1975).

22 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arzneim.-Forsch.* 25, 333 (1975).

23 K. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*, 1. Aufl., S. 52, 213, Holden Day, Inc., San Francisco and Nankodo Co. Ltd., Tokyo 1962.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Messingblock (nicht korr.); IR-Spektren: Perkin-Elmer Modell 457, in KBr; NMR-Spektren: Varian Modell A60, TMS als innerer Standard; Massenspektren: Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6D.

N-[Adamantyl-(2)]-*N'*-isopropyl-thioharnstoff (3a)

7,5 g (0,04 Mol) 2-Amino-adamantan-hydrochlorid (1) wurden unter Erwärmen in 150 ml Äthanol gelöst. Mit Natriumäthylat, hergestellt aus 0,9 g (0,04 g At.) Natrium und 25 ml Äthanol, wurde 1 als Base freigesetzt und nach Abtrennen des Kochsalz-Niederschlags die alkoholische Lösung von 1 mit 4,0 g (0,04 Mol) Isopropylisothiocyanat (2a) 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen Lösungsmittels wurde die Reaktionslösung bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Auf Hinzugabe von 150 ml Wasser wurde 3a als sirupöses Produkt ausgefällt. Das durch Reiben mit einem Glasstab entstandene Kristallinat wurde durch Umkristallisation aus Isopropanol/Wasser gereinigt und i. Vak. getrocknet. Schmp. 126°–127°. Ausbeute: 6,1 g (60,4 % d. Th.).

C₁₄H₂₄N₂S (252,4) Ber.: C 66,62 H 9,58 N 11,09 S 12,70; Gef.: C 66,85 H 9,54 N 10,94 S 12,42.

N-[Adamantyl-(2)]-*N'*-allyl-thioharnstoff (3b)

Nach Hinzufügen einer aus 0,3 g (0,012 g-At.) Natrium und 20 ml Äthanol hergestellten Lösung von Natriumäthylat zu einer Lösung von 2,2 g (0,012 Mol) 1-Hydrochlorid in 20 ml Äthanol wurde das Reaktionsgemisch 2 h mit 1,2 g (0,012 Mol) Allylisothiocyanat (2b) unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft. Während nach 12stdg. Stehen bei Raumtemp. keine Kristallisation beobachtet wurde, konnte aus der Reaktionslösung durch Zugabe von 50 ml Wasser ein brauner Sirup ausgefällt werden. Kristallisation wurde durch Anreiben und Stehenlassen über Nacht erreicht. Das Kristallinat schmolz nach dem Abpressen auf einer Tonplatte. Reinigung durch Umkristallisation aus Isopropanol/Wasser und Trocknen i. Vak. bei 92°–93°. Ausbeute: 0,8 g (26,6 % d. Th.).

C₁₄H₂₂N₂S (250,4) Ber.: C 67,15 H 8,86 N 11,19 S 12,80; Gef.: C 67,30 H 8,96 N 11,17 S 12,70.

N-[Adamantyl-(2)]-*N'*-phenyl-thioharnstoff (3c)

Eine Suspension von 10,0 g (0,053 Mol) 1-Hydrochlorid in 50 ml Äthanol wurde mit einer aus 1,2 g (0,053 g-At.) Natrium hergestellten Lösung von Natriumäthylat in 25 ml Äthanol behandelt und nach dem Abtrennen des abgeschiedenen Kochsalz-Niederschlags mit 7,1 g (0,053 Mol) Phenylisothiocyanat (2c) 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen Lösungsmittels i. Vak. schied sich 3c aus der Reaktionslösung beim Abkühlen kristallin ab. Umkristallisation aus Äthanol. 3c schmolz nach der Trocknung i. Vak. bei 173°–174°. Ausbeute: 7,1 g (46,7 % d. Th.).

C₁₇H₂₂N₂S (286,4) Ber.: C 71,29 H 7,74 N 9,78 S 11,19; Gef.: C 70,85 H 7,83 N 9,77 S 11,25.

N-[Adamantyl-(2)]-*N'*-benzyl-thioharnstoff (3d)

Aus einer Lösung von 4,6 g (0,025 Mol) 1-Hydrochlorid in 100 ml Äthanol wurde durch Einwirkung einer Lösung von Natriumäthylat, hergestellt aus 0,57 g (0,025 g-At.) Natrium in 25 ml

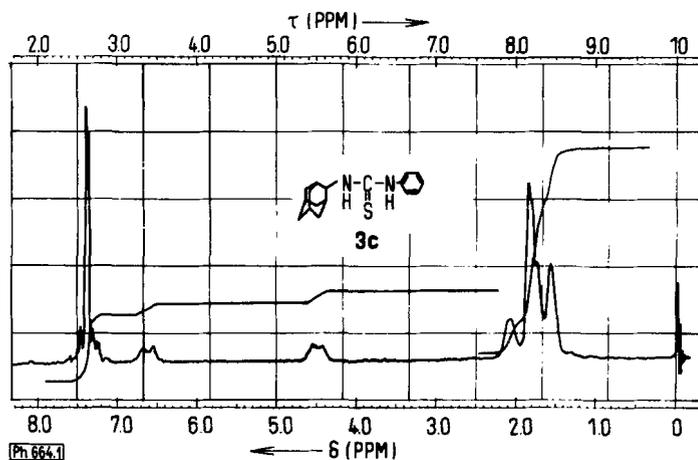


Abb. 1: NMR-Spektrum des *N*-[Adamantyl-(2)]-*N'*-phenyl-thioharnstoffs (3c) (in Deuterochloroform)

Äthanol, 1 als Base in Freiheit gesetzt. Die alkoholische Lösung von 1 wurde 4h mit 3,75 g (0,025 Mol) Benzylisothiocyanat (2d) unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen Lösungsmittels schied sich 3d aus der Reaktionslösung in kleinen farblosen Kristallen ab. Nach Umkristallisation aus Äthanol und Trocknung i. Vak. Schmp. 154°–155°. Ausbeute: 2,9 g (38,6 % d. Th.).

$C_{18}H_{24}N_2S$ (300,4) Ber.: C 71,97 H 8,05 N 9,32 S 10,67; Gef.: C 71,90 H 8,06 N 9,27 S 10,55.

N-[Adamantyl-(2)]-zimtsäure-amid (6a)

7,4 g (0,05 Mol) Zimtsäure (5a) wurden in 50 ml wasserfreiem Benzol mit 10 ml Thionylchlorid versetzt und 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Hierbei entstand eine klare Lösung, von der 10 ml abdestilliert wurden. Die verbliebene benzolische Lösung wurde unter Eiskühlung langsam in eine Suspension von 9,4 g (0,05 Mol) 1 in 500 ml verd. Natronlauge eingetragen und 1,5 h in einem Eisbad gerührt. Die hierbei ausfallende farblose Substanz wurde scharf abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Umkristallisation aus Äthanol unter Zusatz von Kohle. Aus der äthanolischen Lösung kristallisierte 6a in kleinen Kristallnadeln aus, die nach dem Trocknen i. Vak. bei 240°–241° schmolzen. Ausbeute: 9,4 g (66,8 % d. Th.).

$C_{19}H_{23}NO$ (281,4) Ber.: C 81,10 H 8,24 N 4,98; Gef.: C 81,00 H 8,17 N 5,07.

N-[Adamantyl-(2)]-β-[furyl-(2)]-acrylsäure-amid (6b)

Von der aus 6,9 g (0,05 Mol) β-[Furyl-(2)]-acrylsäure (5b) in 60 ml absol. Benzol mit 10 ml Thionylchlorid durch 2,5stdg. Erhitzen unter Rückfluß erhaltenen Lösung wurden 10 ml abdestilliert. Nach dem Erkalten der restlichen benzolischen Lösung von 4b wurde diese langsam unter Eiskühlung in eine Suspension von 9,4 g (0,05 Mol) 1-Hydrochlorid in 500 ml NaOH untergerührt. Während 1,5stdg. Rührens in einem Eisbad fiel 6b als gelbliches Produkt aus, das mit Wasser gewaschen und aus Äthanol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert wurde. Hellgelbes Kristallinat, Schmp. nach Trocknung i. Vak. bei 231°–232°. Ausbeute: 6,0 g (44,2 % d. Th.).

$C_{17}H_{21}NO_2$ (271,3) Ber.: C 75,24 H 7,80 N 5,16; Gef.: C 75,18 H 7,83 N 5,15.

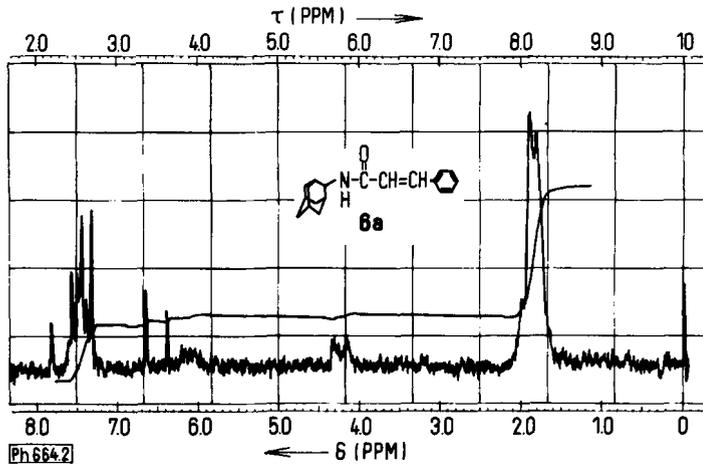


Abb. 2: NMR-Spektrum des N-[Adamantyl-(2)]-zimtsäure-amids (6a)

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreuzberger, 1 Berlin 33 (Dahlem), Königin-Luise-Str. 2-4 [Ph 664]

Kurzmitteilungen

Jörg Schnekenburger, Dieter Heber und Eva Heber-Brunschweiger

Reaktionen von N-Alkoxycyclimoniumsalzen, 7. Mitt.⁺

Zur Reaktivität von N-Methoxyopyridiniumsalzen gegenüber Grignard-Verbindungen

Umsetzungen von elektronegativ substituierten N-Methoxyopyridiniumsalzen mit Carbanionen in dipolar aprotischen Solventien¹⁾ führen unter Spaltung des Pyridinringes zu ringoffenen Verbindungen mit Polyenstruktur. In unsere Untersuchungen haben wir daher auch Grignard-Reagentien einbezogen, da sie als Pseudobasen nucleophile Agentien darstellen.

+ 6. Mitt.: J. Schnekenburger, D. Heber und E. Heber, i. Vorber.

1 D. Heber, Vortrag vor der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Heidelberg, Oktober 1974.