

1-Phenyl-5-p-toluolsulfonyl-penten-(1)-on-(3) 20.

Eine Lösung von 1,98 g (5 mMol) 10a und 0,31 g (2,5 mMol) Natriumcarbonat Monohydrat in 15 ml Wasser wird 6 Std. bei Raumtemp. stehen gelassen. Die entstandenen Kristalle werden aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 0,8 g (51 % d. Th.), Schmp. 168°.

Aufgrund von Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischer Probe⁵⁾.

5 P. Messinger, Arch. Pharmaz. 306, 603 (1973).

Anschrift: Dr. P. Messinger, 2 Hamburg 13, Laufgraben 28

[Ph 500]

H.J. Kallmayer

Substituierte Isatin-phenylimine

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg (Eingegangen am 2. Oktober 1974).

5-Brom- und 5-Nitro-isatin kondensieren mit substituierten Anilinen zu Isatin-3-(phenyl)-iminen. 5-Brom-isatin-3-(phenyl und naphthyl)-imin werden auch durch Bromieren von Isatin-3-(phenyl und naphthyl)-imin erhalten. Bei Einsatz von *o*-Phenylendiamin erfolgt Ringschluß zu 5-Brom- bzw. 5-Nitro-6,11-diaza-5H-benzo[b]carbazol, wobei als Zwischenprodukt wahrscheinlich die entsprechenden Isatin-3-(*o*-amino-phenyl)-imine auftreten.

Substituted Isatin Phenylimines

5-Bromo- and 5-nitro-isatin condense with substituted anilines to isatin-3-(phenyl)-imines. 5-Bromo-isatin-3-(phenyl- and naphthyl)-imine are obtained also by bromination of isatin-3-(phenyl- and naphthyl)-imine. The reaction with *o*-phenylenediamine gives ring closed 5-bromo- and 5-nitro-6,11-diaza-5H-benzo-[b]-carbazoles. The isatin-3-(*o*-aminophenyl)-imines may act as intermediates in this reaction.

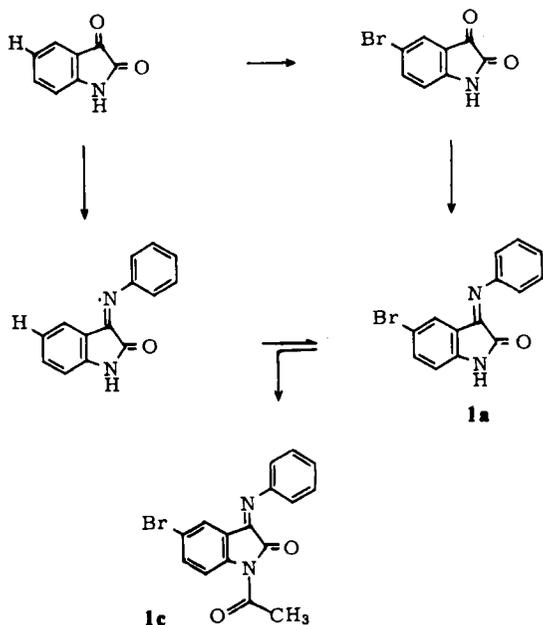
Im Rahmen analytischer Arbeiten waren Derivate des 5-Brom- und 5-Nitroisatins von Interesse, deren reaktive Carbonylfunktion in 3-Stellung blockiert ist. Zu diesem Zweck wurden die in Tab. 1 zusammengefaßten 5-Brom- bzw. 5-Nitro-isatin-3-(phenyl)-imine hergestellt, die diesen Anforderungen entsprechen.

Wie in Schema 1 am Beispiel des 5-Brom-isatin-3-(phenyl)-imins (1a) dargestellt ist, bieten sich für die Synthese dieser Verbindungen formal zwei komplementäre Wege an:

Tabelle 1: 5-Substituierte Isatin-3-arylimine 1-12

R'		R'	
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	
a: R'' = Br		b: R'' = NO ₂	

- A) Bromieren bzw. Nitrieren des Isatins und anschließendes Kondensieren der substituierten Isatine mit Anilinen
 B) Kondensieren des unsubstituierten Isatins mit Anilinen und anschließendes Bromieren bzw. Nitrieren.



Schema 1

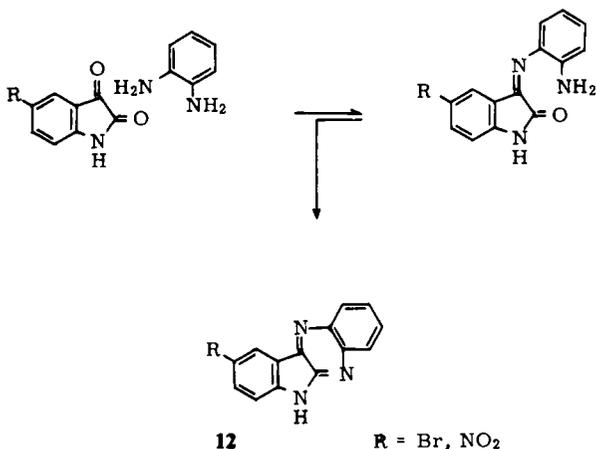
Während nach A alle in Tab. 1 aufgeführten Isatinphenylimine zugänglich sind^x, werden nach B nur solche Brom-isatinphenyl-imine erhalten, deren Phenylrest keinen Substituenten trägt, der eine weitere Bromierung ermöglicht. **1a** und **2a** werden so in guter Ausbeute erhalten. Wie an **1a** gezeigt wird, ist die NH-Funktion der Reaktionsprodukte acetylierbar.

Nitro-isatinphenylimine hingegen sind nur nach A zugänglich. Aus den Reaktionsansätzen nach B kann so 5-Nitroisatin isoliert werden, woraus auf eine saure Hydrolyse der Azomethinfunktion geschlossen werden kann.

Beim Einsatz von o-Phenyldiamin als Anilinkomponente entstehen aus den orangeroten Reaktionsansätzen dunkelviolette Lösungen, aus denen die hellgelben 6,11-Diaza-5H-benzo[b]carbazole **12a** und **b** ausfallen. Die violette Farbe wird dem einfachen Kondensationsprodukt in Schema 2 zugeordnet, das **dc** mit Chloroform

^x Analoge des unsubstituierten Isatins sind gleichfalls auf diesem Wege zugänglich (1).

nachweisbar ist, jedoch beim *sc* Isolieren langsam und beim Acetylieren mit Pyridin/Anhydrid schnell in das gelbe **12** übergeht. Ein weiterer Hinweis auf die vorgeschlagene Struktur des violetten Zwischenproduktes ist die gleichfalls violette Farbe des isomeren 5-Nitro-isatin-3-(*p*-aminophenyl)-imins (**11**).



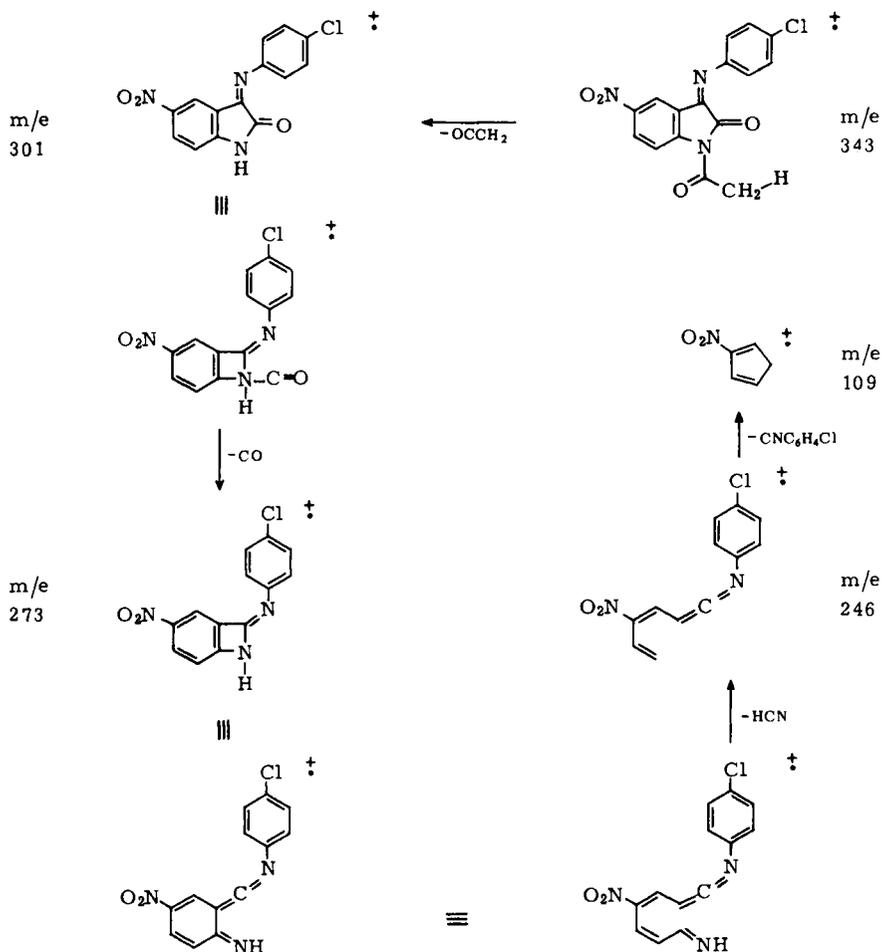
Schema 2

Entsprechend der strukturellen Ähnlichkeit von **1a,b**–**12a,b** zeigen die IR- und NMR-Spektren gemeinsame Merkmale: Im IR-Spektrum erscheint die Bande der N-H-Valenzschwingung bei 3180 cm⁻¹ und die der C=O-Funktion zwischen 1700 und 1750 cm⁻¹. Die zweifach kondensierten Diazacarbazole **12a** und **b** haben in diesem Bereich keine Bande, das Signal bei 1645 cm⁻¹ kann möglicherweise den C=N-Funktionen zugeordnet werden. Die NMR-Spektren zeigen in DMSO-d₆ bei 11 ppm das NH-Signal, das mit D₂O austauscht und bei 6 und 8 ppm die Absorption der Aromatenprotonen. Die Aufnahmen von **1c** und **9c** zeigen an Stelle des NH-Signals die Absorption der Methylgruppen bei 2,1 ppm.

Die Molekulargewichte der Isatinphenylimine wurden massenspektrometrisch bestimmt. **12a** und **b** ausgenommen, entsprechen die Fragmentierungen dem Abbau des unsubstituierten Isatins²⁾ und sind am Beispiel von **9b** in Schema 3 dargestellt:

Allen Verbindungen gemeinsam ist die primäre Abgabe von CO (M-28) zum Ion *m/e* 273, das nach doppelter Umlagerung HCN (M-55) abspaltet. Nach Eliminierung des Phenyliminrestes verbleibt das Ion der Masse *m/e* 109. Die umgekehrte Fragmentierung, Eliminieren des Phenyliminrestes nach CO-Abgabe und zuletzt HCN-Abgabe wird bei **7a**, **9a** und **11a** beobachtet. Wie das Spektrum des 1-Acetyl-5-nitro-isatin-3-(*p*-chlorphenyl)-imins (**9c**) zeigt, ist die in Schema 3 wiedergegebene Fragmentierung nach Abgabe des H₂CCO-Fragmentes auch für N-Acylderivate möglich.

- 1 R. Engelhardt, J. prakt. Chem. 65, 260 (1855); R. Möhlau und H. Litter, J. prakt. Chem. 73, 469 (1906); D. Vorländer, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 1419 (1907); E. Schunk und L. Marchlewski, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, 2525 (1895).
- 2 J.A. Ballatine, R.G. Fenwick und M. Alam, Org. Mass Spectr. 1968, 467.



Schema 3

MS-Fragmentierung von **9b**

Beschreibung der Versuche

	Summenformel	Schmp. ^o	Analyse
1a	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O (301 ms)	260–262	Ber.: C 56,0 H 3,00 Br 26,7 N 9,33 Gef.: C 56,0 H 2,98 Br 26,0 N 9,17
1b	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₃ (267 ms)	245–247	Ber.: C 62,9 H 3,36 N 15,7 Gef.: C 62,8 H 3,34 N 15,6
1c	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ (343 ms)	175–180	Ber.: C 55,9 H 3,21 Br 23,3 N 8,16 Gef.: C 55,7 H 3,17 Br 22,9 N 8,11

Summenformel	Schmp°	Analyse	
2a C ₁₈ H ₁₁ BrN ₂ O (351 ms)	122–127	Ber.: C 61,7 H 3,14 Br 22,8 N 8,00	
		Gef.: C 61,5 H 3,12 Br 22,3 N 7,94	
2b C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ (317 ms)	186–190	Ber.: C 68,1 H 3,47	N 13,2
		Gef.: C 68,0 H 3,45	N 13,0
3a C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₂ (317 ms)	286–289	Ber.: C 53,0 H 2,84 Br 25,2 N 8,83	
		Gef.: C 53,0 H 2,83 Br 24,7 N 8,74	
3b C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₄ (283 ms)	260–263	Ber.: C 59,3 H 3,18	N 14,8
		Gef.: C 59,1 H 3,16	N 14,7
4a C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₂ (317 ms)	211–213	Ber.: C 53,0 H 2,84 Br 25,2 N 8,83	
		Gef.: C 52,8 H 2,81 Br 25,0 N 8,80	
4b C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₄ (283 ms)	233–235	Ber.: C 59,3 H 3,18	N 14,8
		Gef.: C 59,2 H 3,17	N 14,8
5a C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ (331 ms)	278	Ber.: C 54,4 H 3,32 Br 24,2 N 8,46	
		Gef.: C 54,3 H 3,30 Br 24,0 N 8,41	
5b C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₄ (297 ms)	266–270	Ber.: C 60,6 H 3,70	N 14,1
		Gef.: C 60,5 H 3,68	N 14,0
6a C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ (331 ms)	265–267	Ber.: C 54,4 H 3,32 Br 24,2 N 8,46	
		Gef.: C 54,4 H 3,30 Br 23,7 N 8,42	
6b C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₄ (297 ms)	127–130	Ber.: C 60,6 H 3,70	N 14,1
		Gef.: C 60,6 H 3,68	N 13,9
7a C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O (315 ms)	300	Ber.: C 57,1 H 3,49 Br 25,4 N 8,89	
		Gef.: C 57,0 H 3,47 Br 25,1 N 8,82	
7b C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃ (281 ms)	280–283	Ber.: C 64,1 H 3,91	N 14,9
		Gef.: C 64,1 H 3,90	N 14,6
8a C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O (315 ms)	190	Ber.: C 57,1 H 3,49 Br 25,4 N 8,89	
		Gef.: C 57,0 H 3,48 Br 25,1 N 8,84	
8b C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃ (281 ms)	182–185	Ber.: C 64,1 H 3,91	N 14,9
		Gef.: C 63,8 H 3,89	N 14,7
9a C ₁₄ H ₈ BrClN ₂ O (335 ms)	275	Ber.: C 50,1 H 2,38 Br 23,8 N 8,34 Cl 10,4	
		Gef.: C 50,0 H 2,36 Br 23,5 N 8,30 Cl 10,2	
9b C ₁₄ H ₈ N ₃ O ₃ (301 ms)	238–240	Ber.: C 56,0 H 2,67	N 14,0 Cl 11,7
		Gef.: C 55,9 H 2,66	N 13,8 Cl 11,6
9c C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ (343 ms)	154	Ber.: C 55,9 H 2,92	N 12,2 Cl 10,2
		Gef.: C 55,7 H 2,90	N 12,0 Cl 10,0
10a C ₁₄ H ₈ BrClN ₂ O (335 ms)	235	Ber.: C 50,1 H 2,38 Br 23,8 N 8,36 Cl 10,4	
		Gef.: C 50,0 H 2,37 Br 23,4 N 8,31 Cl 10,0	
10b C ₁₄ H ₈ ClN ₃ O ₃ (301 ms)	156–158	Ber.: C 56,0 H 2,67	N 14,0 Cl 11,7
		Gef.: C 55,8 H 2,66	N 13,8 Cl 11,5
11a C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O (316 ms)	280–283	Ber.: C 53,2 H 3,16 Br 25,3 N 13,3	
		Gef.: C 53,2 H 3,14 Br 24,9 N 13,1	
11b C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₃ (282 ms)	280	Ber.: C 59,5 H 3,54	N 19,9
		Gef.: C 59,4 H 3,50	N 19,7
12a C ₁₄ H ₈ BrN ₃ (298 ms)	285–288	Ber.: C 56,4 H 2,68 Br 26,8 N 14,1	
		Gef.: C 56,2 H 2,67 Br 26,3 N 13,9	
12b C ₁₄ H ₈ N ₄ O ₂ (264 ms)	296–299	Ber.: C 63,6 H 3,03	N 21,2
		Gef.: C 63,4 H 3,01	N 20,8

5-Brom- bzw. 5-Nitro-isatinphenylimine aus 5-Brom- bzw. 5-Nitro-isatin und Anilinen

Die Isatine werden mit dem entsprechenden Anilin im Molverhältnis 1 : 1 in Äthanol/Wasser (3 + 1) bis zum beginnenden Abscheiden des Reaktionsproduktes unter Rückfluß im Sieden gehalten. Umkristallisieren aus Äthanol, Ausbeuten über 70 % d. Th. 5-Bromisatin³⁾, 5-Nitroisatin⁴⁾.

5-Brom-isatin-3-(phenyl- bzw. -naphthyl)-imin durch Bromieren von Isatin-3-(phenyl- bzw. naphthyl)-imin

Isatin-phenyl- bzw. naphthylimin⁵⁾ werden, in Wasser suspendiert, tropfenweise mit Brom/Wasser im Molverhältnis 1 : 1 unter Rühren umgesetzt. Nach 2 stdg. Stehen Absaugen und Umkristallisieren aus Äthanol. Die Reaktionsprodukte werden in ca. 70 proz. Ausbeute erhalten und sind mit 1a und 2a identisch.

3 C. Liebermann und R. Krauss, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 2492 (1907).

4 A. Bayer, Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 1312 (1879).

5 E. Knoevenagel, J. prakt. Chem. 89, 46 (1879).

Anschrift: Dr. H.J. Kallmayer, 87 Würzburg, Am Hubland

[Ph 502]

A. Kreutzberger und H.-H. Schröders

Antivirale Wirkstoffe, 6. Mitt.¹⁾

Substituentenvariation in der Reihe N'-substituierter N-[Adamantyl-(1)]-thioharnstoffe

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin (Eingegangen am 4. Oktober 1974).

Aus der Umsetzung des 1-Amino-adamantans (1) mit Isothiocyanaten 2 gehen die N-[Adamantyl-(1)]-thioharnstoffe 3 hervor. Die Verbindungen 3a, b, c und d weisen auffallende antivirale Wirksamkeit auf. Thiosemicarbazonbildung zu 6 erfolgt bei der Einwirkung von Aldehyden, wie Anisaldhyd (5), auf 4-[Adamantyl-(1)]-thiosemicarbazid (4).

1 5. Mitt.: A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, Arch. Pharmaz. 308, 161 (1975).