

Received: December 12, 1980

ANTIVIRALE WIRKSTOFFE, XIX [1]

N-(2-ADAMANTYL)-N'-(FLUORARYL)HARNSTOFFE UND -THIOHARNSTOFFE

ALFRED KREUTZBERGER^{*)**)} und ATIF TANTAWY

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz, Saarstraße 21, D-6500 Mainz, (B.R.D.)

ZUSAMMENFASSUNG

Auf dem Wege der nucleophilen Addition von 2-Aminoadamantan an die entsprechenden Isothiocyanate sind die folgenden N-(2-Adamantyl)thioharnstoffe dargestellt worden: N-(2-Adamantyl)-N'-(2-naphthyl)-, N-(2-Adamantyl)-N'-(3-fluorphenyl)- und N-(2-Adamantyl)-N'-(4-fluorphenyl)thioharnstoff. In analoger Weise hat die Addition von 2-Aminoadamantan an 2-Fluorphenylisocyanat zu N-(2-Adamantyl)-N'-(2-fluorphenyl)harnstoff geführt. N-(2-Adamantyl)-N'-(3-fluorphenyl)- und N-(2-Adamantyl)-N'-(4-fluorphenyl)thioharnstoff weisen antivirale Wirksamkeit auf.

SUMMARY

By nucleophilic addition of 2-aminoadamantane to the appropriate isothiocyanates the following N-(2-Adamantyl)thio-

^{*)} Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, Kentucky (USA), August 1979.

^{**)} Herrn Prof. Dr. Herbert Oelschläger, Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

ureas have been prepared: N-(2-adamantyl)-N'-(2-naphthyl)-, N-(2-adamantyl)-N'-(3-fluorophenyl)-, and N-(2-adamantyl)-N'-(4-fluorophenyl)thiourea. Analogously, the addition of 2-aminoadamantane to 2-fluorophenylisocyanate has led to N-(2-Adamantyl)-N'-(2-fluorophenyl)urea. N-(2-Adamantyl)-N'-(3-fluorophenyl)- and N-(2-Adamantyl)-N'-(4-fluorophenyl)thiourea exhibit antiviral activity.

EINLEITUNG

In der Reihe der N-(1-Adamantyl)thioharnstoffe finden sich zahlreiche Vertreter mit antiviraler Wirksamkeit, wie der im Tierversuch die Überlebenszeit nach Infektion durch Influenza-Virus A₂/Bethesda verlängernde N-(1-Adamantyl)-N'-methylthioharnstoff [2]. Da auch im System des 2-Aminoadamantans Antivirusswirkung auftritt [3,4], ist dieser Strukturtyp ebenfalls in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen worden. Insbesondere sind jedoch im Hinblick auf das Auftreten von aromatischen Partialstrukturen in virustatischen Wirkstoffen, wie in dem gegen Influenzavirus A/PR8 wirksamen Xenalamin [5] oder dem gegen Adenovirus I Hemmeffekte auslösenden N-(1-Adamantyl)-N'-phenylthioharnstoff [6], ferner die Gegenwart von Fluor in Virustatika, wie in dem gegenüber Herpes simplex-Virus wirksamen 5-Trifluormethyl-2'-desoxyuridin [7] oder dem die Infektionsrate bei Infektionen durch Vaccinia-Virus herabsetzenden 4-Isopentyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin [8], entsprechende Strukturelemente in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt worden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Erste Realisierung fand diese Konzeption in der zu N-(2-Adamantyl)-N'-(2-naphthyl)thioharnstoff (3a) führenden Umsetzung von 2-Aminoadamantan (1) mit (2-Naphthyl)isothiocyanat (2a). Verfahrensmäßig hat es sich hierbei als günstig herausgestellt, aus dem 1-Hydrochlorid zunächst die Base 1 freizusetzen und diese dann mit 2a in Lösung zu erhitzen. Der Mechanismus dieser Umsetzung beinhaltet die nucleophile Addition von 1 an die C=N-Doppelbindung in 2a.

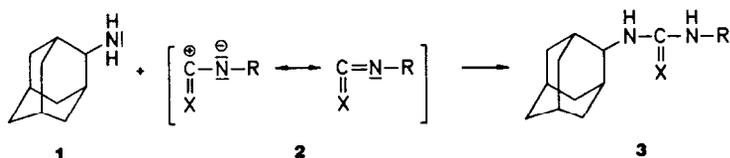
Entsprechend dieser Verfahrensweise hat durch Umsetzung von 1 mit 3-Fluorphenylisothiocyanat (2b) der N-(2-Adamantyl)-N'-(3-fluorphenyl)thioharnstoff (3b), mit 4-Fluorphenylisothiocyanat (2c) der N-(2-Adamantyl)-N'-(4-fluorphenyl)thioharnstoff (3c), gewonnen werden können.

Im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen erscheint der Befund wesentlich, daß auch Harnstoff als Partialstruktur in Virustatika, wie in Ureidodiphenylsulfonen [9,10], eine Vorrangstellung einnimmt. Es ist ferner auffallend, daß verschiedene antivirale Wirkstoffe gleichzeitig antimykotische Wirksamkeit aufweisen [11,12]. In Verfolg der Entwicklung unserer im Rahmen der Untersuchung antimykotischer Wirkstoffe dargestellten N-(1-Adamantyl)harnstoffe [13] ist nunmehr durch Umsetzung von 1 mit 2-Fluorphenylisocyanat (2d) die Synthese des N-(2-Adamantyl)-N'-(2-fluorphenyl)harnstoffs (3d) gelungen.

Struktur 3 wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. So treten im IR-Spektrum von 3c die CH-Valenzschwingungsbanden des Adamantanrestes bei 2960, 2900 und 2840 cm^{-1} auf. Ferner manifestieren sich die freie NH-Valenzschwingung bei 3370 cm^{-1} als scharfes Signal, die assoziierte NH-Valenzschwingung bei 3125 cm^{-1} als breites Signal und die Thioamid II-Absorption bei 1515 und 1488 cm^{-1} als intensive, scharfe Signale. Darüber hinaus finden sich die Amid III-Absorptionsbande bei 1270 cm^{-1} als scharfes Signal und die C=S-Valenzschwingungsbande [14] bei 1135 cm^{-1} als einziges Signal. C-F-Absorptionsbanden [15] erscheinen bei 1245 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} und 1070 cm^{-1} als relativ scharfe Signale.

Das NMR-Spektrum von 3c zeigt, daß die aromatischen Protonen am Phenylring als AA'BB'-Teilspektrum eines AA'BB'X-Spektrums bei 6.9-7.5 ppm registriert werden. Das H am N' des Harnstoffrestes wird bei 8.1-8.5 ppm registriert, während das Proton am N des Harnstoffrestes bei 6.1-6.6 ppm auftritt. Die Protonen des Adamantansystems bis auf das Proton am C-2 finden sich bei 1.3-2.3 ppm als Multipllett. Innerhalb des Multiplletts lassen sich 3 Banden erkennen, denen aufgrund der Integrale 4, 8 und 2 Protonen zuzuordnen sind. Das Proton am C-2 wird als Multipllett bei 4.7 ppm wiedergegeben.

Das MS-Spektrum von 3c weist im Abspaltungsmechanismus große Ähnlichkeit mit dem von N-(1-Adamantyl)-N'-(4-fluorphenyl)thioharnstoff [11] auf. Hier ist die Abspaltung eines HS-Fragments aus dem Molekölion m/e 304 unter Ausbildung von m/e 271 deutlich erkennbar. Weiterhin weist das Spektrum ein Signal für das 2-Aminoadamantan-bruchstück m/e 150 auf. Durch nachfolgende Abspaltung eines NH-Fragments wird das Signal bei m/e 135 als 2-Adamantyl-bruchstück erklärlich. Während der weiteren Fragmentierung von m/e 135 treten aus drei und vier C-Atomen bestehende Bruchstücke mit Peaks bei m/e 93 und m/e 79 auf. Das Bruchstück m/e 43 stellt in diesem Spektrum den Basispeak dar.



2,3	X	R
a	S	
b	S	
c	S	
d	O	

Bei der Prüfung auf Arzneistoffwirkungen stachen vor allem 3b und 3c durch antivirale Effekte hervor. So vermag 3b im Plaquereduktionstest bei Newcastle Disease-Virus in der Dosierung 10 µg/ml eine Plaquereduktion von 60% gegenüber dem Kontrollwert zu bewirken. In der Prüfung auf Induktionswirkung erweist sich 3c als fähig, in einer Dosis von 0.1 mg/20 g Maus bei Infektionen durch Influenza A-Virus die mittlere Überlebenszeit um 7% gegenüber der Infektionskontrolle zu erhöhen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorrigiert. - IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421. - $^1\text{H-NMR}$: Varian A-60 A und T 60, δ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard. - Massenspektren: Varian-Massenspektrometer CH 7. - Dünnschicht- oder Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck).

N-(2-Adamantyl)-N'-(2-naphthyl)thioharnstoff (3a)

Eine aus 5 g (0.026 mol) 2-Aminoadamantan-hydrochlorid ($\underline{1}\cdot\text{HCl}$) und 50 ml heißem Ethanol bereitete Lösung wird mit einer Lösung von 0.6 g (0.026 gAt) Natrium in 100 ml Ethanol, ferner mit 4.9 g (0.027 mol) (2-Naphthyl)isothiocyanat ($\underline{2a}$), versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ethanolüberschuß wird i. Vak. abdestilliert und der erhaltene Sirup abgekühlt. Durch Eintropfen von 30 ml Wasser und Anreiben wird ein Kristallisat gewonnen, das abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet wird. Die Substanz wird durch Umkristallisieren aus 50proz. Essigsäure in Form hellgelber Plättchen vom Schmp. 149-150^o erhalten. Ausb. 6.1 g (70% d. Th.). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 1.68-2.23 (m; 14 H, Adamantanrest), 4.32-4.62 (m; 1 H, H aliph. an C-2 des Adamantanrestes), 7.33-8.2 (m; 8 H, 7 H aromat. an Naphthylrest und 1 H an N), 11.50-11.63 (m; 1 H, H an N'). - MS: m/e = 336 (3.5 % M^+), 135 (100 %). - $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$ (336.5) Ber. C 74.96 H 7.19 N 8.32; Gef. C 74.97 H 6.89 N 8.25.

N-(2-Adamantyl)-N'-(3-fluorphenyl)thioharnstoff (3b)

In Analogie zu $\underline{3a}$ werden 5 g (0.026 mol) $\underline{1}\cdot\text{HCl}$, 4.1 g (0.027 mol) 3-Fluorphenylisothiocyanat ($\underline{2b}$) und 0.6 g (0.026 gAt) Natrium in 150 ml Ethanol zur Reaktion gebracht. Aus Ethanol/Wasser werden farblose Prismen erhalten, die in Methanol und Chloroform löslich sind. Ausb. 6 g (76 % d. Th.). Schmp. 156^o. IR (KBr): 3370, 3150, 3010 (NH), 1520 (Thioamid II), 1290 (Amid III), 1205, 1110 cm^{-1} (C=S). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.51-2.33 (m; 14 H, Adamantanrest), 3.92-4.18 (m;

1 H, H an C-2 des Adamantanrestes), 4.35-4.72 (m; 1 H, H an N), 6.52-7.72 (m; 4 H, H arom., Phenylring), 8.01-8.26 (m; 1 H, H an N'). - MS: m/e = 304 (2.7 % M⁺), 111 (100 %). - C₁₇H₂₁F N₂S (304.4) Ber. C 67.07 H 6.96 F 6.24 N 9.20; Gef. C 67.33 H 7.09 F 6.85 N 9.34.

N-(2-Adamantyl)-N'-(4-fluorphenyl)thioharnstoff (3c)

Analog 3a wird 3c aus 2.5 g (0.013 mol) 1·HCl, 2.06 g (0.0135 mol) 4-Fluorphenylisothiocyanat (2c) und 0.3 g (0.013 gAt) Natrium in 50 ml Ethanol gewonnen. Farblose, in Ethanol und Chloroform lösliche Nadeln. Ausb. 3.42 g (69 % d. Th.). Schmp. 197^o (Ethanol). IR (KBr): 3370, 3120 (NH), 1515 (Thioamid II), 1270 (Amid III), 1135 cm⁻¹ (C=S). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.3-2.3 (m; 14 H, Adamantanrest), 4.40-4.70 (m; 1 H, H an C-2 des Adamantanrestes), 6.10-6.60 (m; 1 H, H an N), 6.90-7.50 (m; 4 H, H arom., Phenylring), 8.10-8.50 (m; 1 H, H an N'). - MS: m/e = 304 (2.0 % M⁺), 43 (100 %). - C₁₇H₂₁F N₂S (304.4) Ber. C 67.07 H 6.96 F 6.24 N 9.20; Gef. C 66.92 H 6.96 F 6.70 N 9.11.

N-(2-Adamantyl)-N'-(2-fluorphenyl)harnstoff (3d)

Entsprechend der Verfahrensweise zur Darstellung der Thioharnstoffe 3a-3c wird 3d durch Umsetzung von 2.5 g (0.013 mol) 1·HCl, 1.8 g (0.0135 mol) 2-Fluorphenylisocyanat (2d) und 0.3 g (0.013 gAt) Natrium in 50 ml Ethanol gewonnen. Ausb. 2.9 g (78 % d. Th.). Farblose, feine, in Ethanol lösliche Prismen. Schmp. 218^o (Ethanol/Wasser). IR (KBr): 3340, 3040 (NH), 1685 (Amid I), 1540 (Amid II), 1640 (N-CO-N), 745 cm⁻¹ (CH, arom.). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.31-2.12 (m; 14 H, Adamantanrest), 3.85-4.18 (m; 1 H, H an C-2 des Adamantanrestes), 5.82-6.40 (m; 1 H, H an N), 6.82-7.27 (m; 3 H, H arom., Phenylring), 7.38-7.60 (m; 1 H, H an N'), 7.96-8.32 (m; 1 H, H arom., Phenylring). - MS: m/e = 288 (3.2 % M⁺), 111 (100 %). C₁₇H₂₁F N₂O (288.4) Ber. C 70.81 H 7.34 F 6.59 N 9.71; Gef. C 70.58 H 7.33 F 6.73 N 9.51.

DANK

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

LITERATUR

- 1 XVIII: A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (im Druck).
- 2 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 305, 907 (1972).
- 3 E. I. du Pont de Nemours & Co. (Erf. G. W. Smith), US-Pat. 3257456 (4. Mai 1964) [C. A. 65, 13576d (1966)].
- 4 N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken (Erf. C.A. de Bock und J.L.M.A. Schlatmann), D.O.S. 1 910 560 (22. März 1968) [C.A. 72, 21403k (1970)].
- 5 G. Cavallini, E. Massarani, D. Nardi, F. Magrassi, P. Altucci, P. Lorenzutti und U. Sapio, J. Med. Pharm. Chem. 1, 601 (1959).
- 6 A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 308, 748 (1975).
- 7 H. E. Kaufmann und C. Heidelberger, Science 145, 585 (1964).
- 8 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, J. Fluorine Chem. 15, 511 (1980).
- 9 M. Alexander und E. Eggert, Zentralbl. Bakteriол. Abt.1, Orig. 193, 40 (1964).
- 10 T. Nasemann, Ther. Ggw. 104, 294 (1965).
- 11 A. Kreutzberger und A. Tantawy, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 311, 770 (1978).
- 12 A. Kreutzberger und A. Tantawy, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 312, 426 (1979).
- 13 A. Kreutzberger, H.-H. Schröders und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 312, 951 (1979).
- 14 R. Mecke, R. Mecke und A. Lüttringhaus, Z. Naturforsch., Teil B 10, 367 (1955).
- 15 H. W. Thompson und R. B. Temple, J. Chem. Soc. 1948, 1422.