

SYNTHESE UND VIRUSTATISCHE WIRKSAMKEIT VON N'-SUBSTITUIERTEN
N-[ADAMANTYL-(2)]-THIOHARNSTOFFEN

Alfred Kreutzberger und Hans-Helmut Schröders

Institut für pharmazeutische Chemie der


Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Received in Germany 27 December 1972; received in UK for publication 19 January 1973)

Basierend auf der Konzeption, daß es möglich sein sollte, die virushemmenden Eigenschaften ^{1,2} des 1-Amino-adamantans durch Einführung zusätzlicher, zur Wasserstoffbrückenbildung befähigter funktioneller Gruppen günstig zu beeinflussen, sind selektiv verschiedene Reihen von N-[Adamantyl-(1)]-thioharnstoffen und N-[Adamantyl-(1)]-carbonsäureamiden dargestellt worden ³⁻⁵, unter denen Vertreter mit auffallendem virustatischem Effekt aufgefunden wurden. Im Hinblick auf die Antiviruse Wirkung des 2-Amino-adamantans ^{6,7} (1) war es naheliegend, auch diesen Strukturtyp für Vergleichsstudien in unsere Untersuchungen einzubeziehen.

Das erste die Darstellung N'-substituierter N-[Adamantyl-(2)]-thioharnstoffe (3) beinhaltende Synthesziel hat sich durch Umsetzung von 1 mit Isothiocyanaten (2) in glatter Reaktion realisieren lassen. Die Struktur der erhaltenen Verbindungen (3a - 3d) wird durch das spektroskopische Verhalten gestützt. So treten neben den Banden der CH-Valenzschwingungen des Adamantangerüsts (2900, 2850, 1450 und 1350 cm⁻¹) als besonders charakteristisch die der freien und assoziierten NH-Valenzschwingungen und der C=S-Valenzschwingung ⁸, ferner die Thioamidbande II, auf.



Ver- bin- dung	R	Aus- beute (%)	Schmp. (°C)	IR-Banden (cm ⁻¹)		ν _{C=S}
				frei	ν _{NH} ass. Thio- amid II	
<u>3a</u>		60	126 - 127	3300	3200 3080	1540 1220
<u>3b</u>	CH ₂ -CH=CH ₂	27	92 - 93	3320	3240 3080	1540 1235
<u>3c</u>	C ₆ H ₅	47	173 - 174	3400	3200	1540 1240
<u>3d</u>	CH ₂ -C ₆ H ₅	39	154 - 155	3300	3240 3080	1540 1215

Bei der in Gewebekultur durchgeführten Prüfung auf virustatische Wirksamkeit wurden die Verbindungen in einer Verdünnung von 1 : 10⁶ zwei Std. nach Infektion dem System zugegeben. Dabei ergab 3d gegen Herpes-Virus einen Hemmwert von 40 - 50 %, gegen Vaccinia-Virus einen solchen von 20 - 25 %. Ebenfalls zeichnete sich 3c sowohl gegen Vaccinia-Virus als auch gegen Newcastle Disease-Virus durch einen bei 20 - 25 % liegenden Hemmwert aus.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt / Main, danken wir für die großzügige Förderung der vorliegenden Arbeit durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Literatur

1. C.E. Hoffmann, R.F. Haff und E.M. Neumayer, *Federat. Proc.* **23**, 387 (1964).
2. W.L. Davies, R.R. Grunert, R.F. Haff, J.W. McGahen, E.M. Neumayer, M. Paulshock, C.J. Watts, T.R. Wood, E.C. Hermann und C.E. Hoffmann, *Science* **144**, 862 (1964).
3. A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Letters* (London) **1970**, 4523.
4. A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Tetrahedron Letters* (London) **1972**, 1253.
5. A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arch. Pharmaz.* (im Druck).
6. G.W. Smith, *Amer. Pat.* 3257456 (1964); C.A. **65**, 13576 (1966).
7. W.T. Goedemans und A. Peters, *Int. Congr. Chemother., Proc.*, 5th, **2**, 1 (1967).
8. R. Mecke jr. und R. Mecke sen., *Chem. Ber.* **89**, 343 (1956).