

1-AMINO-ADAMANTAN ALS NUCLEOPHILE SUBSTITUTIONS-, ADDITIONS- UND RINGSPALTUNGSKOMPONENTE

ANTIVIRALE WIRKSTOFFE—VII¹

A. KREUTZBERGER* und H.-H. SCHRÖDERS

Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Germany

(Received in Germany 2 June 1975; Received in the UK for publication 1 December 1975)

Zusammenfassung—Die durch nucleophilen Angriff des 1-Amino-adamantans (2) auf s-Triazin (1) erfolgende Ringspaltung von 1 führt zur Bildung des N,N'-Bis-[adamantyl-(1)]-formamidins (5). Als Substitutionskomponente bildet 2 bei der Einwirkung auf β -[Furyl-(2)]-acrylsäure-chlorid (6) das β -[Furyl-(2)]-acrylsäure-[adamantyl-(1)]-amid (8), das auffallende antivirale Wirksamkeit zeigt.

Abstract—The ring cleavage occurring under the nucleophilic attack of 1-aminoadamantane (2) on s-triazine (1) leads to the formation of N,N'-bis-[1-adamantyl]-formamidine (5). 2 forms β -[2-furyl]-acrylic acid-[1-adamantyl]-amide (8) upon interacting with β -[2-furyl]-acrylic acid chloride (6). 8 exhibits remarkable antiviral activity.

Als nucleophiler Reaktionspartner ist 1-Amino-adamantan (2) zu Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden herangezogen worden, aus denen antiviral wirksame N-[Adamantyl-(1)]-carbonsäureamide resultiert haben.^{2,3} Die Befähigung des 1-Amino-adamantans (2) zur nucleophilen Addition hat einerseits zu Azomethinen,⁴ andererseits mit Isothiocyanaten zu N-[Adamantyl-(1)]-thioharnstoffen, unter denen sich ebenfalls Vertreter mit auffallenden virustatischen Eigenschaften finden,^{1,5} geführt.

Im Hinblick auf die Fähigkeit bestimmter Amine, nucleophil ringspaltend auf s-Triazin (1) einzuwirken und hierbei zu Endprodukten mit diuretischer,⁶ analgetischer⁷ und potentiell tuberkulostatischer⁸ Wirksamkeit zu führen, ist auch die Reaktion des 1-Amino-adamantans (2) mit 1 untersucht worden. Dabei entstand N,N'-Bis-[adamantyl-(1)]-formamidin (5).

Die Bildung von 5 ist das Ergebnis eines nucleophilen Angriffs der Aminogruppe von 2 auf ein positiviertes C-Atom von 1 unter Bildung des Intermediärproduktes 3. Infolge des Vorliegens dreier gleicher Partialstrukturen in 1 kann sich dieser Vorgang noch zweimal wiederholen. Unter Spaltung des s-Triazinringes bildet sich das Aminomethinylierungsprodukt 4, das sich im Finalschrift durch Umsetzung mit unveränderter Ausgangskomponente 2 durch Bildung von 5 bei simultaner Eliminierung von Ammoniak stabilisiert. Der Strukturbeweis für 5 folgt

aus der Identität dieser Verbindung mit einer durch Umsetzung von 2 mit Orthoameisensäure-triäthylester erhaltenen Substanzprobe.

Bei der Untersuchung der N-[Adamantyl-(1)]-carbonsäure-amide erwies sich die Aralkengruppierung als wesentlich für die Entfaltung antiviraler Wirksamkeit.³ So vermag das Zimtsäure-[adamantyl-(1)]-amid Hemmeffekte gegen Newcastle Disease-, Herpes- und Vaccinia-Virus auszulösen.

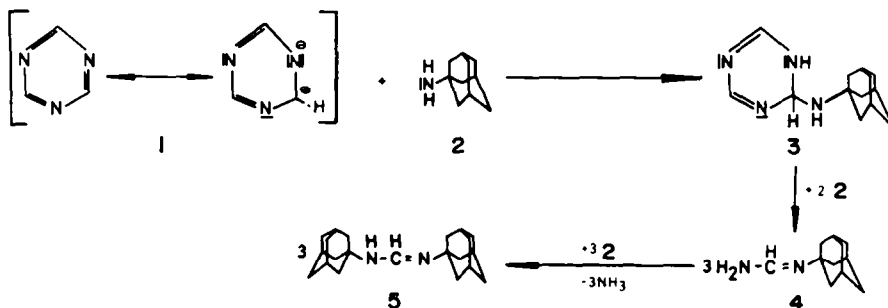
In diesem Zusammenhang haben wir nunmehr β -[Furyl-(2)] acrylsäure-[adamantyl-(1)]-amid (8) dargestellt.

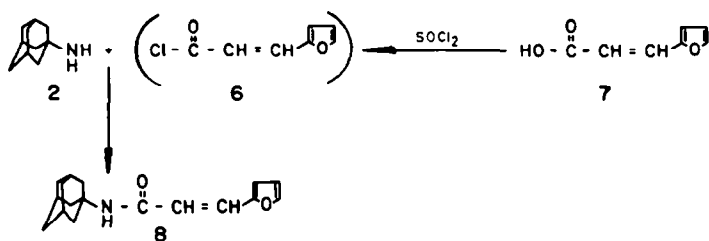
8 zeigte auffallende virustatische Wirksamkeit. Innerhalb von zwei h konnte bei einer Dosierung von 2 γ /ml im Plättchentest die Infektionsrate einer Herpes-Virus-Infektion auf 19% gesenkt werden. Ebenfalls als wirksam erwies sich 8 gegen eine durch Vaccinia-Virus hervorgerufene Infektion. Bei einer Behandlungszeit von drei h und einer Dosierung von 2 γ /ml konnte die Infektionsrate auf 40% herabgesetzt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmp.: Linström-Messingblock (nicht knorr.); IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457, in KBr.

N,N'-Bis-[adamantyl-(1)]-formamidin (5). (a) Aus s-Triazin (1); 10.0 g (0.053 Mol) 1-Amino-adamantan-hydrochlorid (2) und 4.3 g (0.053 Mol) s-Triazin (1) wurden bei Raumtemperatur





in 100 ml abs. Pyridin gelöst. Die erhaltene blassgelbe Lösung wurde 1 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, wobei Ammoniakentwicklung beobachtet wurde. Aus der auf Zimmertemperatur abgekühlten Lösung schieden sich im Laufe mehrerer Tage kleine, gelblichweiße Kristalle ab. Das Kristallisat wurde scharf abgesaugt (Filtrat A), auf einer Tonplatte getrocknet und aus Nitrobenzol umkristallisiert. Die isolierten farblosen Kristalle des 5-Hydrochlorids schmolzen nicht bis 380°. Ausbeute: 2.0 g (11% d.Th.). (C₂₁H₃₂N₂·HCl (348.9) Ber. C, 72.28; H, 9.53; N, 8.03; Cl, 10.16. Gef. C, 72.24; H, 9.76; N, 8.29; Cl, 10.25%).

Zur Darstellung der freien Base des N,N'-Bis-[Adamantyl-(1)]-formamidins (5) wurden 1.74 g (0.005 Mol) 5-Hydrochlorid in 400 ml Wasser heiss gelöst und mit 10 ml 2 n Natronlauge versetzt. Die Lösung wurde 1 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, die ausgeschiedenen weissen Kristalle abfiltriert und im Exsiccator *i. Vak.* getrocknet. Sie schmolzen nach der Umkristallisation aus Äthanol/Wasser bei 348°–350°. Ausbeute: 0.8 g (51% d.Th.). (C₂₁H₃₂N₂ (312.5) Ber. C, 80.71; H, 10.32; N, 8.97; Gef. C, 80.50; H, 10.33; N, 8.86%). IR (KBr): 3400–3300 (NH-Valenz); 2930, 2900, 2850, 1450, 1350 (CH-Valenz des Adamantangerüsts); 1655 cm⁻¹ (C = N-Valenz).

(b) Aus Orthoameisensäure-triäthylester. 15.0 g (0.1 Mol) 1-Amino-adamantan (2) wurden durch Erhitzen in 50 ml Orthoameisensäure-triäthylester gelöst und die Lösung 15 h unter Rückfluss gehalten. Hierbei nahm die Lösung eine intensive gelbe Farbe an. Nach dem Filtrieren und Abkühlen auf Raumtemperatur schieden sich aus der Reaktionslösung kleine weisse Kristalle ab, die nach der Umkristallisation aus Äthanol/Wasser und Trocknung *i. Vak.* einen Schmp. von 348°–350° zeigten und sich mit einer aus s-Triazin (1) erhaltenen Probe als identisch erwiesen. Ausbeute: 8.0 g (25.6% d.Th.).

Essigsäure-[adamantyl-(1)]-amid. Nach dem Einengen der bei der Darstellung von 5 angefallenen Mutterlauge *i. Vak.* wurde eine gelblichweiße Substanz erhalten, die zu ihrer Identifizierung 2 h mit 20 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin zum Sieden erhitzt wurde. Die klare Lösung wurde anschließend *i. Vak.* eingedampft, der bräunliche Rückstand mit Wasser digeriert und nach Trocknung aus Petroläther (100°–140°) umkristallisiert. Weitere Reinigung des gelblichweissen, feinen Kristallisats erfolgte durch Vakuumsublimation. Schmp. 147°–148°. Die Verbindung erwies sich als identisch mit einer nach anderem Verfahren⁹ hergestellten Substanzprobe. (C₂₁H₁₉NO(193.2) Ber. C, 74.57; H, 9.91; N, 7.25;

Gef. C, 74.60; H, 9.92; N, 7.27%. Gef. Mol.-Gew. 193 (massenspektroskopisch).

β-[Furyl-(2)]-acrylsäure-[adamantyl-(1)]-amid (8). 5.1 g (0.037 Mol β-[Furyl-(2)]-acrylsäure (7) wurden mittels 10 ml Thionylchlorids durch 2.5 h. Erhitzen unter Rückfluss in 55 ml absol. Benzol in 6 überführt. Nach dem Abdestillieren von 10 ml dieser Lösung wurde die restliche das Säurechlorid 6 enthaltende Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einer Suspension von 6.9 g (0.037 Mol) 1-Amino-adamantanhydrochlorid (2) in 500 ml verd. Natronlauge durch 1.5 h. Rühren unter Eiskühlung zur Reaktion gebracht. Die abgeschiedene gelbliche Substanz wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach der Umkristallisation aus Äthanol/Wasser unter Zusatz von Kohle lieferten die zitronengelben Kristalle nach der Trocknung *i. Vak.* einen Schmp. von 187°–188°. Ausbeute: 7.0 g (69.7% d.Th.). (C₂₁H₂₇NO₂ (271.4) Ber. C, 75.24; H, 7.80; N, 5.16; Gef. C, 75.18; H, 7.76; N, 5.13%). IR (KBr): 3300 (NH-Valenz); 2910, 2860, 1455, 1360 (CH-Valenz des Adamantangerüsts); 1660 (Amidbande I); 1550 (Amidbande II); 3080 (CH = CH-Valenz); 1620 (C = C-Valenz); 750 cm⁻¹ (nichtplanare CH-Deformationsschwingung).

Danksagung—Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

LITERATUR

- ¹VI. Mitteilung: A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arch. Pharmaz.* **308**, 748 (1975).
- ²A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Ibid.* **307**, 766 (1974).
- ³A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arzneimittel-Forsch.* **25**, 333 (1975).
- ⁴H. Amâl, A. Gürsoy und A. Kreutzberger, *J. Fac. Pharm. Istanbul Univ.* **10**, 61 (1974).
- ⁵A. Kreutzberger und H.-H. Schröders, *Arch. Pharmaz.* **305**, 907 (1972).
- ⁶A. Kreutzberger, *Ibid.* **308**, 148 (1975).
- ⁷A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Tetrahedron* **31**, 93 (1975).
- ⁸A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, *Arch. Pharmaz.* **305**, 502 (1972).
- ⁹H. Stetter, M. Schwarz und A. Hirschhorn, *Chem. Ber.* **92**, 1629 (1959).