

4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-2-(2-pyridyl)-imidazol (4e)

2,6 g **3e**⁴⁾ wurden mit 1,7 g Cysteamin-HCl in 15 ml 48proz. HBr analog **4b** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 61 % d. Th.; Schmp. von **4e**·2 HBr 260° (Methanol/Äther); C₁₁H₁₄N₄S·2 HBr (396,1) Ber.: C 33,35 H 4,07 N 14,14; Gef.: C 33,82 H 4,09 N 14,12.

4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-2-(2-pyridyl)-imidazol (5e)

3,1 g **4e**·2 HBr wurden analog **5d** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 62 % d. Th.; Schmp.: 139° (Aceton/Äther); C₁₃H₁₇N₅S₂ (307,4) Ber.: C 50,78 H 5,57 N 22,78; Gef.: C 50,36 H 5,55 N 22,49.

4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-2-isopropyl-imidazol (4f)

2,8 g **3f**⁴⁾ wurden mit 2,3 g Cysteamin-HCl in 25 ml 48proz. HBr analog **4b** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 83 % d. Th.; Schmp. von **4f**·2 HBr 174° (Äthanol/Aceton); C₉H₁₇N₃S·2 HBr (361,1) Ber.: C 29,93 H 5,30 N 11,63; Gef.: C 30,29 H 5,51 N 11,65.

2-Isopropyl-4-[[2-(N'-methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazol (5f)

3,0 g **4f**·2 HBr wurden analog **5c** umgesetzt und aufgearbeitet. Der viskose Rückstand wurde in wenig Äthanol aufgenommen und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach mehreren Tagen kristallisierte **5f**. Ausb.: 18 % d. Th.; Schmp. 132° (Äthanol/Wasser); C₁₁H₂₀N₄S₂ (272,4) Ber.: C 48,50 H 7,40 N 20,56; Gef.: C 48,44 H 7,45 N 20,68.

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 617]

Michaela Pitea, Aurelia Marie, Valer Ariesan und Constantin Margineanu

Untersuchungen über einige p-substituierte Phenylsulfonamid-Derivate

Aus der Pharmazeutischen Fakultät Cluj (Rumänien), Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie und Lehrstuhl für Bakteriologie.
(Eingegangen am 7. Juli 1975).

Es wurden einige Sulfonamidderivate dargestellt und die Wirkung der strukturellen Abänderungen am N-4 bezüglich der antimikrobiellen Eigenschaften untersucht. Einige der gewonnenen Derivate zeichnen sich durch eine intensivere Wirkung auf gramnegative Keime, im Vergleich zu grampositiven aus.

Investigations on some p-Substituted Phenylsulfonamido-Derivatives

Some sulfonamide derivatives were prepared and the influence of structural modifications at N-4 upon their biological properties was examined. Some of the derivatives exhibited a significant activity on gram negative bacteria.

Als Fortsetzung unserer Untersuchungen von einigen Sulfonamidderivaten^{1,3)} stellten wir uns die Aufgabe zu ergründen inwiefern ihre biologischen Eigenschaften beeinflusst werden, wenn die Sulfonamid-Gruppierung unverändert bleibt und die Aminogruppe durch andere Funktionen ersetzt wird (I), oder verschiedene Substituenten am Amin-Stickstoff eingeführt werden (II). Es ist bekannt, daß nach der Entfernung der Aminogruppe die antibakteriellen Eigenschaften verschwinden und andere Eigenschaften erscheinen können.

Wie erhielten die folgenden Verbindungstypen I–IV:

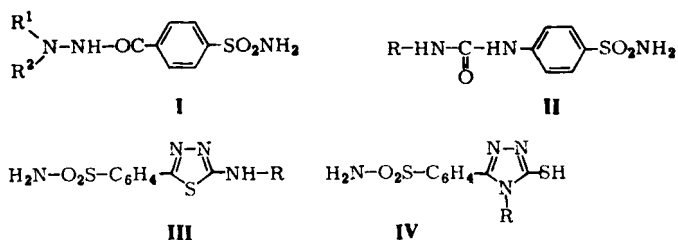


Tabelle 1: $\text{H}_2\text{N} \text{---} \text{O}_2\text{S} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CO} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}(=\text{S}) \text{---} \text{NH} \text{---} \text{R}$
IA

Lfd. Nr.	R	Schmp.	Formel Mol.-Gew.	N Ber.:	Gef.
1.	-C ₆ H ₅	228	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S ₂ O ₃ 350,39	15,98	15,68
2.	-C ₆ H ₄ -Br(p)	199	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ S ₂ O ₃ Br 429,31	13,05	12,90
3.	-C ₆ H ₄ -Cl(p)	204	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ S ₂ O ₃ Cl 384,86	14,55	14,25
4.	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	196	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ S ₂ O ₃ 364,44	15,37	15,45
5.	-C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ (p)	188	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ S ₂ O ₄ 394,47	14,20	14,40

- 1 M. Pitea, A. Marie, R. Cristea, M. Tamas und V. Ariesan, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 702 (1973).
- 2 V. Ariesan, Z. Cojocaru, M. Pitea, M. Moga und C. Margibeanu, Arch. Pharm. (Weinheim) 300, 139 (1967).
- 3 V. Ariesan, M. Pitea, Z. Cojocaru, M. Moga und C. Margineanu, Arch. Pharm. (Weinheim) 300, 135 (1967).

Es wurden die antibakteriellen und antiviralen Eigenschaften geprüft, um zu sehen, ob die Einführung der unterschiedlichen Gruppen zu neuen Eigenschaften führt.

Die Substanzen wurden nach dem Formelschema 1 hergestellt. Die synthetisierten Verbindungen sind in den Tabellen 1,2,3,4 und 5 mit ihren physikalisch-chemischen Konstanten verzeichnet.

Ihre Strukturen wurden auch spektrofotometrisch (IR) bewiesen.

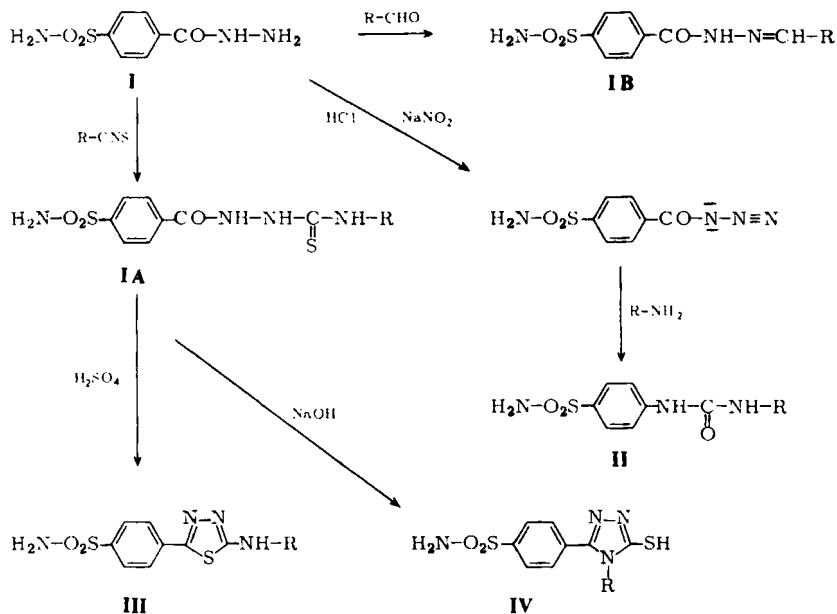
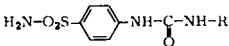


Tabelle 2: **IB**

Lfd. Nr.	R	Schmp.	Formel Mol.-Gew.	Ber.: N	Gef.:
1.	-C ₆ H ₅	307–310 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ S 303,27	13,85	13,70
2.	-C ₆ H ₄ -OH(o)	258–260	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S 319,27	13,15	13,22
3.	-CH ₃	231–233	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ S 241,20	18,25	18,10

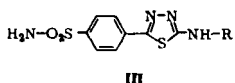
Fortsetzung von Tab. 2

Lfd. Nr.	R	Schmp.	Formel Mol.-Gew.	Ber.:	N	Gef.:
4.	-C ₆ H ₄ -Cl(p)	310–313 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₂ N ₃ O ₃ Cl 337,72	12,44		12,50
5.	-C ₆ H ₄ -NH-COCH ₃ (p)	325–327	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ S 360,32	15,54		15,65
6.	-C ₆ H ₄ -NO ₂ (p)	303–306 (Zers.)	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₅ S 350,29	15,98		16,02
7.		257–259	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₅ S 349,30	12,03		12,20

Tabelle 3: 
II

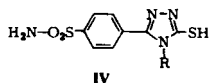
Lfd. Nr.	R	Schmp.	Formel Mol.-Gew.	Ber.:	N	Gef.:
1.	-C ₆ H ₅	230–231	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S 291,33	14,12		13,87
2.	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	235	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S 305,36	13,76		13,30
3.	-C ₆ H ₄ -SO ₂ NH ₂ (p)	312	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₅ S ₂ 370,41	15,12		15,24
4.	-C ₆ H ₄ SO ₂ NHCOCH ₃	241	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₆ S ₂ 412,45	13,58		13,08
5.	C ₆ H ₄ SO ₂ NH- 	304	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃ S ₃ 421,52	15,44		15,25
6.	C ₆ H ₄ SO ₂ NH- 	268	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₆ S ₂ 478,50	17,56		17,23

Tabelle 4:



Lfd. Nr.	R	Schmp.	Formel Mol.-Gew.	Ber.:	N	Gef.:
1.	-C ₆ H ₅	285–287	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ S ₂ O ₂ 332,40	16,85		16,91
2.	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	288	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S ₂ O ₂ 346,43	16,17		16,50
3.	-C ₆ H ₄ -Br(p)	272	C ₁₄ H ₁₁ N ₄ S ₂ O ₂ Br 411,30	13,62		13,30
4.	-C ₆ H ₄ -Cl(p)	314–316	C ₁₄ H ₁₁ N ₄ S ₂ O ₂ Cl 366,85	15,27		15,30

Tabelle 5:



Lfd. Nr.	R	Schmp.	Formel Mol.-Gew.	Ber.:	N	Gef.:
1.	-C ₆ H ₅ ^(*)	278–280	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ S ₂ O ₂ 332,40	16,85		16,99
2.	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	268	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S ₂ O ₂ 346,43	16,17		16,51
3.	-C ₆ H ₄ -Br(p)	251	C ₁₄ H ₁₁ N ₄ S ₂ O ₂ Br 411,30	13,62		13,30
4.	-C ₆ H ₄ -Cl(p) ^(*)	255	C ₁₄ H ₁₁ N ₄ S ₂ O ₂ Cl 366,85	15,27		15,55

* M.Y. Mhasalkar, M.H. Shah, S.T. Nikam, K.G. Anantanarayanan und C.V. Deliwala, J. Med. Chem. 14, 260 (1971)

Beschreibung der Versuche

Acylthiosemicarbazid-Derivate (I A)

0,01 Mol Hydrazid I werden in 30 ml Äthanol gelöst und mit 0,1 Mol Isothiocyanat auf dem Wasserbad gekocht. Das ausgeschiedene Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert.

Hydrazid-hydrazon-Derivate (I B)

0,01 Mol Hydrazid I gelöst in 25 ml Äthanol wird mit 0,011 Mol Aldehyd 1 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Das Hydrazid-hydrazon wird aus absol. Alkohol umkristallisiert.

Sulfamidoharnstoff-Derivate (II)

0,01 Mol Azid werden mit 0,01 Mol primärem Amin in Toluol 2–10 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen fällt das Harnstoffderivat aus. Man kristallisiert es aus wässrigem Dimethylformamid um.

2-(p-Sulfamoylbenzol)-4-aryl-5-amino-1,3,4-thiadiazol-Derivate (III)

0,01 Mol Acylthiosemicarbazid I A werden mit 10 ml konz. Schwefelsäure eine Std. bei Raumtemp. stehen gelassen. Es wird auf Eis geschüttet. Das Thiadiazolderivat wird aus wässrigem Dimethylformamid umkristallisiert.

3-(p-Sulfamoyl-benzol)-4-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazol-Derivate (IV)

0,01 Mol Acylthiosemicarbazid I A wird in 2 N NaOH gelöst und 1 Std. gekocht, Nach Abkühlen wird mit konz. Salzsäure versetzt. Es wird aus Äthanol bzw. Dimethylformamid umkristallisiert.

Antibakterielle Wirkung

Die synthetisierten Substanzen wurden bezüglich ihrer protektiven Wirkung an Mäusen, infiziert mit grampositiven Bakterienstämmen (4 Stämme von *Staphylococcus aureus*), gramnegativen (2 Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*, 1 Stamm von *Klebsiella pneumoniae*, 1 Stamm von *Salmonella typhi* murium) und dem Grippevirus vom Stamm PR 8, getestet.

Vergleichspräparate: Sulfacetamid und Sulfathiazol.

Von den synthetisierten Substanzen zeigten eine antimikrobielle Wirkung, die sich als intensiver gegen gramnegative Keime als gegen grampositive erwies, folgende Derivate: I B, 2; IV, 1; II, 1; III, 1.

Die biologischen Daten werden das Objekt einer Mitteilung mit bakteriologischem Profil bilden.

Die Tatsache, daß die von uns studierten Derivate, obwohl sie nicht die klassische Struktur der Sulfonamide besitzen, antimikrobielle Eigenschaften zeigen, berechtigt uns anzunehmen, daß sie durch einen „non PABA“-Mechanismus wirken.