

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 744–750 (1981)

Heterocyclen, 53. Mitt.

Synthese und antibakterielle Wirkung von 2-Aryl-4-R-5-glyoxyloyl-thiazolen

Ioan Simiti*, Ana Muresan und Mioara Coman

Laboratorium für Organische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät Cluj-Napoca, Str. Victor Babes 41, 3400 Cluj-Napoca, Rumänien
Eingegangen am 17. November 1980

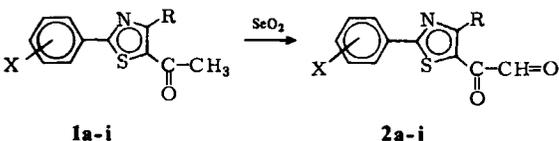
Es wird die Darstellung von 2-Aryl-4-R-5-glyoxyloyl-thiazolen durch Oxydation der entsprechenden 5-Acetyl-thiazole, ihre chemische Charakterisierung und ihre antimikrobielle Wirkung beschrieben.

Heterocycles, LIII: Syntheses and Antibacterial Activity of 2-Aryl-4-R-5-glyoxyloylthiazoles

The syntheses of some 2-aryl-4R-5-glyoxyloylthiazoles by oxidation of 5-acetylthiazoles as well as the chemical characterization and the antimicrobial activities of these substances are described.

In den letzten Jahren wuchs das Interesse für α -Dicarbonylverbindungen wie Glyoxal, da zahlreiche Verbindungen dieser Klasse antimikrobielle¹⁾ und antivirale Wirkung zeigen^{2,3)}. Diese Tatsache veranlaßte uns, 2-Aryl-4-R-5-glyoxyloyl-thiazole zu synthetisieren.

Nachdem die Oxidation von α -methylierten Ketonen mit Selendioxyd eine viel verwendete Methode der Darstellung von Glyoxalen ist^{4,5)}, oxidierten wir eine Reihe von 2-Aryl-4-R-5-acetyl-thiazolen^{6,7)} in Essigsäure mit Selendioxyd zu den 2-Aryl-4-R-5-glyoxyloyl-thiazolen **2a–2i**.

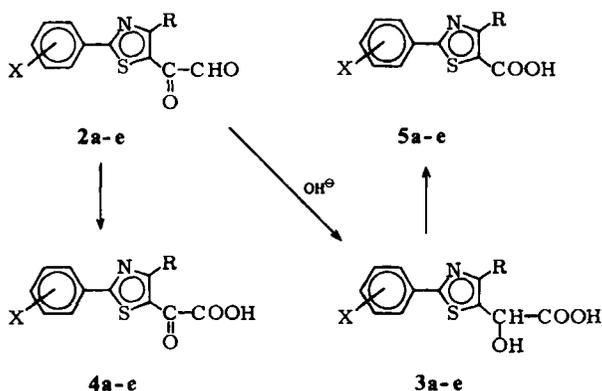


	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl
X	H	CH ₃ (m)	CH ₃ (p)	Br(p)	OEt(p)	H	CH ₃ (m)	CH ₃ (p)	Br(p)

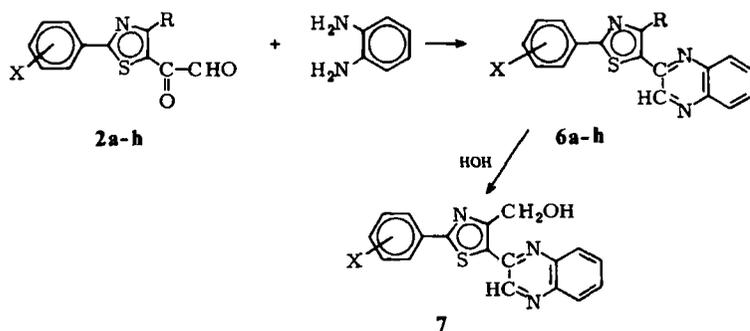
Zur Charakterisierung dieser Verbindungen wurden verschiedene spezifische Reaktionen durchgeführt und die IR und Massenspektren aufgenommen.

Im alkalischen Medium bilden einige der von uns dargestellten 2-Aryl-4-R-5-glyoxyloyl-thiazole in Abhängigkeit vom Substituenten R durch intramolekulare Cannizzaro-Reaktion die Hydroxysäuren **3a–3e**. Der Versuch, diese Säuren mit Kaliumdichromat zu Ketosäuren zu oxidieren, führte durch oxidativen Abbau zu den entsprechenden 5-Carboxy-thiazolen **5a–5e**.

Die Ketosäuren **4a–4e** wurden durch Oxidation der Glyoxyloyl-thiazole **2a–2e** mit Kaliumpermanganat in alkalischem Medium bei Raumtemperatur dargestellt. 2-Phenyl-4-chlormethyl-5-glyoxyloyl-thiazol (**2f**) erleidet unter den gleichen Bedingungen einen oxidativen Abbau, und bildet das entsprechende 5-Carboxy-thiazolderivat **5f**, eine Verbindung, die wir auch auf andere Weise darstellten⁹⁾.

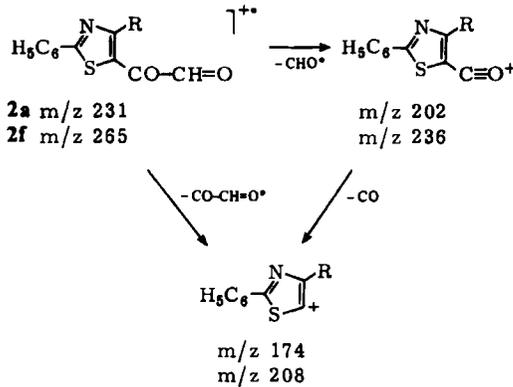


Die 2-Aryl-4-R-5-glyoxyloyl-thiazole **2a–2i** sind schwer zu reinigen, sie bilden aber durch Kondensation mit *o*-Phenyldiamin die entsprechenden, ziemlich reinen Chinoxaline **6a–6h**, so daß diese Reaktion sowohl zur Charakterisierung von **2a–2i**, als auch zur Darstellung von neuen Verbindungen mit potentieller, antimikrobieller Wirkung herangezogen werden kann.



2-Phenyl-4-chlormethyl-5-chinoxalin-2-yl-thiazol wurde zwecks Steigerung der Löslichkeit und eventuell auch der antibakteriellen Wirkung zu dem entsprechenden 4-Hydroxy-methylderivat **7** hydrolysiert.

Die Massenspektren von **2a** und **2f** bestätigen die Struktur dieser Verbindungen. Zum Unterschied von anderen Thiazolderivaten, bei denen der Molekularpeak hohe Intensität besitzt, treten in diesem Fall geringe Intensitäten (6 % bei **2a** und 2 % bei **2f**) auf. Diese sind durch die vom Glyoxyloyl-Rest verliehene hohe Labilität erklärbar:



Die funktionelle Gruppe besitzt hohe Fragmentierungstendenzen, die durch die sukzessive Eliminierung der Formylgruppe, gefolgt von Kohlenoxideliminierung, bewiesen wird.

Zur Bestimmung der antibakteriellen Wirkung einiger der von uns synthetisierten Verbindungen wurden mikrobiologische Versuche an 6 Testmikroorganismen durchgeführt.

Der bakteriostatische Effekt wurde diffusiometrisch bestimmt und durch den Durchmesser der Inhibitionszone in mm ausgedrückt.

Die experimentellen Resultate sind in Tab. 1 angeführt.

Experimenteller Teil

2-Phenyl-4-methyl-5-glyoxyloyl-thiazol (**2a**)

0,17 g (0,01 mol) **1a** werden in 20 ml Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 4 g (0,035 mol) Selendioxid in 8 ml Wasser 2 h unter Rückfluß gekocht. Die heiße Lösung wird mit Tierkohle versetzt, abgesaugt, abgekühlt und **2a** mit Wasser ausgefällt. Schmp. 103–105° (50proz. Essigsäure).

Mol.-Masse 231 (ms). IR (KBr): 1645 cm^{-1} (CO).

So wie in anderen Fällen^{4,5} wurden auch hier Hydrate erhalten. **2b–2i** wurden auf gleiche Weise dargestellt.

2-Phenyl-4-methyl-thiazol-5-yl-glykolsäure (**3a**)

0,46 g (2 mmol) **2a** werden 3 h mit 10 ml 40proz. KOH gerührt, 24 h bei Raumtemp. stehen gelassen, mit 10 ml Wasser verdünnt, abgesaugt und mit HCl angesäuert. Schmp. 160–161° (50proz. Ethanol).

Mol.-Masse 249 (ms) IR (KBr): 1655 (CO), 3400 cm^{-1} (OH).

3b–3e wurden auf gleiche Weise erhalten.

Tab. 1: Testung der antibakteriellen Wirkung

Verbindung	S.a.	E.c.	P.a.	B.s.	M.p.	S.f.
2a	10	—	16	18	10	10
2b	—	—	—	10	—	—
2c	—	—	14	14	—	—
2d	—	—	12	14	—	—
2e	—	—	16	—	—	—
2f	16	—	12	12	16	—
2g	—	—	—	—	—	—
2h	—	—	20	—	—	—
2i	—	—	16	—	—	—
6f	—	—	—	—	—	—
6g	—	—	8	—	—	—
6h	—	20	20	—	—	—
7	—	—	18	—	—	—

S.a. = Staphylococcus aureus; E.c. = Escherichia coli;

P.a. = Pseudomonas aeruginosa; B.s. = Bacillus subtilis;

M.p. = Mycobacterium phleyi; S.f. = Streptococcus faecalis.

Tab. 2: Verbindungen 2

Verbindung	Schmp. ^o (50 % Essigsäure)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
2a	103–105	C ₁₂ H ₉ NO ₂ S (231,27)	6,1	5,9
2b	108–110	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ S (245,30)	5,7	5,8
2c	128–130	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ S (245,20)	5,7	5,5
2d	158–160	C ₁₂ H ₈ BrNO ₂ S (310,10)	4,5	4,3
2e	135–138	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ S (275,32)	5,1	4,7
2f	88–90	C ₁₂ H ₈ ClNO ₂ S (251,7)	5,3	5,2
2g	70–72	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₂ S (279,75)	5,0	5,3
2h	120–122	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₂ S (279,75)	5,0	5,3
2i	80–82	C ₁₂ H ₇ BrClNO ₂ S (344,6)	4,1	4,5

Tab. 3: Verbindungen 3

Verbindung	Schmp. ^o (50 % Ethanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
3a	160–161	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ S (249,30)	5,5	5,3
3b	168–170	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S (263,31)	5,7	5,4
3c	163–165	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S (263,31)	5,7	5,6
3d	160–162	C ₁₂ H ₁₀ BrNO ₃ S (328,18)	4,3	4,2
3e	168–170	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ S (293,34)	4,8	4,4

2-Phenyl-4-methyl-thiazol-5-yl-glyoxylsäure (4a)

0,23 g (1 mmol) **2a** werden in 10 ml 10proz. NaOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 30 ml 2,5proz. KMnO₄-Lösung versetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch zur Beseitigung des KMnO₄-Überschusses mit Ethanol versetzt und abgesaugt. Der Niederschlag wird mit warmem Wasser gewaschen und das Filtrat mit HCl angesäuert. Die ausfallende Verbindung **4a** wird aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 165–168°. Mol.-Masse 247 (ms). IR (KBr): 1655, 1695 cm⁻¹ (CO).

Die Verbindungen **4b–4e** wurden auf analoge Weise dargestellt.

Tab. 4: Verbindungen 4

Verbindung	Schmp. ^o (Ethanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
4a	165–168	C ₁₂ H ₉ NO ₃ S (247,27)	5,7	5,3
4b	183–185	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ S (261,30)	5,4	5,2
4c	175–178	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ S (261,30)	5,4	5,4
4d	192–194	C ₁₂ H ₈ BrNO ₃ S (326,17)	4,3	4,1
4e	165–167	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ S (291,13)	4,8	5,2

2-Phenyl-4-methyl-thiazol-5-yl-carbonsäure (5a)

0,25 g (0,01 mol) **3a** werden in 3 ml Eisessig gelöst und am Wasserbad 1 h mit einer Lösung von 0,29 g (1 mmol) $K_2Cr_2O_7$ in 5 ml Eisessig erhitzt, auf Wasser gegossen und aus Ethanol (50 %) umkristallisiert. Schmp. 214°.

5b–5e wurden in gleicher Weise synthetisiert.

Tab. 5: Verbindungen 5

Verbindung	Schmp.° (50 % Ethanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
5a	214 ⁸⁾	$C_{11}H_9NO_2S$ (219,14)	6,4	6,0
5b	193–195	$C_{12}H_{11}NO_2S$ (233,29)	6,0	6,0
5c	254–255 ⁹⁾	$C_{12}H_{11}NO_2S$ (233,29)	6,0	6,1
5d	258–259 ⁹⁾	$C_{11}H_8BrNO_2S$ (298,16)	4,7	4,5
5e	248–250	$C_{13}H_{13}NCl_3S$ (263,31)	5,3	5,3

2-Phenyl-4-chlormethyl-thiazol-5-yl-carbonsäure (5f)

0,2 g (1 mmol) **2f** in 10 ml 10 proz. NaOH werden unter ständigem Rühren tropfenweise mit 30 ml 2,5 proz. $KMnO_4$ versetzt. Nach 30 min wird etwas Ethanol hinzugefügt, bis die Färbung verschwindet und MnO_2 ausfällt. Nach Absaugen wird **5f** mit HCl ausgefällt und aus 50proz. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 196–197°. $C_{11}H_8ClNO_2S$ (253,7) Ber. N 5,5 Gef. N 5,5.

2-Phenyl-4-methyl-5-chinoxalin-2-yl-thiazol (6a)

0,46 g (2 mmol) **2a** werden in 10 ml Ethanol bis zur völligen Lösung erwärmt, mit der warmen Lösung von 0,21 g (2 mmol) o-Phenylendiamin in 5 ml Ethanol versetzt, 5 min unter Rückfluß gekocht und warm filtriert. Beim Abkühlen fällt **6a** aus. Schmp. 178–180° (Ethanol).

6b–6h wurden auf gleiche Weise erhalten.

2-Phenyl-4-hydroxymethyl-5-chinoxalin-2-yl-thiazol (7)

0,3 g (1 mmol) **6f** werden mit 3 ml Ethanol und 300 ml Wasser versetzt und 10–12 h unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren und Abkühlen der Lösung fällt **7**, Schmp. 218–20° (verd. Ethanol) aus. $C_{18}H_{13}N_3OS$ (319,3), Ber. N 13,2 Gef. N 13,0.

Tab. 6: Verbindungen 6

Verbindung	Schmp. ^o (Ethanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)*	N	
			Ber.	Gef.
6a	178–180	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ S (303,39)	13,9	13,5
6b	174–176	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ S (317,41)	13,2	13,2
6c	185–186	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ S (317,41)	13,2	13,2
6d	230–232	C ₁₈ H ₁₂ BrN ₃ S (382,28)	11,0	10,8
6e	170–172	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ OS (347,41)	12,1	12,4
6f	160–161	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ S (337,8)	12,4	12,4
6g	176–177	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ S (351,8)	11,9	12,0
6h	266–268	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ S (351,8)	11,9	12,1

Literatur

- 1 F.M. Ricciari, F. Gualtieri und B. Babudieri, *Farmaco Ed. Sci.* 20, 707 (1965).
- 2 G. Cavallini, I. Massorani und D. Nardi, *Farmaco Ed. Sci.* 15, 503 (1960).
- 3 R.B. Moffet, B.B. Tiffany, N. Aspergren und R.V. Henzelman, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1687 (1957).
- 4 F. Kipnis und J. Ornfelt, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2734 (1946).
- 5 S. Gronowitz, *Ark. Kemi* 11, 519 (1957).
- 6 I. Simiti, G. Hintz, H. Demian und A. Muresan, Fifth International Congress of Heterocyclic Chemistry, Abstr. 397, Ljubliana 1975.
- 7 I. Simiti, M. Coman und I. Schwartz, *Rev. Roum. Chim.* 18, 685 (1973).
- 8 K. Hubacher, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 259, 237 (1890).
- 9 Gy. Csavassy und Z. Gyorfı, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1195.