

Studien über antibakterielle Wirkstoffe, 5. Mitt.

Von

K. N. Dixit, S. D. Jolad und S. Rajagopal

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar, S. India

(Eingegangen am 18. Oktober 1962)

Die Synthese einer Anzahl von 4-(Phenylthio)-pyridin- bzw. -chinolin-N-oxyden, deren Phenylkern halogen- und alkyl-substituiert ist und die möglicherweise antibakterielle Eigenschaften besitzen, wird beschrieben.

Organische Schwefelverbindungen, deren Schwefelatom einerseits mit einem substituierten Phenylkern, andererseits mit einem Alkyl- oder Arylrest verknüpft ist, weisen eine beachtliche antibakterielle Aktivität auf¹. Die am häufigsten vorkommenden Substituenten des Phenylkerns sind die Hydroxylgruppe und die Halogene. Das Schwefelatom kann sich auch im oxydierten Zustand befinden.

In der Absicht, die antibakterielle Aktivität zu erhöhen und gleichzeitig die Toxizität zu vermindern, wurden in den vergangenen Jahren Versuche angestellt, den einen oder auch beide Phenylkerne durch heterocyclische Kerne, wie z. B. Pyridin, Chinolin oder Thiazol, zu ersetzen. So wurden zahlreiche Pyridinisostere des Diamino-diphenyl-sulfons (DADS), eines außerordentlich stark antibakteriellen Wirkstoffes, von

¹ G. E. Hilbert und T. B. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 1526 (1929); S. L. Bass und T. B. Johnson, l. c. **52**, 1146 (1930); F. Dunning, B. Dunning und D. E. Drake, l. c. **53**, 3468 (1931); C. M. Suter und H. L. Hansen, l. c. **54**, 4100 (1932); C. M. Suter und J. P. Mackenzie, l. c. **56**, 2470 (1934); G. Tassinari, Gazz. chim. ital. **17**, 90 (1887); **19**, 343 (1889); M. Gazdar und S. Smiles, J. Chem. Soc. [London] **97**, 2248 (1910); W. S. Gump und J. C. Vitucei, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 238 (1945); R. Pfleger, E. Schraufstatter, F. Gehringer und J. Sciuk, Z. Naturforsch. **4b**, 344 (1949); Z. Inone, M. Kojima und S. Kuwahara, Ijaku to Sibutsuka, **37**, 50 (1955); [Chem. Abstr. **52**, 2166 (1958)]; H. O. Huisman, J. H. Uhlenbroek und J. Meltzer, Rec. trav. chim. Pays-bas **77**, 103 (1958); R. B. March, R. C. Metcalf und L. L. Levallen, J. Econ. Entomol. **45**, 851 (1952); [Chem. Abstr. **47**, 9548 (1953)]; K. S. Nargund und Mitarb., J. Karnatak Univ. **1**, 64 (1956); **3**, 9, 17, 21, 25, 138 (1958); **4**, 43, 49, 56 (1959).

Roblin und Mitarb.² dargestellt. *Bambas*³ erweiterte die Arbeit, indem er an die Stelle des Phenylkerns Thiazolyl-, Chinolyl- und Thiadiazolylkerne einführte. Dabei erwiesen sich die Pyridin- und Thiazolanaloga als die wichtigsten, da sie weniger toxisch, aber ebenso aktiv wie DADS waren. Deshalb erschien es wünschenswert, eine Synthese der isosteren Sulfide und Sulfone auszuarbeiten, welche einen Phenylkern und einen heterocyclischen Ring, wie z. B. den Pyridin- oder Chinolinkern in Form ihrer N-Oxyde tragen. Es wurde außerdem versucht, Verbindungen mit halogensubstituiertem Phenylkern zu synthetisieren, da die antibakteriellen Eigenschaften von Verbindungen durch Halogensubstitution erhöht werden.

Es sei hier darauf hingewiesen, daß sich die Anwendung der N-Oxyde der basischen heterocyclischen (pyridyl- bzw. chinolyl-) Hälfte dieser Sulfide aus folgenden Gründen empfiehlt: Einer Anzahl wertvoller antibakterieller Wirkstoffe, die aus natürlichem Material isoliert wurden, ist die N-oxydische Struktur eigentümlich. So ist Iodinin, das stark wirksame antibakterielle Pigment aus *Chromobacterium iodinum*, ein Dihydroxyphenazin-N-oxyd⁴, während Aspergillsäure, die eine breitere antibakterielle Wirkung als Penicillin entfaltet, ein Hydroxypyrazin-N-oxyd ist⁵. Des weiteren ist bekannt, daß das aktive Prinzip aus *Pseudomonas pyocyanea* ein Derivat des 4-Hydroxychinolin-N-oxys ist⁶. Ähnliches gilt für die verschiedenen Chinolinderivate, welche von *Sakai* und Mitarb.⁷ dargestellt wurden und bei denen die N-Oxyde eine wesentlich höhere Aktivität aufweisen als die entsprechenden Desoxydverbindungen. Dies gilt gleichermaßen auch für das einfache 4-Nitro-pyridin und sein N-Oxyd⁸.

Das Strukturelement der N-Oxyd-Gruppierung in natürlich vorkommenden Antibiotika wie Aspergillsäure und Iodinin und in verschiedenen synthetischen Verbindungen mit beobachtetem hohem chemotherapeutischem Index erschien hinsichtlich der erstrebten Eigenschaften von entscheidender Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Synthese von Organoschwefelverbindungen, bei denen das Schwefelatom auf der einen Seite

² *R. O. Roblin Gr., J. H. Williams* und *G. W. Anderson*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **63**, 1930 (1941).

³ *L. L. Bambas*, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 668 (1945).

⁴ *H. Mc. Ilwain*, *Nature [London]* **148**, 628 (1941).

⁵ *E. C. White* und *J. H. Hill*, *J. Bacteriol.* **45**, 433 (1933) [*Chem. Abstr.* **37**, 5102 (1943)].

⁶ *J. W. Lightbown*, *J. Gen. Microbiol.* **11**, 4 (1954).

⁷ *S. Sakai, G. Sarto* und *A. Sato*, *J. Sci. Res. Inst. [Tokyo]* **51**, 15 (1957) [*Chem. Abstr.* **51**, 16940 (1957)].

⁸ *I. Arai* und *I. Nakayama*, *J. Pharm. Soc. Japan* **72**, 167 (1952) [*Chem. Abstr.* **46**, 8187 (1952)].

mit einem Pyridin- oder Chinolinkern (als N-Oxyd vorliegend) verbunden ist und auf der anderen Seite mit einem Phenylkern, der in 2- oder 3-Stellung ein Halogenatom und in 4- oder 5-Stellung eine Methylgruppe trägt. So wurde das 4-(2-Brom-5-methylphenylthio)-, das 4-(3-Brom-4-methylphenylthio)-, das 4-(3-Chlor-4-methylphenylthio)-pyridin-N-oxyd und -chinolin-N-oxyd synthetisiert. Diese Synthesen gelangen durch die Kondensation von 4-Chlorpyridin-N-oxyd⁹ bzw. 4-Chlorchinolin-N-oxyd⁹ mit 2-Brom-5-methyl-, 3-Brom-4-methyl- oder 3-Chlor-4-methylthiophenol in Gegenwart von 10proz. Alkali. Die Sulfide konnten durch 30proz. Wasserstoffsperoxyd in Eisessig bei 100°C in die entsprechenden Sulfone übergeführt werden. Soweit sie nicht in der Literatur beschrieben sind wurden die oben angeführten Thiophenole durch Anwendung bekannter Methoden, ausgehend von 2-Brom-5-methylanilin¹⁰, 3-Brom-4-methylanilin¹¹ bzw. 3-Chlor-4-methylanilin¹², dargestellt.

Die Ergebnisse der bakteriologischen Prüfung dieser neuen Sulfide und Sulfone sowie einiger verwandter Verbindungen werden in einer eigenen Arbeit mitgeteilt werden.

Unser Dank gilt Herrn Dr. V. D. Patil für förderliche Diskussion.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methode zur Darstellung von Thiophenolen

0,1 Mol eines in der gewünschten Art substituierten Anilins wurde in einer Mischung von 30 ml konz. Salzsäure und 30 ml Wasser gelöst. Das Gemisch wird gekühlt und bei 0—5°C durch eine Lösung von 7 g NaNO₂ in 25 ml Wasser diazotiert. 15 g Natriumacetat (wasserfrei) wurde zu der diazotierten Lösung hinzugefügt, um die freie Säure abzustumpfen.

Die erhaltene Lösung wird in kleinen Anteilen unter Rühren in eine Lösung von 30 g Kaliumäthylxanthogenat in 70 ml Wasser, die man auf 70°C hält, eingetragen. Ist alles hinzugefügt, steigert man die Temperatur auf 90°C und beläßt sie so für eine halbe Stunde. Das rote Öl, das sich am Boden absetzt, wird abgetrennt und die wäßr. Phase mit Äther extrahiert. Der Äther wird entfernt und das zurückbleibende Öl mit dem zuerst erhaltenen vereinigt. Dieses Öl wird mit möglichst wenig reinem Alkohol aufgenommen, so daß eben homogene Lösung erreicht wird. In diese alkohol. Lösung bringt man 15 g KOH und 2 g Glucose, worauf man die Mischung auf dem Wasserbad 8—10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann destilliert man das Lösungsmittel ab und säuert den Rückstand mit verd. H₂SO₄ an, um das Thiophenol freizusetzen. Die anfallende Lösung wird langsam mit 15

⁹ E. Ochiai, J. Org. Chem. **18**, 534 (1953).

¹⁰ W. A. Cook und K. H. Cook, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 1215 (1933).

¹¹ J. F. Burnett und M. M. Rauhut, J. Org. Chem. **21**, 936 (1956).

¹² F. Ullman, M. Rozenband, B. Mühlhauser und G. Grether, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 337 (1902).

bis 20 g Zinkstaub versetzt und das Gemisch 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen werden 100 ml Benzol hinzugefügt und nochmals 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wird die benzol. Schicht abgetrennt, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel verjagt. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert.

Die Thiophenole wurden durch ihre Blei- und Quecksilbersalze sowie durch ihre 2,4-Dinitriphenylthioäther charakterisiert. Die physikalischen Eigenschaften der Stamm-Thiophenole und ihrer Derivate sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Halogen-thiocresole

	2-Brom-5-methyl- thiophenol	3-Brom-4-methyl- thiophenol	3-Chlor-4-methyl- thiophenol
Aussehen	farbl. Öl	farbl. Öl	farbl. Öl
Sdp. ₁₂ (°C)	125	125	109
n_D^{25}	1,621	1,611	1,587
Formel	C ₇ H ₇ BrS	C ₇ H ₇ BrS	C ₇ H ₇ ClS
C ber./gef.	41,35/41,01	41,35/41,26	52,99/52,83
H ber./gef.	3,45/ 3,67	3,45/ 3,70	4,42/ 4,68
Pb-Salz (Schmp., °C)	gelbes Kristall- pulver (235)	gelbes Pulver (267)	orangefarbenes Pulver (265)
Hg-Salz (Schmp., °C)	farbl. Pulver (195)	farbl. Pulver (177)	farbl. Pulver (169)
2,4-Dinitrophenyl- thioäther (Schmp., °C)	gelbe Nadeln (120)	farbl. Plättchen (92)	hellgelbe Nadeln (120)

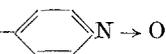
Allgemeine Methode zur Darstellung substituierter Phenyl-4-pyridyl-(und -4-chinolyd-)-sulfid-N-oxyde.

Eine Lösung von 0,012 Mol Thiophenol in 10—15 ml Alkohol wird mit 5 ml 10proz. NaOH geschüttelt und der sich ergebenden Lösung 1,55 g 4-Chlorpyridin- (bzw. 2,18 g 4-Chlorchinolin-)-N-oxyd, in 5 ml Alkohol gelöst, hinzugefügt. Das Gemisch wird 2—3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wurde angesäuert und durch Wasserdampfdestillation Alkohol und Ausgangsmaterial entfernt. Das rohe Sulfid, das im Rückstand verbleibt, wurde abfiltriert und aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert.

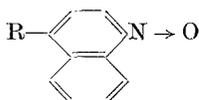
Allgemeine Methode zur Oxydation der Sulfid-N-oxyde zu den Sulfon-N-oxyden

0,5 g des entsprechenden Sulfides wurden unter Erwärmung in 5 ml Eisessig gelöst, die Lösung abgekühlt und 2 ml 30proz. H₂O₂ hinzugefügt. Das Gemisch wurde auf dem siedenden Wasserbad 2 Stdn. erhitzt, abgekühlt und in kaltes Wasser gegossen. Das rohe Sulfon, das sich abscheidet, wird abfiltriert und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

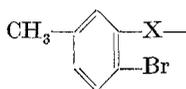
Die Eigenschaften und die analytischen Werte der verschiedenen neuen Sulfide und Sulfone sind in Tab. 2 und 3 zusammengestellt.

Tabelle 2. Pyridin-N-Oxyde,  \rightarrow O

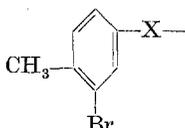
R	Aussehen	Schmp., °C	Formel	N	
				ber.	gef.
I A	farbl. Plättchen (aus EtOH)	120	$C_{12}H_{10}BrNOS$	4,73	4,51
I B	rotbr. Nadeln (aus MeOH)	175	$C_{12}H_{10}BrNO_3S$	4,27	4,07
II A	farbl. dicke Plättchen (aus verd. AcOH)	168	$C_{12}H_{10}BrNOS$	4,73	4,34
II B	farbl. seidige Nadeln (aus EtOH)	199	$C_{12}H_{10}BrNO_3S$	4,27	4,21
III A	farbl. dünne Plättchen (aus Benzol-PAe.)	151	$C_{12}H_{10}ClNOS$	5,57	4,97
III B	farbl. seidige Nadeln (aus verd. EtOH)	205	$C_{12}H_{10}ClNO_3S$	4,93	4,62

Tabelle 3. Chinolin-N-Oxyde,  \rightarrow O

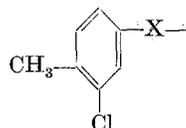
R	Aussehen	Schmp., °C	Formel	N	
				ber.	gef.
I A	kurze, gelbe glitzernde Nadeln (aus MeOH)	165	$C_{16}H_{14}BrNOS$	4,04	3,71
I B	gelbe glitzernde Nadeln (aus MeOH)	181	$C_{16}H_{14}BrNO_3S$	3,70	3,38
II A	farbl. dünne Nadeln (aus MeOH)	153	$C_{16}H_{14}BrNOS$	4,04	3,83
II B	gelbe dünne Nadeln (aus MeOH)	181	$C_{16}H_{14}BrNO_3S$	3,70	3,44
III A	farbl. dünne Nadeln (aus verd. AcOH)	165	$C_{16}H_{14}ClNOS$	4,64	4,19
III B	gelbe glitzernde Nadeln (aus MeOH)	159	$C_{16}H_{14}ClNO_3S$	4,19	3,92



I A: X = S
B: X = SO₂



II A: X = S
B: X = SO₂



III A: X = S
B: X = SO₂