

SYNTHESE UND AUSWERTUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT VON NEUEN
3,4-DISUBSTITUIERTEN 4-THIAZOLIN-2-ON-2-(α,α -DIPHENYL- α -HYDROXY
ACETHYL)HYDRAZON DERIVATEN

3,4-DİSÜBSTITÜE 4-TİYAZOLİN-2-ON-2(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİASETİL)HİDRAZON
TÜREVİ YENİ MADDELERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ESER İLHAN¹, NEDİME ERGENÇ¹, MUAMMER KİRAZ², GÜLTEN ÖTÜK³

¹Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Dept. Pharmaceutical Chemistry 34452 Istanbul,

²Faculty of Medicine, Dept. Microbiology 34390 Istanbul,

³Faculty of Pharmacy, Dept. Microbiology 34452 Istanbul,

TURKEY

Treatment of 1-(α,α -diphenyl- α -hydroxyacetyl)-4-substituted 3-thiosemicarbazides (1a-e), described in our previous studies, with appropriate ω -bromoacetophenones afforded 3,4-disubstituted 4-thiazolin-2-one-2-(α,α -diphenyl- α -hydroxyacetyl)hydrazones (2a-n).

Analytical and spectral data (IR, ¹H-NMR, EIMS) confirmed the expected structures. The synthesized compounds were subjected to a variety of tests for biological activity and screened for antibacterial, tuberculostatic and antifungal properties.

Daha önceki çalışmalarımızda sentezlemiş olduğumuz 1-(α,α -difenil- α -hidroksiasetil)-4-süstitue 3-tiyosemikarbazid yapısındaki maddeler (1a-e) değişik ω -bromoasetofenonlarla reaksiyona sokularak 3,4-disubstitue 4-tiyazolin-2-on-2-(α,α -difenil- α -hidroksiasetil)hidrazonlar (2a-n) elde edilmiştir.

Analitik ve spektral veriler (IR, ¹H-NMR, EIMS) önerilen yapıyı doğrulamaktadır. Sentezlenen maddeler biyolojik aktiviteleri yönünden de değişik incelemelere tabi tutulmuş, bu bağlamda antibakteriyel, tüberkülostatik ve antifungal etkileri araştırılmıştır.

Keywords: Thiazoline; Hydrazone; Synthesis; Antimicrobial; Antifungal; Tuberculostatic activity

Anahtar Kelimeler: Tiyazolin; Hidrazon; Sentez; Antimikrobiyal; Antifungal; Tüberkülostatik aktivite

Einführung

Der ThiazolidinGrundstruktur wird verschiedene biologische Aktivitäten zugeschrieben (1-4), sodaß es uns interessant vorkommt, Verbindungen dieser Klasse darzustellen. Da über die Synthese der Thiazolidinon-hydrazonen aus Thiosemicarbaziden (5) wenig gearbeitet ist, haben wir als Ausgangsmaterial die auch von uns dargestellten Verbindungen 1a-e gewählt (6).

Materials und Methode

Die Schmelzpunkte sind mit einem Büchi 530 Schmelzpunkt bestimmungsapparat bestimmt und sind unkorrigiert. Die Spektren wurden aufgenommen mit Perkin Elmer 577 [IR], Bruker AC

200 (200 MHz) [NMR] und VG Zab Spec (70eV) [EI-Mass]. Die Elementaranalysen wurden auf Carlo-Erba 1106 Analyser durchgeführt. Sie stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den berechneten Werten überein.

Synthesemethode für 3,4-Disubst.-4-thiazolin-2-on-2-(α,α -diphenyl- α -hydroxyacetyl)hydrazone (2a-n)

Eine lösung von 1a-e (0.05 mol) in 40 ml absolutem Ethanol wurde mit 0.2 mol wasserfreiem Natriumacetat versetzt und unter Zusatz equimolarer Menge der entsprechenden ω -Bromoacetophenonen 2h auf Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde ins Eiswasser gegossen und über Nacht stillgestellt. Nach Ausfiltrieren des Rohproduktes wird es aus Ethanol (%50) umkristallisiert.

2a: IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3221 (NH, OH), 1654 (C=O) 1578, 1562, 1485 (C=C, C=N).

2b: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3251 (NH, OH), 1659 (C=O)
1564, 1488, 1446 (C=C, C=N).

2c: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3204 (NH, OH), 1630 (C=O)
1558, 1489, 1445 (C=C, C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.49 (s, 3H, CH_3),
6.24 (s, 1H, CH), 6.67 (s, 1H, OH), 7.29-7.59 (m,
15H, Ph), 9.79 (s, 1H, NH).

2d: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3217 (NH, OH) 1635 (C=O),
1587, 1557, 1488, 1460, 1445, (C=C, C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.02-1.09 (tr., 3H,
 CH_3), 3.63-3.70 (tet., 2H, $-\text{CH}_2-$), 6.19 (s, 1H,
CH), 6.66 (s, 1H, OH), 7.27-7.51 (m, 15H, Ph),
9.84 (s, 1H, NH).

2e: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3228 (NH, OH), 1654 (C=O)
1580, 1563, 1488, 1458 (C=C, C=N).

2f: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3379 (NH, OH), 1663 (C=O)
1584, 1560, 1489, 1445 (C=C, C=N).

2g: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3243 (NH, OH), 1632 (C=O)
1585, 1555, 1489, 1465 (C=C, C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.60-0.67 (tr., 3H,
 CH_3), 1.47-1.58 (m., 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.59-3.66 (tr.,
2H, $-\text{NCH}_2-$), 6.19 (s, 1H, $-\text{CH}-$), 6.67 (s, 1H, OH),
7.29-7.47 (m, 15H, Ph), 9.82 (s, 1H, NH).

2h: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3238 (NH, OH), 1664 (C=O)
1583, 1557, 1489, 1465 (C=C, C=N).

2i: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3350 (NH, OH), 1666 (C=O)
1546, 1489, 1444, (C=C, C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.62-0.73 (tr., 3H,
 CH_3), 0.96-1.10 (m., 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.41-1.56 (m,
2H, $-\text{CH}_2-$), 3.63-3.70 (tr., 2H, $-\text{N-CH}_2-$), 6.19 (s,
1H, $-\text{CH}-$), 6.67 (s, 1H, OH), 7.29-7.47 (m, 15H,
Ph), 9.82 (s, 1H, NH).

2j: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3374 (NH, OH), 1663 (C=O),
1585, 1543, 1489, 1445 (C=C, C=N).

2k: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3306 (NH, OH), 1663 (C=O)
1581, 1487, 1446 (C=C, C=N).

2l: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3218 (NH, OH), 1662 (C=O)
1576, 1489, 1447 (C=C, C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.86-2.93 (tr., 2H, -
Ph- CH_2-), 3.80-3.87 (tr., 2H, N- CH_2-), 6.11 (s, 1H,
 $-\text{CH}-$), 6.70 (s, 1H, OH), 7.10-7.54 (m, 20H, Ph),
9.90 (s, 1H, NH).

2m: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3243 (NH, OH), 1652
(C=O), 1569 1490, 1446, (C=C, C=N).

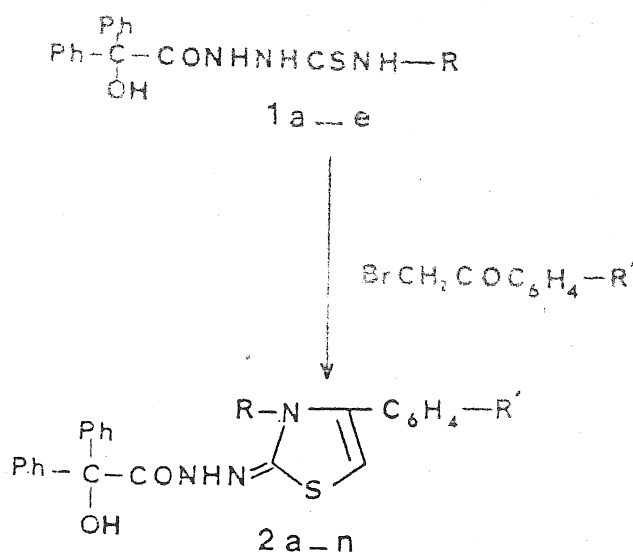
2n: IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3376 (NH, OH), 1652
(C=O), 1568, 1540, 1487, 1446 (C=C, C=N).

Ergebnisse und Diskussion

Bei dieser Arbeit wurden die Aus-
gangsverbindungen **1a-e** mit verschie-

denen ω -Bromoacethophenonen in
Reaktion gebracht und auf diese Weise
wurden 14 neue Verbindungen (**2a-n**)
dargestellt.

Der Syntheseweg ist in Schema 1, die
physikalischen Daten sowie Ergebnisse
der Elementaranalyse sind in Tabelle 1
angegeben. In den IR-Spectren von **2a-n**
ist um $3379\text{-}3204\text{ cm}^{-1}$ die charakteris-
tische, breite NH-Bande zu beobachten.
In fester Form bildet die OH-Gruppe des
Benzylsäurerestes eine intermolekulare
H-Bindung (5,7), sodaß die OH-
Schwingung in die Grenzen der NH-
Schwingung verschoben wird. Die C=O
Schwingung der Hydrazonteilstruktur
wurde um $1666\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$ beobachtet.
In den $^1\text{H-NMR}$ Spektren von **2a-n**
wurden die aromatischen Protonen
zwischen $7.10\text{-}7.59\text{ ppm}$ als multiplett
und die OH Protonen zwischen 6.66-
 6.70 ppm als ein scharfes Singulett
erschieden.



Scheme 1

Die NH-Signalen zwischen $9.79\text{-}9.90$
 ppm und $\text{C}_5\text{-H}$ Signalen zwischen 6.11-
 6.24 ppm weisen auf die gelungene
Zyklisation hin. (3,4,8,9). In den
Massenspektren (EI) von **2c** un **2l**, die

Table 1. Physikalische Daten und Ergebnisse der Elementaranalysen

| Substanz | R | R' | Schmelzp. C° | Summenformel Molekulargew | Elementaranalyse (ber./gef.) %N |
|----------|-------------------------------------|-----|-----------------|---|------------------------------------|
| 2a | -CH ₃ | -Br | 180 | C ₂₄ H ₂₀ BrN ₃ O ₂ S (494.41) | 8.49 8.35 |
| 2b | -CH ₃ | -Cl | 150 | C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S (449.95) | 9.33 9.55 |
| 2c | -CH ₃ | -H | 176 | C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ S (415.51) | 10.11 10.00 |
| 2d | -C ₂ H ₅ | -H | 192 | C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ S (429.54) | 9.78 9.62 |
| 2e | -C ₂ H ₅ | -Br | 180 | C ₂₅ H ₂₂ BrN ₃ O ₂ S (508.45) | 8.26 8.65 |
| 2f | -C ₂ H ₅ | -Cl | 194 | C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ S (463.99) | 9.05 8.95 |
| 2g | -C ₃ H ₇ | -H | 143 | C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ S (443.57) | 9.47 9.47 |
| 2h | -C ₃ H ₇ | -Cl | 173 | C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ S (478.01) | 8.79 8.83 |
| 2i | -C ₄ H ₉ | -H | 149 | C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ S (457.60) | 9.18 9.25 |
| 2j | -C ₄ H ₉ | -Cl | 168 | C ₂₇ H ₂₆ BrN ₃ O ₂ S (536.50) | 7.83 7.60 |
| 2k | -C ₄ H ₉ | -Br | 110 | C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S (492.04) | 8.53 8.60 |
| 2l | -CH ₂ CH ₂ Ph | H | 135 | C ₃₁ H ₂₇ N ₃ O ₂ S (505.64) | 8.31 8.07 |
| 2m | -CH ₂ CH ₂ Ph | -Cl | 119 | C ₃₁ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S (540.08) | 7.78 8.08 |
| 2n | -CH ₂ CH ₂ Ph | -Br | 167 | C ₃₁ H ₂₆ BrN ₃ O ₂ S (584.54) | 7.18 7.53 |

als Prototyp gewählt sind, sind die Molekularionsignalen zu finden. Die Fragmentation der Substanzen entspricht der Fachliteratur (4) Die wichtigsten Fragmentationswege sind in Schema 2 zu finden.

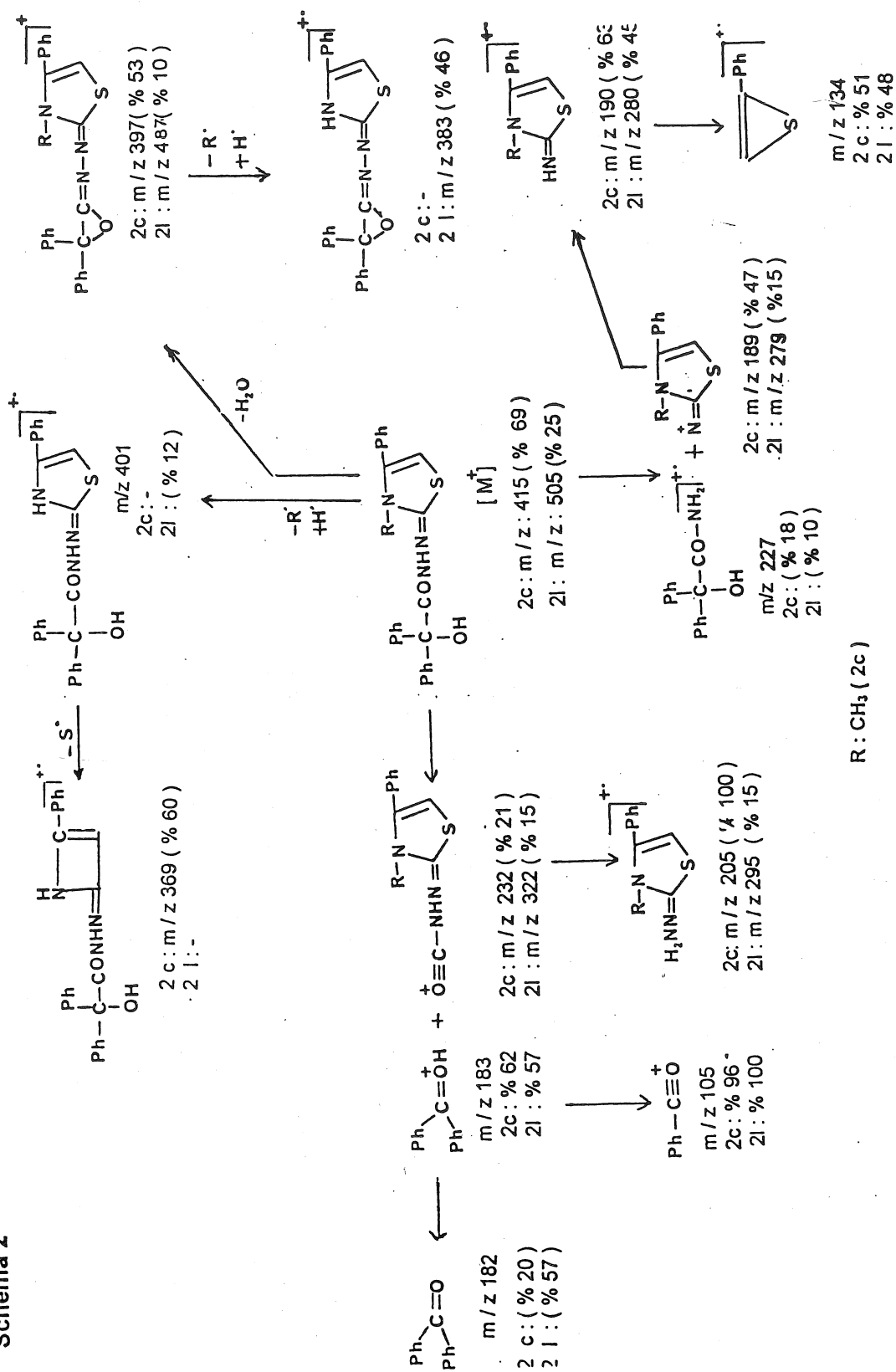
Auswertung der biologischen Aktivität der Substanzen 2a-n

Um die biologische Aktivität der Substanzen 2a-n zu untersuchen, wurden Experimente in Richtung antibakterieller, tuberkulostatischer und fungusider Eigenschaften durchgeführt. In dieser

Hinsicht wurden die Substanzen 2a-e gegen *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4852, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* ATCC

6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* und *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* und *C. albicans* mikrobiologisch getestet. Dabei wurden Makrodilution und Diskdiffusionmethoden verwendet. Es wurde keine signifikante Aktivität festgestellt. Nur 2g und 2h haben

Schema 2



schwache Aktivität gegen *S. aureus* ATCC 6538 und *S.epidermidis* ATCC 12228 gezeigt. Die MIC-Weite sind wie folgt:

S.aureus ATCC6538 S. epidermidis ATCC 12228

| | | |
|----|--------------|------------|
| 2g | 312.5 mcg/ml | 156 mcg/ml |
| 2h | 312 mcg/ml | 78 mcg/ml |

Die funguside Aktivität der Substanzen wurde gegen Stämme von *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* NCDF 580 und *Trichophyton rubrum* geprüft. Als Standartsubstanz wurde Clotrimazol genommen. Die Testergebnisse (in mcg) sind in Tab 2. Angegeben.

Tabelle 2. Testergebnisse für antifungale Aktivität

| | <i>Microsporum canis</i> | <i>Microsporum gypseum</i> NCDF 580 | <i>Trichophyton rubrum</i> |
|-------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Clotrimazol | <0.4 | <0.4 | <0.4 |
| 2a | <12.5 | <12.5 | <12.5 |
| 2c | 12.5 | 12.5 | 12.5 |
| 2d | <12.5 | 12.5 | <12.5 |
| 2e | <12.5 | 12.5 | 12.5 |
| 2f | <12.5 | 12.5 | 12.5 |
| 2j | <12.5 | <12.5 | 12.5 |
| 2k | <12.5 | <12.5 | 12.5 |
| 2s | <12.5 | <12.5 | 12.5 |
| 2n | <12.5 | <12.5 | 12.5 |

Die tuberkulostatische Aktivität der Titelsubstanzen 2a-n wurde in Southern Research Institute (Colorado-USA) untersucht. Der Reihe nach zeigten die Substanzen 2i %22, 2e %13 und 2f %10 Inhibition.

References

- Garnaik, K.B., Behera, R., *Ind. J. Chem.*, 1988, 27B 1157; *Chem. Abst.* 1989, 110, 95092 h.
- Ashour, F., Almazroa, S., *Farmaco* 1990, 45, 1207
- İlhan, E., Ergenç, N., *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1992, 325, 435
- Ergenç, N., Çapan, G., *Farmaco* 1994, 49, 133
- Ergenç, N., İlhan, E., Ötük, G., *Pharmazie* 47 59 (1992)
- Bulka, E., Beyèr, H., Zöllner, H., *Chem.Ber.*, 96, 1986 (1963)
- Silverstein, R., Bassler, C., Morrill, T., *Spectrometric identification of org. Compounds*, 4th edition pp, 112-3, John&Sons, (1981)
- Bhargava, P.N., Prakash, S., Lakhan, R., *Indian J.Chem.*, 20B, 927 (1981)
- Dutta, M.M., Goswami, B.N., Kataly, J.C.S., *J.Ind. Chem.Soc.*, 67, 332 (1990)

Accepted:29.12.1998