

p-Aminosalisilik Asit Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkileri Üzerinde Çalışmalar-II.*

Studies on the Synthesis and Biological Activities of
p-Aminosalicylic Acid Derivatives - II

Mevlüt ERTAN**

Melih ÜRETEN***

GİRİŞ ve AMAÇ

PAS'ın tüberkülostatik etkisi bulunduğundan sonra birçok türevi sentezlenmiştir. Ancak bu türevlerden bir kısmı etkili bulunmuş, diğerlerinde ise şiddetli etki düşmesi görülmüştür (1-3).

Bundan önceki çalışmada PAS'ın 4. konumdaki amin grubu üzerinden kloroasetilklorür ile açilasyonu yapılarak, asetil grubu üzerinden çeşitli primer ve sekonder amin ditiyokarbamat türevleri ile reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen bileşiklerin tüberkülostatik etkileri PAS ile karşılaştırılmış, ayrıca bileşiklerin hidroliz ürünlerinin antifungal aktiviteye olumlu etkisi olduğu bulunmuştur (4).

Bu çalışmada kloroasetilklorür yerine a-bromopropiyonilklorür kullanılarak PAS'ın N-açilasyonunun sağlanması, yine ditiyokarbamat türevleri ile reaksiyona sokulması amaçlanmıştır. Böylece elde edilen bileşiklerin tüberkülostatik etkisinin PAS ile karşılaştırılması, ayrıca bileşiklerin parçalanma hızı ile antifungal etkisi arasındaki ilişkilerin incelenmesi düşünülmüştür.

Redaksiyona verildiği tarih: 15 Mart 1983

* Melih ÜRETEN'in aynı isimli doktora tezinin bir bölümüdür. Sınav tarihi; Ocak, 1983.

** Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

*** Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi.

YÖNTEM

Bu çalışmada da (I). bölümde olduğu gibi amaçlanan bileşiklere ulaşabilmek için önce N-açilasyon yapılmakta, sonra hazırlanan ditiyokarbamat türevleri ile reaksiyona sokulmaktadır.

I- 4-(α -bromopropiyonamido)-salisilik asit'in hazırlanışı:

Önce (0.1 mol) α -bromopropiyonik asit, (0.1 mol) tiyonil klorür ile kuru benzen içinde geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. Benzen vakumda distillendi. Böylece elde edilen α -bromopropiyonil klorür, (0.12 mol) % 10 luk sodyum asetatta çözülen (0.09 mol) p-aminosalisilik asitin sodyum tuzu üzerine, buz banyosunda (0°C) damla damla ilave edilerek 30 dakika soğukta karıştırıldı. Daha sonra % 50 lik HNO₃ ile ortam asitlendirilerek oda ısısında 30 dakika daha karıştırıldı. Oluşan çökelek nuçeden süzüldü ve suyla yıkandı. Aseton:Su (1:1) karışımından kristallendirildi.

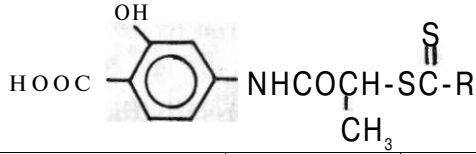
II- N-sübstitüe-ditiyokarbamik asit türevlerinin hazırlanışı ve 4-(α -bromopropiyonamido)-salisilik asit bileşiği ile reaksiyonları:

(2.5 mmol) primer veya sekonder amin 10 ml piridinde çözüldü. Üzerine buz banyosunda (0-5°C de) (2.5 mmol) % 20 lik NaOH çözeltisi ve (2.5 mmol) karbon sülfür damla damla ilave edildi. 30 dakika soğukta karıştırıldı. Böylece N-sübstitüe-ditiyokarbamik asitin sodyum tuzu oluştuktan sonra reaksiyon ortamına 4-(α -bromopropiyonamido)-şahsilik asitin sodyum tuzundan (2.5 mmol) katıldı. Bir saat oda ısısında karıştırıldı. Daha sonra soğukta % 10 luk HCl çözeltisiyle asitlendirildi. Oluşan çökelek nuçeden süzülüp % 10 luk HCl ve suyla yıkandı. (Aseton:Alkol:Su) karışımından kristallendirildi.

Bu yöntemle (Tablo-I) de gösterilen bileşiklere ulaşıldı. Ancak benzilamin ve N-benzil-N-metilamin ditiyokarbamat türevleri ile oluşan reaksiyon ürünleri her türlü şartlar denendiği halde izole edilemedi.

Elde edilen bileşiklerin parçalanma hız sabiteleri önceki çalışmada olduğu gibi tayin edildi (4).

Tablo-1 (Elde edilen PAS türevleri)



Madde no	R	Madde no	R
B-1	-NHCH ₃	B-6	
B-2	-NHC ₂ H ₅	B-7	
B-3	-N(CH ₃) ₂		
B-4	-N(C ₂ H ₅) ₂	B-8	
B-5	-NHCH(CH ₃)C ₂ H ₅	B-9	

DENEYSEL KISIM

Kromatografik çalışmalarda 0.3 mm adsorban kaplı plaklar kullanıldı. Yararlanılan adsorban ve solvan sistemleri:

Adsorban: Kieselgel HF₂₅₄

Solvan sistemleri:

1- Kloroform + Aseton + Formik asit (70:29:1)

2- Benzen + Etil Asetat + Formik asit (30:9.6:0.4)

Lekelerin belirlenmesinde UV lambası (254 nm) ve % 15 FeCl₃, Ehrlich reaktiflerinden yararlanıldı. Ed. Tayinleri Büchi SMP-20 aletinde kapiller yöntemle yapıldı.

UV spektral ölçmeleri pH = 7.8 tamponunda çözülerek PYE-UNICAM SP-1700, **IR spektrumları** PYE-UNICAM SP-1025 spektrofotometresinde KBr diski hazırlanarak alındı. **NMR spektrumları** ilgili bölümlerde belirtilecek aletler ile, kütle spektrumları EAI-Ms-30 spektrometresinde elektron iyonizasyon yöntemi ile yapıldı.

4- (α -bromopropiyonamido)-salisilik asit (B): Yöntem-I uygulanarak % 57.9 verimle elde edildi. E d = 229-231 °C (dek), lit (3) = 219-221 °C. R f = 0.62 (solvan-1), 0.70 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 FeCl₃ ile mor renk verir. **NMR** (Varian T-60, int.TMS, CDCl₃) δ ppm: 1.9 (3H, d. -CH₃), 5.0 (1H, q. -CH), benzen halkasının 5. konumdaki -CH 7.4'de (1H, d.), 3. konumdaki -CH 7.7'de (1H, s.), 6. konumdaki -CH 8.1'de (1H, d.) olarak görülmektedir. 11.2 (1H, s. -NH), 13.0 (2H, s. -COOH ve -OH).

4-[α - metil - α - (metilamino-tiyokarbonil-tiyo)-asetamido]-salisilik asit (B-1): Yöntem-II uygulanarak % 62.4 verimle elde edildi. E d = 168 °C (dek). R f = 0.69 (solvan-1), 0.47 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 FeCl₃ ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 211 nm (log ϵ = 4.43) ve 265 nm (log ϵ = 4.39). IR (cm⁻¹): 3300-2900 (N-H, -OH, C-H), 1700 ve 1670 (karboksil ve amid C=O), 1610 (C=C), 1550 (C-N), 1300 ve 1250 (fenol C-O-H), 1160 (C=S). NMR (BRUCKER 80 MHz, int. TMS, CDCl₃) δ ppm: 1.3 (3H, t. -CH₂-CH₃), 1.6 (3H, d. CH-CH₃), 4.8 (1H, q. CH-CH₃), 7.0-7.8 (3H, fenil), 9.9 (2H, s. -SH ve -NH). Kütle: m/e = 314 (M⁺) görülmektedir. m/e = 241 (% 10), 161 (% 60), 153 (% 40), 135 (% 60), 109 (% 60), 73 (% 100).

4-[α -metil - α - (etilamino-tiyokarbonil-tiyo) -asetamido]-salisilik asit (B-2): Yöntem-II uygulanarak % 54.9 verimle elde edildi. E d = 190 °C (dek). R f = 0.67 (solvan-1), 0.50 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 FeCl₃ ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 211 nm (log ϵ = 4.53) ve 265 nm (log ϵ = 4.54). IR (cm⁻¹): 3320-2900 (N-H, -OH, C-H), 1720 ve 1670 (karboksil ve amid C=O), 1610 (C=C), 1550 (C-N), 1310 ve 1250 (fenol C-O-H), 1160 (C=S). NMR (Perkin-Elmer R-32, int. TMS, CDCl₃) δ ppm: 1.3 (3H, t. -CH₂-CH₃), 1.7 (3H, d. -CH-CH₃), 3.7 (2H, q. -CH-CH₃), 4.8 (1H, q. -CH-CH₃), 7.2-7.8 (3H, fenil), 10.5 (1H, s. -SH), 10.9 (1H, s. -CONH). Kütle: m/e = 328 (M⁺, % 0.5 den az), 241 (% 90), 176 (% 30), 162 (% 40), 153 (% 40), 135 (% 100), 109 (% 30), 88 (% 80).

4-[α - metil - α - (dimetil amino-tiyokarbonil-tiyo) -asetamido]-salisilik asit (B-3): Yöntem-II uygulanarak % 75.6 verimle

elde edildi. $E d = 231^{\circ}C$ (dek.) $R f = 0.79$ (solvan-1), 0.51 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 $FeCl_3$ ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 213 nm ($\log \epsilon = 4.48$) ve 267 nm ($\log \epsilon = 4.41$). IR (cm^{-1}): 3300-2600 (N-H, -OH, C-H), 1720-1670 (karboksil ve amid C=O), 1610 (C=C), 1550 (C-N), 1310 ve 1280 (fenol C-O-H), 1160 (C=S). NMR (BRUCKER 80 MHz, int. TMS, $CDCl_3$) δ ppm: 1.7 (3H, d. C- CH_3), 3.5 (6H, d. CH_3-N-CH_3), 4.8 (1H, q. CH-S), 7.0-7.8 (3H, fenil), 10.0 (1H, s. -NH). Kütle: m/e = 328 (M^+ , % 5 den az), 176(% 90), 161(% 10), 153(% 10), 135(% 30), 88(% 100).

4- $[\alpha-$ metil - $\alpha-$ (dietilamino-tiyokarbonil-tiyo)-asetamido]-salisilik asit (B-4): Yöntem-II uygulanarak % 61.8 verimle elde edildi. $E d = 208^{\circ}C$ (dek). $R f = 0.76$ (solvan-1), 0.55 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 $FeCl_2$ ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 214 nm ($\log \epsilon = 4.46$) ve 268 nm ($\log \epsilon = 4.39$). IR (cm^{-1}): 3200-2900 (N-H, -OH, C-H), 1720 ve 1650 (karboksil ve amid (C=O)), 1610 (C=C), 1550 (C-N), 1240 ve 1210 (fenol C-O-H), 1160 (C=S). NMR (Perkin-Elmer R-32, int. TMS, $CDCl_3$) δ ppm: 1.3 (6H, s. iki CH_3-CH_3), 1.7 (3H, d. CH- CH_3), 3.9 (4H, q. iki CH_2-CH_3) 4.7 (1H, q. CH- CH_3), 7.0-7.8 (3H, fenil), 10.9 (1H, s. -NH). Kütle: m/e- 356 (M^+ , % 5 den az), 204(% 30), 148(% 20), 135(% 5), 116(% 100), 88(% 40).

4- $[\alpha-$ metil - $\alpha-$ (sek-butilamino-tiyokarbonil-tiyo)-asetamido]-salisilik asit (B-5): Yöntem-II uygulanarak % 42.7 verimle elde edildi. $E d = 163^{\circ}C$ (dek). $R f = 0.68$ (solvan-1), 0.52 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 $FeCl_2$ ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 214 nm ($\log \epsilon = 4.51$) ve 268 nm ($\log \epsilon = 4.42$). IR (cm^{-1}): 3300-3000 (N-H, -OH, C-H), 1710-1670 (karboksil ve amid C=O), 1610 (C=C), 1550 (C-N), 1250-1210 (fenol C-O-H), 1170 (C=S). NMR (Perkin-Elmer R-32, int. TMS, $CDCl_3$) δ ppm: 0.9 (3H, t. - CH_3-CH_3), 1.2 (3H, d. CH- CH_3), 1.6 (5H, d. - CH_2-CH_3 ve CO-CH- CH_3), 4.7 (2H, q. iki -CH), 7.0-7.8 (3H, fenil), 10.9 (1H, s. -NH). Kütle: m/e = 356 (M^+ , % 5 den az), 241 (% 100), 162(% 30), 153(% 40), 135 (% 90), 115(% 90), 86 (% 50).

4- $[\alpha-$ metil - $\alpha-$ (piperidino-tiyokarbonil-tiyo)-asetamido]-salisilik asit (B-6): Yöntem-II uygulanarak % 54.3 verimle elde edildi. $E d = 190^{\circ}C$ (dek). $R f = 0.76$ (solvan-1), 0.64 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 $FeCl_3$ ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 215 nm ($\log \epsilon = 4.49$) ve 270 nm ($\log \epsilon = 4.42$). IR (cm^{-1}): 3500-2900 (N-H, -OH, C-H), 1700 ve 1660 (karboksil ve amid (C=O)), 1610 (C=C), 1550 (C-N), 1280 ve 1240 (fenol C-O-H), 1160 (C=S). NMR (Perkin-Elmer R-32, int. TMS, $CDCl_3$) δ ppm: 1.6 (9H, d. -CH, ve piperidinin üç - CH_2), 4.0 (4H, geniş sinyal, pipe-

ridinin azota komşu $-\text{CH}_2$), 4,6 (1H, q. $-\text{CH}$), 7,0-7,8 (3H, fenil), 10,9 (1H, s. $-\text{NH}$).
Kütle: $m/e = 368$ (M^+ , % 5 den az), 216 (% 40), 160 (% 20), 135 (% 20), 128 (% 100), 84 (% 50).

4- [α - metil - α - (morfolino-tiyokarbonil-tiyo)-asetamido]-salisilik asit (B-7): Yöntem-II uygulanarak % 56,2 verimle elde edildi. $E d = 210^\circ\text{C}$ (dek). $R f = 0,64$ (solvan-1), 0,50 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 FeCl_2 ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 215 nm ($\log \epsilon = 4,51$) ve 270 nm ($\log \epsilon = 4,45$). IR (cm^{-1}): 3300-2900 ($\text{N}-\text{H}$, $-\text{OH}$, $\text{C}-\text{H}$), 1690 ve 1630 (karboksil ve amid $\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}$), 1550 ($\text{C}-\text{N}$), 1270 ve 1230 (fenol $\text{C}-\text{O}-\text{H}$), 1150 ($\text{C}=\text{S}$). NMR (Perkin-Elmer R-32, int. TMS, CDCl_3) δ ppm: 1,6 (3H, d. $-\text{CH}_3$), 3,7-4,1 (8H, d. morfolin), 4,7 (1H, q. $-\text{CH}$), 7,0-7,8 (3H, fenil), 10,9 (1H, s. $-\text{NH}$). Kütle: $m/e = 370$ (M^+ , % 5 den az), 218 (% 90), 162 (% 50), 153 (% 20), 135 (% 40), 130 (% 100), 109 (% 20), 86 (% 60).

4- [α - metil - α - (furfurilamino-tiyokarbonil-tiyo)-asetamido]-salisilik asit (B-8): Yöntem-II uygulanarak % 48,6 verimle elde edildi. $E d = 82^\circ\text{C}$ (dek). $R f = 0,65$ (solvan-1), 0,57 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 FeCl_3 ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 211 nm ($\log \epsilon = 4,59$) ve 265 nm ($\log \epsilon = 4,43$). IR (cm^{-1}): 3300-3050 ($\text{N}-\text{H}$, $-\text{OH}$, $\text{C}-\text{H}$), 1720-1670 (karboksil ve amid $\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}$), 1560 ($\text{C}-\text{N}$), 1280-1250 (fenol $\text{C}-\text{O}-\text{H}$), 1160 ($\text{C}=\text{S}$). NMR (Perkin-Elmer R-32, int. TMS, CDCl_3) δ ppm: 1,7 (3H, d. $-\text{CH}_3$), 4,9 (3H, q. furile bağlı $-\text{CH}_2$ ve $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 6,5 (2H, s. furilin iki $-\text{CH}$), 7,1-7,9 (4H, fenil ve furilin oksijene bağlı $-\text{CH}$), 10,9 (1H, s. $-\text{NH}$). Kütle: $m/e = 380$ (M^+ , % 0,5 den az), 241 (% 5), 227 (% 20), 153 (% 20), 138 (% 25), 135 (% 40), 109 (% 10), 81 (% 100).

4- [α - metil - α - (tiyazol -2- amino-tiyokarbonil-tiyo)-asetamido]-salisilik asit (B-9): Yöntem-II uygulanarak % 45,9 verimle elde edildi. $E d = 184^\circ\text{C}$ (dek). $R f = 0,48$ (solvan-1), 0,26 (solvan-2). Ehrlich reaktifi ile renksiz, % 15 FeCl_3 ile mor renk verir.

UV λ_{maks} : 213 nm ($\log \epsilon = 4,60$) ve 267 nm ($\log \epsilon = 4,37$). IR (cm^{-1}): 3300-2800 ($\text{N}-\text{H}$, $-\text{OH}$, $\text{C}-\text{H}$), 1720-1610 (karboksil ve amid $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{C}=\text{C}$), 1530 ($\text{C}-\text{N}$), 1340 ve 1280 (fenol $\text{C}-\text{O}-\text{H}$), 1160 ($\text{C}=\text{S}$). NMR (BRUCKER 80 MHz, int. TMS, CDCl_3) δ ppm: 1,6 (3H, d. $-\text{CH}_3$), 4,7 (1H, q. $-\text{CH}$), 6,9-7,8 (5H, fenil ve tiyazol $-\text{CH}$), 9,9 (1H, s. $-\text{NH}$). Kütle: $m/e = 383$ (M^+) görülmemektedir. 241 (% 5), 230 (% 30), 153 (% 40), 142 (% 90), 135 (% 70), 58 (% 100).

SONUÇ ve TARTIŞMA

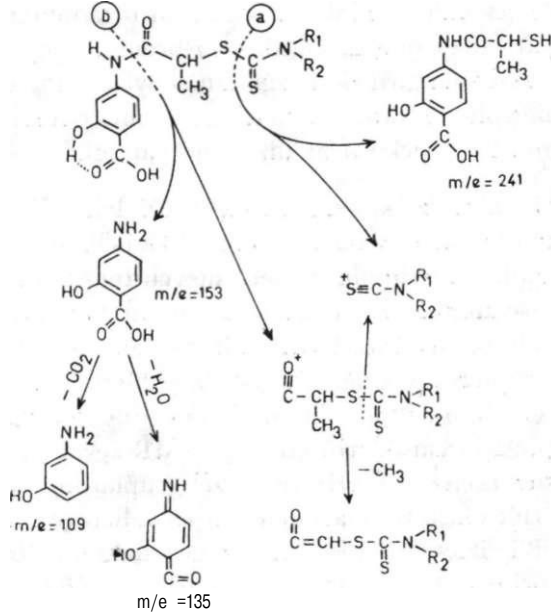
Amaçlanan PAS türevlerinin sentezi için önce 4- α -(bromopropionamido)-salisilik asit hazırlandı. Bu bileşik hazırlanan α -bromo-

propiyonil klorür ile PAS reaksiyona sokularak elde edildi. Sonra çeşitli primer ve sekonder aminlerin reaksiyon ortamında ditiyokarbamik asit sodyum tuzu oluşturularak 4-(α -bromopropiyonamido)-salisilik asit ile reaksiyona girmeleri sağlandı. Böylece elde edilen bileşiklerin saflık kontrolü ve yapı aydınlatması, erime derecesi, ince tabaka kromatografisi ve spektral analizler ile yapıldı.

Bileşiklerin hidroliz kinetiği inceleneceği için UV spektrumları $pH = 7.8$ tamponunda çözülerek alındı. Genellikle bu bileşiklerin iki dalgaboyunda maksimum pikleri mevcuttur. Sübstitüent olarak alkil grubu taşıyan türevlerde alkil grubunun büyümesiyle bu piklerde çok az bir batokromik kayma olmaktadır (5). IR spektrumlarında ortak grupların verdiği bantlar bileşiklerin yapısını doğrular niteliktedir. (C—N) bağının $1530-1560\text{ cm}^{-1}$ de verdiği bant ditiyokarbamat yapısı için karakteristiktir (6). NMR spektrumlarında diğer protonlar gözlenirken —COOH ve —OH gruplarının kendi aralarında hidrojen bağı oluşturduklarından bu sinyaller genellikle gözlenmemektedir. Bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde (Şema-I) de gösterilen primer ve sekonder yarılmaların yanında diğer iyonlarda gözlenmektedir. Primer yarıлма ditiyokarbamat grubundaki tiyoes-ter bağından, sekonder yarıлма ise p-açılmino grubundaki amit bağı üzerinde olmaktadır. Moleküler iyon genellikle % 5 ve daha düşük bağıl çoklukta görülmektedir(7).

Bileşiklerin tüberkülostatik etkilerini araştırmak için Löwenstein-Jensen katı besiyerinde $1\gamma/cc$ madde konsantrasyonuna karşı, $H_{37}Rv$ ve iki hastadan alınan *M. tuberculosis* suşlarından 10^{-3} ve 10^{-5} dilüsyonda ekim yapıldı.

$37^{\circ}C$ lik etüvde inkübasyona bırakıldı. Ayrıca aynı konsantrasyonda PAS bulunan ve bulunmayan iki kontrol tüpüyle paralel çalışıldı. 30 gün sonra yapılan değerlendirmeye göre; üremeler (+ + +), (+ + +), (+), (–) ve koloni sayısı olarak tespit edildi. Sonuçlar (Tablo II) de verilmiştir. Bu sonuçlara göre B-2, B-8 bileşiklerinin invitro ortamda PAS kadar tüberkülostatik etkili olduğu görülmektedir. Ancak PAS'tan daha fazla etkili olup olmadığını anlamak için daha düşük konsantrasyonlarda deneylerin tekrarlanması gerektiği düşünüldü. B-1 bileşiğinin PAS'a yakın aktivite gösterdiği, diğer bileşiklerin ise daha düşük tüberkülostatik etkiye sahip oldukları görüldü.



Şema -1

Kütle spektrumlarında genetik iyonlaşma şeması

Tablo II. (Bileşiklerin tüberkülostatik etki sonuçları).

Madde no.	$H_{37}Rv$ suşu		Hasta suşu-1		Hasta suşu-2	
	10^{-3}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-3}	10^{-5}
B-1	—	—	—	—	+	—
B-2	—	—	—	—	+	—
B-3	+	—	+	2	++	50
B-4	+	—	+	10	+	20
B-5	+	—	++	—	—	—
B-6	+	—	++	15	++	50
B-7	+	—	+	—	++	—
B-8	+	—	—	—	—	—
B-9	+	—	+	5	++	—
PAS	—	—	—	—	—	—
Kontrol	+	—	+++	20	+++	50
Kontrol	+	—	+++	25	+++	50

Tüberkülostatik etki yanında bileşiklerin taşıdığı ditiyokarbamat grubundan dolayı beklenen antifungal etki için ayrı bir çalışma yapıldı (8). Bu çalışmadan alınan sonuçlar Minimum İnhibisyon Konsantrasyonuna (MİK) çevrilerek (Tablo-III) de gösterildi. Antifungal etki ile bileşiklerin dayanıksızlığı arasındaki ilişkiyi, daha önceki çalışmada olduğu gibi (4), incelemek için parçalanma hız sabitesi (K) hesaplandı. Antifungal etki ile parçalanma hız sabitesi karşılaştırıldığında (Tablo III), primer amin türevlerinde dayanıksızlığın ve antifungal etkinin, sekonder amin türevlerinden daha fazla olduğu görüldü. Ancak primer amin türevlerinde, alkil grubu taşıyanların parçalanma reaksiyonu aril grubu taşıyanlardan daha hızlı olmasına rağmen daha az antifungal etki gösterdikleri bulundu. Ditiyokarbamat türevlerinin antifungal etkiyi sulu ve alkollü ortamda parçalanarak izotiyosiyanatlara dönüşmesiyle gösterdiği bilinmektedir (9-11). Bu çalışmadaki sonuçlar daha önceki çalışmalarda bulunan sonuçları doğrulamaktadır. Bu sonuçları şöyle özetleyebiliriz.

Tablo III. (Bileşiklerin antifungal etkisi ve parçalanma hız sabitesi).

Madde no	Maya mantarları (MİK Υ /cc)	Miçelyumlu mantarlar (MİK Υ /cc)	K*
B-1	100-500	> 500	57.6
B-2	100	> 500	53.4
B-3	> 500	> 500	3.9
B-4	> 500	> 500	2.5
B-5	> 500	> 500	47.8
B-6	> 500	> 500	2.7
B-7	> 500	> 500	2.8
B-8	50-100	250	42.9
B-9	100	250	35.1

* K: Parçalanma hız sabitesi (10^4 saat⁻¹) 20°C.

Ditiyokarbamat türevlerinde antifungal etkinin yüksek olması için bileşiğin;

- 1) Parçalanma hızının optimum seviyede olması,
- 2) Parçalandığı zaman oluşan izotiyosiyanat bileşiğinin antifungal etkisinin yüksek olması,
- 3) Karboksil grubu gibi hidrofilik özelliği artırıcı bir grup taşıması gerektiği kanısına varıldı.

ÖZET

Bu çalışmada, 4-(α -bromopropionamido)-salisilik asit bileşiği sentez edilmiş ve bu bileşik hazırlanan primer amin (metilamin, etilamin, sek-butilamin, furfuralamin, tiazol-2-amin) ve sekonder amin (dimetilamin, dietilamin, piperidin, morfolin) ditiyokarbamat türevleri ile reaksiyona sokulmuştur. Böylece elde edilen yeni PAS türevlerinin tüberkülostatik etkileri PAS ile karşılaştırılmıştır.

Ayrıca bu bileşiklerin parçalanma hızları ile antifungal etkileri arasındaki ilişki de incelenmiştir.

SUMMARY

In this research, 4-(α -bromopropionamido)-salicylic acid has been synthesised and reacted with dithiocarbamates which have been prepared from the corresponding primary amines (methylamine, ethylamine, sec-butylamine, furfurylamine, thiazole-2-amine) and secondary amines (dimethylamine, diethylamine, piperidine, morpholine). Thus, new derivatives of PAS have been synthesised and their tuberculostatic activity have been compared with PAS.

The relations between antifungal effect and instability of these compounds have also been studied.

TEŞEKKÜR: Bu çalışmadaki tüberkülostatik etkinin araştırılmasında, A.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıklarında Laboratuvar Şefi Y.Doç.Dr.Nezihe Saygun'a değerli yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

LİTERATÜR

- 1- Hirt, R., Hurni, H.: *Helv.Chim.Acta.* 32, 378 (1949).
- 2- Doub, L., Schaefer, J.J., Bambas, L.L.: *J.Arn.Chem.Soc.* 73, 903 (1951).
- 3- Stelt, C, Voorspuij, A.J.Z. und Nauta, W.: *Arzneim. Forsch.* 4, 544 (1954).
- 4- Ertan, M., Üreten, M.: *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi.* Baskıda.
- 5- Romeo, A.: *Accad. naz. Lincei (Roma).* 9, 91 (1950).
- 6- Campaigne, E. und Nargund, P.K.: *J. Org. Chem.* 29, 224 (1964).
- 7- Cherbuliez, E., Buchs, A., Marszalek, J. et Rabinowitz, J.: *Helv. Chim. Acta.* 48, 1414 (1965).
- 8- Ertan, M., Ekmen, H., Üreten, M. ve Bal, M.: *Microbiol. Bull. (Ankara).* 14, 268 (1982).
- 9- Garraway, J.L.: *J. Chem. Soc.* 4072 (1962).
- 10- Schade, W. und Rieche, A.: *Arch. Pharmazie.* 299, 589 (1966).
- 11- Wurbach, G., Martin, D. und Rieche, A.: *Pharmazie.* 26, 78 (1971).