

2-Amino-6-substitübenzotiyazol Türevlerinin Ni(II) Komplekslerinin Antimikrobiyal ve Antifungal Aktivitelerinin İncelenmesi

Halil İlkimen^{1*}, Cengiz Yenikaya¹ ve Aysel Gülbandılar³

¹Kimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Türkiye

²Gıda Mühendisliği Bölümü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Türkiye

*(halil.ilkimen@dpu.edu.tr)

Özet – 2-Aminobenzotiyazol türevlerinin deri üretiminde, kerestecilikte, kağıt endüstrisinde, antialgal ajan ve kemoterapide antioksidan olarak da kullanılmaktadır. Üzerindeki bağlı olan gruplara göre, antitümör, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antelmintik ve anti-inflamatuar aktivite gibi biyolojik özellikleri bulunan benzotiyazollerin, ayrıca aldoz redüktaz, monoamin oksidaz, siklooksijenaz, asetilkolin esteraz ve karbonik anhidraz gibi enzimler üzerinde inhibisyon özellikleri bulunmaktadır. 2-Aminobenzotiyazol türevlerinin S, N ve NH₂ donör atomları ile metal iyonuna bağlanarak kompleks oluşturduğu literatürde bilinmektedir. Bu çalışmada, 2-aminobenzotiyazol, 2-amino-6-klorobenzotiyazol ve 2-amino-6-metilbenzotiyazol'un Ni(II) kompleksleri literatürde bulunan yöntemle sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *Staphylococcus aureus* (NRRL-B 767), *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) (Gram pozitif), *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) (Gram negatif) bakterilerine ve *Candida Albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Antimikrobiyal aktivitelerde kıyaslama bileşiği olarak Vankomisin, Sefepim ve Levofloksasin (antibakteriyel) ve Flukonazol (antifungal) kullanılmıştır. Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin (Niabt, NiClabt ve NiMeabt) bakteri ve mayalara karşı aktivite göstermiştir.

Anahtar Kelimeler – 2-Aminobenzotiyazol, Ni(II), Metal Kompleksi, Antibakteriyel Aktivite, Antifungal Aktivite

I. GİRİŞ

2-Aminobenzotiyazol, 2-amino-6-klorobenzotiyazol, 2-amino-6-metilbenzotiyazol ve bunların basit metal komplekslerinin antimikrobiyal, antelmintik, antifungal, antiinflamatuar, analjezik, anti-ülser, antitümör ve karbonik anhidraz inhibitörleri gibi biyolojik aktiviteleri iyi bilinmektedir [1-7]. 2-Aminobenzotiyazol ve türevleri çoğu durumda halkanın azotu [8] veya kükürdü [9,10] veya amino grubu [11,12] aracılığıyla metal iyonlarına koordine olabilen tek dişli ligandlar olarak bağlanabilirken, amino grubu ile azot [13] veya kükürdün [14] koordinasyona katıldığı 2-aminobenzotiyazol kompleksleri üzerine birkaç çalışma vardır.

Literatürde 2-aminobenzotiyazol bileşikleri ve diğer organik ligandlar ile Ni(II) kompleksleri sentezlenmektedir [15,16].

Bu çalışmada, 2-aminobenzotiyazol (abt), 2-amino-6-klorobenzotiyazol (Clabt) ve 2-amino-6-metilbenzotiyazolün (Meabt) Ni(II) kompleksleri {[Ni(abt)₂Cl₂] (Niabt) [17], [Ni(Clabt)₂Cl₂] (NiClabt) [18] ve [Ni(Meabt)₂Cl₂] (NiMeabt) [19]} literatürde bulunan yöntemlerle sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *C. Albicans* mayasına, *S. aureus*, *B. subtilis*, *L. monocytogenes*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin (Niabt, NiClabt ve NiMeabt) bakteri ve mayalara karşı aktivite göstermiştir.

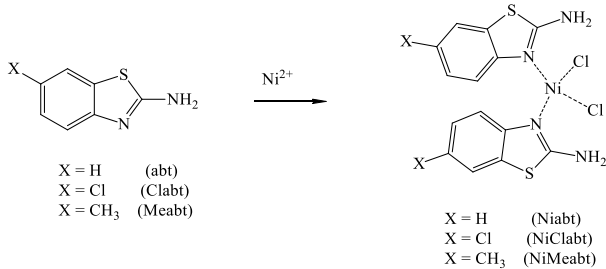
II. MATERYAL VE YÖNTEM

A. Metal Komplekslerin Sentezi

Ni(II) metal kompleksleri literatürde bulunan yöntemlerle şu şekilde sentezlenmiştir. 2 mmol 2-

aminobenzotiyazol türevi ve 1 mmol NiCl₂ 40 mL etanol:su'da (1:1) karıştırıldı. Üç gün içinde çöken yeşil katılar süzüldü ve kurutuldu (Verim: Niabt için %60, NiClabt için %65 ve NiMeabt için %50).

%Ni_{deneyisel}(teorik) : Niabt için %13,60(13,65), NiClabt için %11,70(11,76) ve NiMeabt için %12,75(12,81).



Şekil 1. Ni(II) komplekslerinin sentezi

B. Antibakteriyel ve antifungal aktivite

Antibakteriyel ve antifungal aktiviteler mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri bulunmuştur. Bu amaçla mikrodilüsyon yönteminde U şeklinde 96 gözlü mikropalakalar kullanılmıştır. MHB ortamı, tek ve çift kuvvette hazırlanmıştır. Sentezlenen bileşikler (4 mg) ve antibiyotikler (4 mg), 2 mL DMSO çözeltisi içinde çözülmüştür. Kullanılan bakteri ve mantarlar gece boyunca tek güçlü Mueller Hinton Buyyon (MHB) ortamında inkübe edilmiş ve kültürleri taze olarak hazırlanmıştır. Daha sonra kültür süspansiyonları hazırlanmış ve hücre yoğunlukları 0,5 McFarland tüpü bulanıklığına (1,0x10⁸ (cfu)/mL) ayarlanmıştır [20-23].

III. BULGULAR

Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin antimikrobiyal aktivite değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

IV. TARTIŞMA

A. Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları

Başlangıç maddeleri (abt, Clabt ve Meabt) ve Ni(II) komplekslerinin (Niabt, NiClabt ve NiMeabt) mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite sonuçlarının değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Antifungal sonuçlar Flukonazol ile antibakteriyel sonuçlar ise Levoflaksin, Vankomisin ve Sefepim kıyaslanmıştır.

Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı MİK değerlerinin Levoflaksin ve Vankomisin (31,25

µg/mL) ile karşılaştırıldığında bileşiklerin hepsi daha az aktivite göstermiştir {*E. Coli* için Clabt (62,50 µg/mL) > abt, Meabt, Niabt, NiClabt, NiMeabt (125,00 µg/mL) ve *S. aureus* için abt, Clabt, Meabt, Niabt, NiClabt (62,50 µg/mL) > NiMeabt (125,00 µg/mL)}. Sefepim ile karşılaştırıldığında ise *E. Coli* için Clabt ve *S. aureus* için abt, Clabt, Meabt, Niabt ve NiClabt aynı aktiviteye (62,50 µg/mL) sahip iken, diğer maddelerin ise *E. Coli* için abt, Meabt, Niabt, NiClabt, NiMeabt (125,00 µg/mL) ve *S. aureus* için NiMeabt (125,00 µg/mL) daha az aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *P. aeruginosa* bakterisine karşı MİK değerlerinin Levoflaksin ve Sefepim (31,25 µg/mL) ile karşılaştırıldığında bileşiklerin hepsi daha az etki göstermiştir {Clabt, Niabt (62,50 µg/mL) > abt, Meabt, NiClabt, NiMeabt (125,00 µg/mL)}. Vankomisin (62,50 µg/mL) ile karşılaştırıldığında ise Clabt ve Niabt aynı etkiye sahip iken diğer bileşikler daha az etkiye sahiptir {abt, Meabt, NiClabt, NiMeabt (125,00 µg/mL)}

Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *L. monocytogens* bakterisine karşı MİK değerlerinin Sefepim ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile karşılaştırıldığında Niabt (15,60 µg/mL) en iyi aktiviteye gösterirken, abt, Clabt ve NiClabt (31,25 µg/mL) aynı aktiviteye göstermiştir. Meabt (62,50 µg/mL) ise en az aktivite göstermiştir. Vankomisin (125,00 µg/mL) ile karşılaştırıldığında ise bileşiklerin hepsi daha fazla etki gözlenmiştir {Niabt (15,60 µg/mL) > abt, Clabt ve NiClabt (31,25 µg/mL) > Meabt (62,50 µg/mL)}.

Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *B. subtilis* bakterisine karşı MİK değerlerinin Levoflaksin ve Sefepim (62,50 µg/mL) ile karşılaştırıldığında Clabt, Niabt, NiClabt, NiMeabt aynı etkiye sahip iken (62,50 µg/mL), diğer bileşikler ise daha az etkiye sahiptir {abt, Meabt (125,00 µg/mL)}. Vankomisin (250,00 µg/mL) ile karşılaştırıldığında ise bileşiklerin hepsi daha fazla etkiye sahiptir {Clabt, Niabt, NiClabt, NiMeabt (62,50 µg/mL) > abt, Meabt (125,00 µg/mL)}.

Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *E. faecalis* bakterisine karşı MİK değerlerinin Levoflaksin ve Vankomisin (62,50 µg/mL) ile karşılaştırıldığında bileşiklerin hepsinin aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili iken (Clabt hariç), Clabt ise daha iyi aktiviteye (31,25 µg/mL) sahip olduğu gözlenmiştir. Sefepim (31,25 µg/mL) ile

karşılaştırıldığında ise Clabt aynı etkiye sahip iken diğer bileşiklerin daha az aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (62,50 µg/mL).

Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *Candida Albican* mayasına karşı MİK değerleri

Flukonazol (62,50 µg/mL) ile karşılaştırıldığında Clabt daha iyi derecede (15,60 µg/mL) etkili iken diğer bileşiklerin ise daha az etkili olduğu gözlenmiştir {abt, Meabt, NiClabt, NiMeabt (125,00 µg/mL) > Niabt (250,00 µg/mL)}.

Tablo 1. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları (µg/mL).

	<i>E.coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>L.monocytogenes</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Vankomisin	31,25	31,25	250,00	125,00	62,50	62,50	-
Levoflaksasin	31,25	31,25	62,50	31,25	62,50	31,25	-
Sefepim	62,50	62,50	62,50	31,25	31,25	31,25	-
Fluconazole	-	-	-	-	-	-	62,50
abt	125,00	62,50	125,00	31,25	62,50	125,00	125,00
Clabt	62,50	62,50	62,50	31,25	31,25	62,50	15,60
Meabt	125,00	62,50	125,00	62,50	62,50	125,00	125,00
Niabt	125,00	62,50	62,50	15,60	62,50	62,50	250,00
NiClabt	125,00	62,50	62,50	31,25	62,50	125,00	125,00
NiMeabt	125,00	125,00	62,50	62,50	62,50	125,00	125,00

V. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 2-aminobenzotiyazol, 2-amino-6-klorobenzotiyazol ve 2-amino-6-metilbenzotiyazolün Ni(II) kompleksleri {[Ni(abt)₂Cl₂] (Niabt), [Ni(Clabt)₂Cl₂] (NiClabt) ve [Ni(Meabt)₂Cl₂] (NiMeabt)} literatürde bulunan yöntemlerle sentezlenmiştir.

Başlangıç maddeleri ve Ni(II) komplekslerinin *C. Albicans* mayası, *B. subtilis*, *E. faecalis*, *P. Aeruginosa*, *S. aureus*, *L. Monocytogenes* ve *E. coli* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir.

Elde edilen komplekslerin AAS sonuçlarına göre literatürde bulunan yapılar olduğu görülmüştür.

Başlangıç maddeleri ve elde edilen Ni(II) kompleksleri aktivite çalışmaları sonucunda maya ve bakterilere karşı aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bileşikler de en iyi aktiviteyi *C. albicans* mayasında Clabt ve bakterilerde ise *L. monocytogenes*'te Niabt, *P. aeruginosa*'da Clabt ve *E. coli*'de Clabt, *S. aureus*'da abt, Clabt, Meabt, Niabt ve NiClabt, *B. subtilis*'te Clabt, Niabt, NiClabt ve NiMeabt, *E. faecalis*'te Clabt göstermiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon'unca, 2022/03 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Katkılarından dolayı komisyona teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- [1] G. Achaiah, N. S. Goud, K. P. Kumar, and P. Mayuri, "Review on 2-substituted benzothiazoles: Diversity of synthetic methods and biological activities," *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 7(4), pp. 1375-1382, 2016.
- [2] P. S. Yadav, D. Prakash, and G. P. Senthilkumar, "Benzothiazole: Different methods of synthesis and diverse biological activities," *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, vol. 3(1), pp. 01-07, 2011.
- [3] J. Joseph, G. B Janaki, and J. Dharmaraja, "Metal complexes of 2-aminobenzothiazole derivatives as a versatile system tuning up their structural and biological properties," *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 8, pp. 133-152, 2016.
- [4] H. İlkimen, C. Yenikaya, M. Sarı, M. Bülbül, E. Tunca, and H. Dal, "Synthesis and characterization of a proton transfer salt between 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-aminobenzothiazole, and its complexes and their inhibition studies on carbonic anhydrase isoenzymes," *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, vol. 29(3), pp. 353-361, 2014.
- [5] S. A. Heleno, A. Martins, M. J. R. P. Queiroz, and I. C. F. R. Ferreira, "Bioactivity of phenolic acids: metabolites versus parent compounds: a review," *Food Chem.*, vol. 173, pp. 501-513, 2015.
- [6] M. N. Deodhar, A. C. Dongre, and S. D. Kudale, "Analgesic and antiinflammatory activity of derivatives of 2-aminobenzothiazole," *Asian J. Chem.*, vol. 24(6), pp. 2747-2752, 2012.
- [7] H. İlkimen, C. Yenikaya, A. Gülbandır, and M. Sarı, "Synthesis and characterization of a novel proton salt of 2-amino-6-nitrobenzothiazole with 2,6-pyridinedicarboxylic acid and its metal complexes and

- their antimicrobial and antifungal activity studies,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1120, pp. 25-33, 2016.
- [8] H. İlkimen, C. Yenikaya, M. Sari, M. Bülbül, E. Tunca, H. Dal, and M. Baş, “Synthesis and characterization of complexes of a novel proton transfer salt and their inhibition studies on carbonic anhydrase isoenzymes,” *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, vol. 30(2), pp. 195-203, 2015.
- [9] A. I. P. Sinha, S. P. Tewari, and B. K. Sinha, “Pd(II) complexes of 2-aminobenzothiazolei” *Acta Ciencia Indica Chem.*, vol. 16C(1), pp. 77, 1990.
- [10] K. K. Zhang, X. Fang, H. Y. Yu, H. Ke, and J. D. Wang, “catena-Poly[lead(II)-bis(μ -2-amino-1,3-benzothiazole-6-carboxylato)],” *Acta Cryst.*, vol. E66, pp. m1700-m1701, 2010.
- [11] L. D'Ornelas, T. Castrillo, B.L. Hernandez de, A. Narayan, and R. Atencio, “Osmium clusters derived from the reactions of $[\text{Os}_3(\text{CO})_{10}(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ with aminothiazole compounds; X-ray structures of $[\text{Os}_3(\mu\text{-H})(\text{CO})_{10}(\mu\text{-C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{S})]$, $[\text{Os}_3(\mu\text{-H})(\text{CO})_9(\mu^3\text{-}\eta^2\text{-C}_3\text{H}_5\text{N}_2\text{S})]$ and $[\text{Os}_3(\mu\text{-H})(\text{CO})_9(\mu^3\text{-}\eta^2\text{-C}_6\text{H}_7\text{ON}_2\text{S})]$,” *Inorg. Chimica Acta*, vol. 342, pp. 1-8, 2003.
- [12] S. P. Tewari, P. Tripathi, and A. I. P. Sinha, “Silver(I) complexes of 2-thiazolamine and 2-benzothiazolamines,” *Asian J. Chem.*, vol. 3(2), pp. 124-127, 1991.
- [13] M. M. El-ajaily, F. I. El-Moshaty, R. S. El-Zweay, and A. A. Maihub, “New Co(III) mixed ligand complexes effect on the germination and root length of wheat,” *Inter. J. ChemTech Res.*, vol. 1(1), pp. 80-87, 2009.
- [14] S.R. Fan, and L.G. Zhu, “Structural diversity and fluorescent properties of copper(II) complexes constructed by 5-sulfosalicylate and 2,2'-bipyridine,” *J. Mol. Struct.*, vol. 827, pp. 188-194, 2007.
- [15] H. İlkimen, “2-Amino-(4;5;6)-substitübenzotiyazol Türevlerinin Metal Kompleksleri ve Biyolojik Özellikleri Hakkında Literatür Çalışması,” *Kilis 7 Aralık Üni. Fen ve Müh. Der.*, vol. 1(2), pp. 78-94, 2017.
- [16] H. İlkimen, “2-Aminobenzotiyazolün karışık ligandlı metal kompleksleri ve biyolojik özellikleri hakkında literatür çalışması,” *Pamukkale Üni. Müh. Bil. Der.*, 2018, 42(7), 1360-1369.
- [17] S. A. Kadirova, N. A. Parpiev, and B. Tashkhodzhaev, “Synthesis and spectroscopic and x-ray diffraction studies of complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) chlorides with benzothiazole derivatives,” *O'zbekiston Kimyo J.*, vol. 1, pp. 3-9, 2008.
- [18] R. Misra, B. B. Mahapatra, and S. Guru, “Cobalt(II) and copper(II) complexes with substituted aminobenzothiazoles. Part II,” *J. Indian Chem. Soc.*, vol. 58(8), pp. 808-810, 1981.
- [19] M. R. Chaurasia, P. Shukla, and N. K. Singh, “Synthesis and structural studies of 6-methyl-2-aminobenzothiazole with transition metal ions,” *Indian J. Phy. Nat. Sci.*, vol. 2(A), pp. 1-5, 1982.
- [20] M. Hemamalini, and H. K. Fun, “2-Amino-5-chloropyridinium 3-carboxy-4-hydroxybenzenesulfonate,” *Acta Cryst.*, vol. E66, pp. o2323-o2324, 2010.
- [21] Z.A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, and Güven, K. “Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 2-[[benzoxazole/benzimidazole2yl)sulfanyl] acetylamino]thiazoles,” *Arch. Pharm. Res.*, vol. 27(11), pp. 1081-1085, 2004.
- [22] Z. A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, G. Reval, and K. Güven, “Synthesis and antimicrobial activity of some thiazolyl-pyrazoline derivatives,” *Phosp., Sulfur, Silicon Rel. Elem.*, vol. 182(4), pp. 749-764, 2007.
- [23] İ. Avan, A. Güven, and K. Güven, “Synthesis and antimicrobial investigation of some 5H-pyridazino[4,5-b]indoles,” *Turkish J. Chem.*, vol. (37), pp. 271-291, 2013.