

2-Amino-5-substitüepiridin Türevleri ile 2-Metoksi-5-sulfamoyilbenzoik Asitin Proton Transfer Tuzlarının Sentezi, Karakterizasyonu, Antimikrobiyal ve Antifungal Aktivitelerinin İncelenmesi

Halil İlkimen^{1*} ve Aysel Gülbandır³

¹Kimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Türkiye

²Gıda Mühendisliği Bölümü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Türkiye

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

Özet – Bir asit ve baz arasındaki proton transfer reaksiyonları, tuzların varlığından, yaşama uygun ortamlardaki yaygın amino asitlerin zwitteriyonik doğasına veya proteinler ve substratlar arasındaki etkileşimlere kadar birçok doğal olaylarında gözükmektedir. Proton transfer tuzları, asitin hidrojeni bazın ortaklaşmamış elektronu ile transfer edilerek artı ve eksi yükleri içeren bileşiklerdir. Aktif farmasötik bileşenlerin tuzlarda iyonizasyonu, ilaçların formülasyonunda çok önemli bir rol oynar. 2-Metoksi-5-sulfamoyilbenzoik asit bileşiklerinin, antiinflamatuvar, antipolineraz, antifungal, antibakteriyel, antioksidan, antitümör, antikonvülsan, anti-glokom, diüretik, menisküs enfeksiyon tedavisi, ağrı kesici ve antidiyabetik gibi biyolojik aktivite çalışmaları vardır. Literatürde 2-metoksi-5-sulfamoyilbenzoik asit türevleri bol miktarda sentezlenmesine rağmen proton transfer tuzları ve metal kompleksleri ile ilgili çalışmaları çok azdır. 2-Aminopiridin türevleri ve çeşitli asit türevleri ile yapılan proton transfer tuzu ve metal komplekslerinin analjezik, antiviral, antibakteriyel, antiparaziter, antifungal, antikonvülsan, antihistaminik, antidiyabetik, kardiyotonik, antialzheimer, antiinflamatuvar gibi biyolojik aktivite çalışmaları vardır. 2-Metoksi-5-sulfamoyilbenzoik asit ile 2-aminopiridin türevlerinin proton transfer tuzu ve metal kompleksleri yok denecek kadar azdır. Bu çalışmada, 2-metoksi-5-sulfamoyilbenzoik asit ile 2-amino-5-(bromo/kloro/siyano)piridin türevlerinin'in proton transfer tuzları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR ve NMR(¹H ve ¹³C) analizleri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler – 2-Metoksi-5-Sulfamoyilbenzoik Asit, 2-Aminopiridin, Proton Transfer Tuzu, Antibakteriyel Aktivite, Antifungal Aktivite

I. GİRİŞ

2- Asit ve baz arasındaki proton transfer reaksiyonları, tuzların varlığı, amino asitlerin zwitter iyonik doğası, proteinler ve substratlar arasındaki etkileşimi gibi olaydan sorumludur. Kimyasal açıdan asit-baz dengesi kolaylıkla incelenebilir. Özellikle, iyonize türlerin aktivitesi çözelti içinde ölçülebilir ve asit ayrışma sabitleri (K_a), tipik olarak pK_a değerleri biçiminde hesaplanıp raporlanabilir. Ayrıca sulu pK_a değerlerini moleküler yapıdan tahmin etmek için sağlam hesaplamalı modeller geliştirilmiştir [1,2]. Cambridge Yapısal Veri Tabanında (CSD) bildirilen çok sayıda moleküler tuz [2] ve

zwitteriyonik kristal yapılarının gösterdiği gibi, katı halde proton transferi de yaygındır [3]. Moleküler kristallerde, proton transfer reaksiyonları genellikle tamamen kimyasal maddenin bir tarafında yer alır. Denklem, ya proton transferinin gerçekleşmediği bir co-kristal ya da bir protonun asitten baza transfer edildiği bir tuzu verir. İstisnalar arasında katı hal proton iletkenleri gibi dinamik sistemler [4] veya protonların asit ile baz arasında kısmen yer aldığı durumlar yer alır [5]. Bu tür sistemlerin karakterizasyonu, X-ışını kırınım verileri kullanılarak H atomlarının yerinin belirlenmesiyle ilgili doğal zorluklar nedeniyle karmaşık hale gelebilir ve bazı durumlarda proton transferinin boyutu sıcaklığa bağlı olabilir [6,7]. Bu nedenle,

tamamlayıcı karakterizasyon teknikleri, XPS [8-10], katı hal NMR [11] veya nötron kırınımı [12,13], asit H atomlarının konumunu tam olarak belirlemek için sıklıkla kullanılması gerekir. Aynı kristalde asit veya bazın hem iyonize hem de iyonize olmayan türlerinin mevcut olduğu durumlar da vardır [14].

2-Metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit türevlerinin ağrı kesici, antimikrobiyal, romatizma tedavisi, menisküs, enzim inhibitörü, antidiyabetik ve antiinflamatuvar gibi aktiviteleri vardır [15-20]. 2-Metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asitin bazı metal kompleksleri [20-23], 2-aminopiridin türevleri [24-26] ile tuzları ve Cu(II) kompleksleri sentezlenip yapıları aydınlatılmıştır [22].

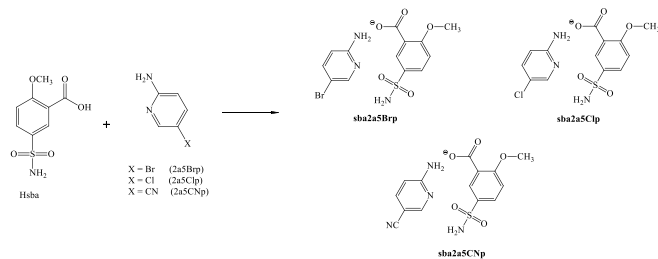
2-Aminopiridin türevlerinin antihistaminik, analjezik, antibakteriyel, antikonvülsan, antidiyabetik, antifungal, kardiyotonik, antiparaziter, antiviral ve antiinflamatuvar gibi aktivite çalışmaları mevcuttur [27]. 2-Aminopiridinler, çeşitli inorganik uygulamalarda şelatlayıcı ligandlar olarak kullanılır [28].

Bu çalışmada, 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit (Hsba) ile 2-amino-5-(bromo/kloro/siyano)piridin türevlerinin'in proton transfer tuzları (sba2a5Brp, sba2a5Clp ve sba2a5CNp) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler yapıları IR ve NMR(¹H ve ¹³C) analizleri ile aydınlatılmıştır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

A. Tuzların Sentezi

10 mmol 2-Aminopridin türevi {2a5Brp, 2a5Clp ve 2a5CNp} ve 10 mmol Hsba 100 mL saf etanolde çözüldü. 72 Saat karıştırıldıktan sonra çöken tuzlar süzüldü ve kurutuldu (Verim: sba2a5Brp için %93, sba2a5Clp için %91 ve sba2a5CNp için %90).



Şekil 1. Tuzların 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 ($1,0 \times 10^8$ (cfu)/mL) ayarlanmıştır [29-32].

III. BULGULAR

Tablo 1. Tuzlar ve karışımın IR değerleri (cm^{-1}).

	sba2a5Brp	sba2a5Clp	sba2a5CNp
v(OH)	-	-	-
v(NH ₂)	3437(m) 3366(m) 3273(m) 3149(m)	3314(m) 3252(m) 3212(m) 3112(m)	3365(m) 3328(m) 3231(m)
v(CH) _{Ar}	3092(w)	3072(w)	3093(w)
v(CH) _{Alf.}	2987(w) 2936(w) 2901(w)	2980(w) 2943(w) 2896(w)	2932(w) 2912(w) 2860(w)
v(N ⁺ H)	2735(w) 2569(w)	2753(w) 2521(w)	2738(w) 2513(w)
v(CN)	-	-	2236(s)
v(C=O)	1705(s)	1669(s)	1683(s)
v(C=N)	1598(s)	1639(s)	1635(s)
v(C=C)	1574(s) 1545(s) 1493(s) 1472(s) 1438(s)	1568(s) 1501(s) 1462(s) 1438(s) 1411(s)	1609(s) 1584(s) 1556(s) 1484(s) 1453(s)
v(NO ₂)	-	-	-
v(CO)	1400(s) 1289(s) 1080(s)	1374(s) 1277(s) 1087(s)	1351(s) 1276(s) 1081(s)
v(S=O)	1332(s) 1172(s) 1113(s)	1321(s) 1172(s) 1127(s)	1295(s) 1148(s) 1127(s)
v(py)	770(s)	791(s)	778(s)

Tablo 2. sba2a5Brp tuzunun ¹H ve ¹³C NMR sonuçları (ppm)

	¹ H NMR	¹³ C NMR
H ⁵	7,27 (1H, d) [³ J _{H5-H6} = 8,784 Hz]	C ² 166,724
H ⁶ , H ¹⁸	7,92 (2H, d+s) [³ J _{H6-H5} = 10,424 Hz]	C ³ 121,531
H ⁸	8,11 (1H, s)	C ⁴ 159,004
H ¹⁰	3,07 (3H, s)	C ⁵ 105,534
H ¹²	7,34 (2H, s)	C ⁶ 131,096
H ¹³	-	C ⁷ 136,009
H ¹⁵	7,48 (1H, d) [³ J _{H15-H16} = 8,010 Hz]	C ⁸ 129,152
H ¹⁶	6,41 (1H, d) [³ J _{H16-H15} = 8,793 Hz]	C ¹⁰ 56,727
H ¹⁹	6,16 (2H, s)	C ¹⁴ 160,819 C ¹⁵ 148,171 C ¹⁶ 113,165 C ¹⁷ 110,504 C ¹⁸ 139,729

Tablo 3. sba2a5Clp tuzunun ¹H ve ¹³C NMR sonuçları (ppm)

	¹ H NMR	¹³ C NMR
H ⁵	7,27 (1H, d) [³ J _{H5-H6} = 8,675 Hz]	C ² 168,726
H ⁶	7,92 (1H, d) [³ J _{H6-H5} = 8,137Hz]	C ³ 121,548
H ⁸	8,11 (1H, s)	C ⁴ 158,880
H ¹⁰	3,87 (3H, s)	C ⁵ 109,759
H ¹²	7,33 (2H, s)	C ⁶ 131,086
H ¹³	-	C ⁷ 136,011
H ¹⁵	7,39 (1H, d) [³ J _{H15-H16} = 8,233 Hz]	C ⁸ 129,147
H ¹⁶	6,45 (1H, d) [³ J _{H16-H15} = 8,708 Hz]	C ¹⁰ 56,716
H ¹⁸	7,86 (1H, s)	C ¹⁴ 160,817
H ¹⁹	6,12 (2H, s)	C ¹⁵ 146,005 C ¹⁶ 117,849 C ¹⁷ 113,157 C ¹⁸ 137,203

Tablo 4. sba2a5CNp tuzunun ¹H ve ¹³C NMR sonuçları (ppm)

	¹ H NMR	¹³ C NMR
H ⁵	7,26 (1H, d) [³ J _{H5-H6} = 8,675 Hz]	C ² 166,710
H ⁶	7,92 (1H, d) [³ J _{H6-H5} = 8,137 Hz]	C ³ 129,197
H ⁸	8,13 (1H, s)	C ⁴ 162,963
H ¹⁰	3,87 (3H, s)	C ⁵ 121,479
H ¹²	7,34 (2H, s)	C ⁶ 133,057
H ¹³	-	C ⁷ 135,967
H ¹⁵	7,64 (1H, d) [³ J _{H16-H17} = 8,233 Hz]	C ⁸ 131,134
H ¹⁶	6,48 (1H, d) [³ J _{H17-H18} = 8,708 Hz]	C ¹⁰ 56,693
H ¹⁸	8,31 (1H, s)	C ¹⁴ 163,608
H ¹⁹	6,98 (2H, s)	C ¹⁵ 160,852 C ¹⁶ 113,137 C ¹⁷ 107,595 C ¹⁸ 147,432 C ²⁰ 134,850

IV. TARTIŞMA

A. IR sonuçları

Tuzların IR spektrumunda (Tablo 1 ve Ekler 1-4); ν(N-H) grubundan kaynaklanan titreşim bantları sba2a5Brp tuzunda 3437, 3366, 3273 ve 3149 cm⁻¹'de, sba2a5Clp tuzunda 3314, 3252, 3212 ve 3112 cm⁻¹'de ve sba2a5CNp tuzunda 3365, 3328 ve 3231cm⁻¹'de gözlenmiştir. Tuzların 2753-2513 cm⁻¹ aralığında gözlenen zayıf titreşim bantlarının ν(N⁺-H) gözlenmesi önerilen yapıları desteklemektedir. Tuzların yapılarındaki aromatik ve alifatiklik ν(C-H) gerilmeleri 3072-3093 cm⁻¹ ve 2987-2860 cm⁻¹ aralığında ortaya çıkmaktadır. Tuzların ν(C=O) grubunun bantları sırasıyla 1705, 1669 ve 1683 cm⁻¹'de gözlenmektedir. Spektrumlarında, 1639-1411 cm⁻¹ aralığında ν(C=N) ve ν(C=C), 1400-1080 cm⁻¹ aralığında ν(C-O), 1332-1113 cm⁻¹ aralığında ν(S-O) ve 791-767 cm⁻¹ aralığında ν(py) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. sba2a5CNp tuzunda ν(CN) gerilmesinden kaynaklanan pik 2236 cm⁻¹'de gözlenmiştir.

Tablo 5. Bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları (µg/mL).

	<i>B. subtilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>L. monocytogens</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Vankomisin	250,00	62,50	31,25	31,25	125,00	62,50	-
Levoflaksin	62,50	62,50	31,25	31,25	31,25	31,25	-
Sefepim	62,50	31,25	62,50	62,50	31,25	31,25	-
Flukonazol	-	-	-	-	-	-	62,50
Hsba	62,50	125,00	125,00	125,00	31,25	31,25	125,00
2a5Brp	62,50	62,50	62,50	125,00	31,25	62,50	125,00
2a5Clp	31,25	62,50	62,50	31,25	62,50	31,25	62,50
2a5CNp	31,25	31,25	31,25	62,50	125,00	31,25	31,25
sba2a5Brp	62,50	62,50	125,00	31,25	62,50	62,50	125,00
sba2a5Clp	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50
sba2a5CNp	62,50	31,25	125,00	125,00	62,50	125,00	125,00

B. NMR sonuçları

sba2a5Brp (Tablo 2 ve Ekler 4, 5), sba2a5Clp (Tablo 3 ve Ekler 6, 7) ve sba2a5CNp (Tablo 4 ve Ekler 8, 9) tuzlarının NMR sonuçları Tablolar 2-4 ve Ekler 4-9'da verilmiştir.

Tüm tuzların H⁵, H⁶, H⁸, H¹⁰ ve H¹² protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri, 7,26-7,27 ppm (H⁵, ³J_{H5-H6} = 8,675-8,784 Hz, 1H'lık doublet), 7,92 ppm (H⁶, ³J_{H6-H5} = 8,317-10,424 Hz, 1H'lık doublet), 8,11-8,13 ppm (H⁸, 1H'lık singlet), 3,07-3,87 ppm (H¹⁰, 3H'lık singlet) ve 7,33-7,34 ppm'de (H¹², 2H'lık singlet) gözlenmiştir. sba2a5Brp tuzunun 2a5Brp'den kaynaklanan pikler, 7,48 ppm (H¹⁵, ³J_{H15-H16} = 8,010 Hz) ve 6,41 ppm'de (H¹⁸, ³J_{H16-H15} = 8,793 Hz) 1H'lık doublet pikler ile 7,92 ppm'de (H¹⁸) 1H'lık singlet ve 6,16 ppm'de (H¹⁹) 2H'lık singlet pikler ; sba2a5Clp tuzunun 2a5Clp'den kaynaklanan pikler, 7,48 ppm (H¹⁵, ³J_{H15-H16} = 8,233 Hz) ve 6,41 ppm'de (H¹⁸, ³J_{H16-H15} = 8,708 Hz) 1H'lık doublet pikler ile 7,86 ppm'de (H¹⁸) 1H'lık ve 6,12 ppm'de (H¹⁹) 2H'lık singlet pikler ve sba2a5CNp tuzunun 2a5CNp'den kaynaklanan pikler, 7,64 ppm (H¹⁵, ³J_{H15-H16} = 8,233 Hz) ve 6,48 ppm'de (H¹⁶, ³J_{H16-H15} = 8,708 Hz) 1H'lık doublet pikler ile 8,31 ppm'de (H¹⁸) 1H'lık ve 6,98 ppm'de (H¹⁹) 2H'lık singlet pikler olarak gözlenmiştir.

Tuzların ¹³C-NMR spektrumunda sırasıyla on üç, on üç ve on dört tane karbon piki gözlenmiştir (Tablolar 2-4 ve Ekler 5, 7, 9); sba ait olan karbon pikleri 166,724-168,726 ppm (C²), 121,531-129,197 ppm (C³), 158,880-162,963 ppm (C⁴), 105,534-121,479 ppm (C⁵), 131,086-133,057 ppm (C⁶), 135,967-136,011 ppm (C⁷), 129,147-131,134 ppm (C⁸) ve 56,693-56,727 ppm'de (C¹⁰) gözlenirken, 2-aminopiridin türevlerine ait karbon

pikleri ise 160,817-163,608 ppm (C¹⁴), 148,171-160,852 ppm (C¹⁵), 113,165-117,849 ppm (C¹⁶), 107,595-113,157 ppm (C¹⁷) ve 137,203-147,432 ppm (C¹⁸) aralığında görülmektedir. sba2a5CNp tuzunda 134,850 ppm'de ise C²⁰ piki gözlenmiştir. Tüm tuzlarda Hsba'ya ait -COOH hidrojenleri (H¹) spektrumlarında gözlenmemiştir. Bu hidrojenlerin aminopiridinlerdeki N¹³'e transfer olduğu düşünülmektedir (H¹ ⇌ H¹³). Aynı tuzların IR spektrumu alındığında H¹ veya H¹³'nin varlığı belirlenmiştir (Ekler 1-3).

C. Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bu çalışmada, başlangıç maddeleri ve tuzlarının mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları incelenmiştir. Elde edilen MİK değerleri Tablo 5'de verilmiştir. Antifungal sonuçlar Flukonazol ile antibakteriyel sonuçlar ise Vankomisin, Levoflaksin ve Sefepim antibiyotikleri ile karşılaştırılmıştır.

B. subtilis bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Sefepim ve Levoflaksin (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a5Clp ve 2a5CNp bileşikleri daha iyi aktivite (31,25 µg/mL) gösterirken, diğer bileşikler ise benzer aktivite (62,50 µg/mL) göstermiştir. Vankomisin (250,00 µg/mL) ile kıyaslandığında ise tüm bileşikler daha iyi aktivite göstermiştir.

E. faecalis bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin ve Levoflaksin (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a5CNp ve sba2a5CNp bileşikleri daha iyi aktivite (31,25 µg/mL) gösterirken, Hsba hariç diğer bileşikler aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili iken, Hsba'in ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir. Sefepim (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında ise

2a5CNp ve sba2a5CNp bileşikleri aynı derecede etkili iken (31,25 µg/mL), diğer bileşiklerin daha az derecede etkili olduğu gözlenmiştir (62,50 µg/mL).

S. aureus bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında, 2a5CNp bileşiğinin aynı derecede (31,25 µg/mL) aktiviteye sahip iken, diğer bileşikler daha az aktiviteye sahiptir {2a5Brp, 2a5Clp, sba2a5Clp (62,50 µg/mL) > Hsba, sba2a5Brp ve sba2a5CNp (125,00 µg/mL)}. Sefepim (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a5CNp bileşiği daha iyi aktiviteye (31,25 µg/mL) sahiptir. 2a5Brp, 2a5Clp ve sba2a5Clp bileşiklerinin aynı derecede aktiviteye (62,50 µg/mL) sahip iken, diğer bileşiklerin daha az aktiviteye (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

E. coli bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a5Clp ve sba2a5Clp bileşikleri aynı derecede (31,25 µg/mL) etkili olduğu, diğer maddelerin ise daha az etkili {2a5CNp, sba2a5Clp (62,50 µg/mL) > Hsba, 2a5Brp, sba2a5CNp (125,00 µg/mL)} olduğu gözlenmiştir. Sefepim ile kıyaslandığında ise; 2a5Clp ve sba2a5Clp (31,25 µg/mL) bileşiklerinin daha iyi etkili olduğu, 2a5CNp ve sba2a5Clp bileşikleri aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu ve diğer maddelerin ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

L. monocytogenes bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin (125,00 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a5CNp aynı derecede (125,00 µg/mL) aktiviteye sahip olduğu, diğer bileşiklerin daha iyi {Hsba, 2a5Brp (31,25 µg/mL) > 2a5Clp, sba2a5Clp, sba2a5CNp (62,50 µg/mL)} aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Sefepim ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında ise; Hsba ve 2a5Brp (31,25 µg/mL) bileşiklerinde aynı derece aktivite sahipken diğer maddeler daha az etkili {2a5Clp, sba2a5Clp, sba2a5CNp (62,50 µg/mL) > 2a5CNp (125,00 µg/mL)} olduğu gözlenmiştir.

P. aeruginosa bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; Hsba, 2a5Clp ve 2a5CNp (31,25 µg/mL) bileşiğinin daha iyi aktiviteye sahipken, 2a5Brp, sba2a5Brp ve sba2a5Clp bileşikleri aynı derecede (62,50 µg/mL) aktiviteye sahip olduğu, sba2a5CNp bileşiğinin ise daha az etkili olduğu gözlenmiştir (125,00 µg/mL). Bileşiklerin Sefepim ve Levoflaksin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında ise; Hsba, 2a5Clp ve 2a5CNp (31,25 µg/mL)

bileşiklerinin aynı derecede aktiviteye sahip olduğu, diğer maddelerin daha az etkili olduğu gözlenmiştir {2a5Brp, sba2a5Brp, sba2a5Clp (62,50 µg/mL) sba2a5CNp (125,00 µg/mL)}.

Candida Albican mayasına karşı bileşiklerin MİK değerleri Fluconazole (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; 2a5CNp (31,25 µg/mL) bileşiğinin daha iyi derecede etkili olduğu, 2a5Clp ve sba2a5Clp bileşiklerinin aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, Hsba, 2a5Brp, sba2a5Brp ve sba2a5CNp bileşiklerinin ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

V. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 2-metoksi-5-sülfamoyilbenzoik asit (Hsba) ile 2-amino-5-(bromo/kloro/siyano)piridin türevlerinin'in proton transfer tuzları (sba2a5Brp, sba2a5Clp ve sba2a5CNp) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler yapıları IR ve NMR(¹H ve ¹³C) analizleri ile aydınlatılmıştır. Başlangıç maddeleri ve proton transfer tuzlarının *E. faecalis*, *L. monocytogenes*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* bakterilerine ve *C. Albicans* mayasına karşı antibakteriyel ve anti fungal aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal aktiviteler Flukonazol ile kıyaslanırken, antibakteriyel aktiviteleri ise Levofloksasin, Sefepim ve Vankomisin ile kıyaslanmıştır.

Elde edilen maddeler DMSO, etanol, su ve DMF'de çözünmektedir. Tuzların IR spektrumlarında yapıları destekleyen fonksiyonel grupların titreşim bantları mevcuttur. Tuzların NMR spektrumları incelendiğinde, asit (Hsba):baz (2a5Brp, 2a5Clp ve 2a5CNp) oranları 1:1 olarak bulunmuştur.

Başlangıç maddeleri, tuzların aktivite çalışmaları sonucunda bakteri ve mayaya karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Bileşikler de en iyi aktiviteyi *B. subtilis* bakterisinde 2a5Clp ve 2a5CNp (31,25 µg/mL), *E. faecalis* bakterisinde 2a5CNp ve sba2a5CNp (31,25 µg/mL), *S. aureus* bakterisinde 2a5CNp (31,25 µg/mL), *E. coli* bakterisinde 2a5Clp ve sba2a5Brp (31,25 µg/mL), *L. monocytogenes* bakterisinde Hsba ve sba2a5Brp (31,25 µg/mL), *P. aeruginosa* bakterisinde Hsba, 2a5Clp ve 2a5CNp (31,25 µg/mL) ve *C. albicans* mayasında 2a5CNp (31,25 µg/mL)'de gözlenmiştir.

TEŞEKKÜR

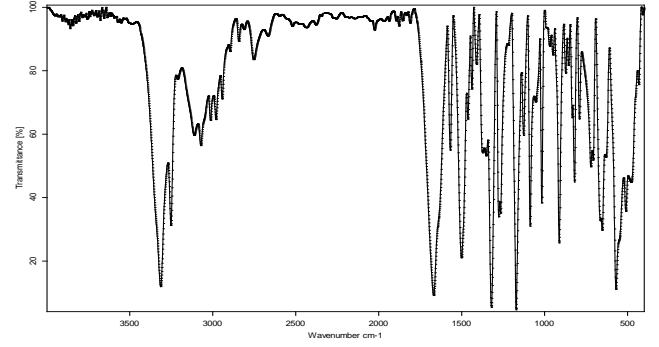
Bu çalışma, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon'unca, 2022/03 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Katkılarından dolayı komisyona teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

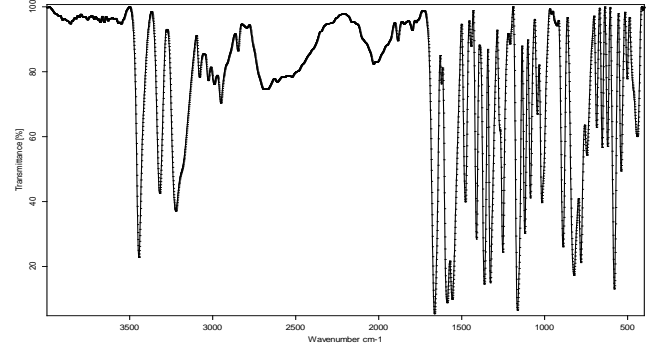
- [1] D. D. Perrin, B. Dempsey, and E. P. Serjeant, "pK_a prediction for organic acids and bases," Springer, 1981.
- [2] D. A. Haynes, W. Jones, and W. D. S. Motherwell, "Occurrence of pharmaceutically acceptable anions and cations in the Cambridge Structural Database". *J. Pharm. Sci.*, vol. 94, pp. 2111-2120, 2005.
- [3] C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, and S. C. Ward, "The Cambridge Structural Database," *Acta Cryst.*, vol. B72, pp. 171-179, 2016.
- [4] M. Sadakiyo, T. Yamada, and H. Kitagawa, "Rational design for highly proton-conducting metal-organic frameworks," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, pp. 9906-9907, 2009.
- [5] J. S. Stevens, S. Coultas, C. Jaye, D. A. Fischer, and S. L. M. Schroeder, "Core level spectroscopies locate hydrogen in the proton transfer pathway-identifying quasi-symmetrical hydrogen bonds in the solid state," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 22, pp. 4916-4923, 2020.
- [6] J. S. Stevens, M. Walczak, C. Jaye, and D. A. Fischer, "In situ solid-state reactions monitored by X-ray absorption spectroscopy: temperature-induced proton transfer leads to chemical shifts," *Chem. Eur. J.*, vol. 22, pp. 15600-15604, 2016.
- [7] C. C. Wilson, N. Shankland, and A. J. Florence, "A single-crystal neutron diffraction study of the temperature dependence of hydrogen-atom disorder in benzoic acid dimers," *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, vol. 92, pp. 5051-5057, 1996.
- [8] J. S. Stevens, S. J. Byard, and S. L. M. Schroeder, "Salt or co-crystal? determination of protonation state by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS)," *J. Pharm. Sci.*, vol. 99, pp. 4453-4457, 2010.
- [9] S. Tothadi, T. R. Shaikh, S. Gupta, R. Dandela, C. P. Vinod, and A. K. Nangia, *Cryst. Growth Des.*, 2021, 21, 735-747.
- [10] P. T. Edwards, L. K. Saunders, A. R. Pallipurath, A. J. Britton, E. A. Willneff, E. J. Shotton, and S. L. M. Schroeder, "Proton transfer on the edge of the salt/cocrystal continuum: X-ray photoelectron spectroscopy of three isonicotinamide salts," *Cryst. Growth Des.*, vol. 21(11), pp. 6332-6340, 2021.
- [11] L. Rajput, M. Banik, J. R. Yarava, S. Joseph, M. K. Pandey, Y. Nishiyama, and G. R. Desiraju, "Exploring the salt-cocrystal continuum with solid state NMR using natural-abundance examples: implications for crystal engineering," *IUCrJ*, vol. 4, pp. 466-475, 2017.
- [12] L. H. Thomas, A. J. Florence, and C. C. Wilson, "Hydrogen atom behaviour imaged in a short intramolecular hydrogen bond using the combined approach of X-ray and neutron diffraction," *New J. Chem.*, vol. 33, pp. 2486-2490, 2009.
- [13] M. M. Blum, M. Mustyakimov, H. Ruterjans, K. Kehe, B. P. Schoenborn, P. Langan, and J. C. H. Chen, "Rapid determination of hydrogen positions and protonation states of diisopropyl fluorophosphatase by joint neutron and X-ray diffraction refinement," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, pp. 713-718, 2009.
- [14] T. Wang, J. S. Stevens, T. Vetter, G. F. S. Whitehead, I. J. Vitorica-Yrezabal, H. Hao, and A. J. Cruz-Cabeza, "Consistency and variability of cocrystals containing positional isomers: the self-assembly evolution mechanism of supramolecular synthons of cresol-piperazine," *Cryst. Growth Des.*, vol. 18, pp. 6973-6983, 2018.
- [15] C. Yenikaya, M. Sarı, M. Bülbül, H. İlkimen, H. Çelik, and O. Büyükgüngör, "Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of a novel proton transfer compound and a mixed-ligand Zn(II) complex," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 18, pp. 930-938, 2010.
- [16] G. H. Hamor, and B. L. Reavlin, "Anticonvulsants III: Alkyl esters of 4-bromo-2-sulfamoylbenzoic acid and 4-chloro-2-sulfamoylbenzoic acid," *J. Pharm. Sci.*, vol. 56, pp. 134-136, 1967.
- [17] Z. H. Choan, M. Hassan, M. K. Khan, and C. T. Supuran, "In-vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of sulfonamide-derived Schiff's bases and their metal complexes," *J. Enzy. Inh. Med. Chem.*, vol. 20, pp. 183-188, 2005.
- [18] A. Scozzafava, T. Owa, A. Mastrolorenzo, and C. T. Supuran, "Anticancer and antiviral sulfonamides," *Curr. Med. Chem.*, vol. 10, pp. 925-953, 2003.
- [19] C. T. Supuran, A. Casini, A. Mastrolorenzo, and A. Scozzafava, "COX-2 Selective inhibitors, carbonic anhydrase inhibition and anticancer properties of sulfonamides belonging to this class of pharmacological agents," *Mini-Rev. Med. Chem.*, vol. 4, pp. 625-632, 2004.
- [20] H. İlkimen, N. Türken, and A. Gülbandır, "Synthesis, characterization, antimicrobial and antifungal activity of studies of two novel aminopyridine-sulfamoylbenzoic acid salts and their Cu(II) complexes," *J. Iran. Chem. Soc.*, vol. 18, pp. 1941-1946, 2021.
- [21] H. İlkimen, S. G. Salün, ve C. Yenikaya, "2-Metoksi-5-sulfamoylbenzoik asitin metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu," *SOCRATES 1st International Health, Engineering and Applied Sciences Congress*. 19-20 Haziran 2021, Ankara, Türkiye.
- [22] H. İlkimen, "Synthesis and characterization of mixed ligand Cu(II) complexes of 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic acid and 2-aminopyridine derivatives," *Macedonian J. Chem. Chemical Eng.*, vol. 38(1), pp. 13-17, 2019.
- [23] H. İlkimen, S. G. Salün, ve C. Yenikaya, "Sulfamoylbenzoik asit türevlerinin Fe(III) metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu," *Euroasia J. Math.-Eng. Nat. Med. Sci.*, vol. 8, pp. 108-116, 2020.
- [24] H. İlkimen, C. Yenikaya, A. Gülbandır, 2-Metoksi-5-sulfamoylbenzoik asit ile 2,3-diaminopiridin türevlerinin proton transfer tuzları ve Cu(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu, antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi. *III. Baskent*

International Conference On Multidisciplinary Studies, September 23-25, 2022, Ankara, Türkiye.

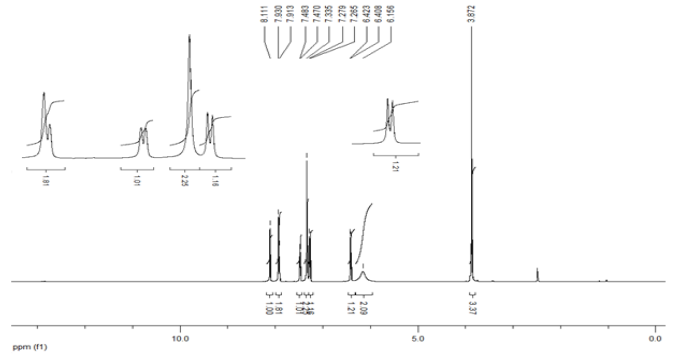
- [25] H. İlkimen, C. Yenikaya, Aysel Gülbandır, 2-Metoksi-5-sulfamoyilbenzoik Asit İle 2-Aminonitropiridin türevlerinin sentezi, karakterizasyonu, antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerinin incelenmesi. 3rd International Conference on Innovative Academic Studies, September 26-28, 2023, Konya, Türkiye.
- [26] H. İlkimen, C. Yenikaya, 2,4-Dikloro-5-sulfamoyilbenzoik asit ile aminometilpiridin türevlerinin Cu(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu. 2nd International Conference on Recent Academic Studies, October 19-20, 2023, Konya, Türkiye.
- [27] M. Marinescu, "2-Aminopyridine – a classic and trendy pharmacophore," *Inter. J. Pharm. Bio. Sci.*, vol. 8(2), pp. 338-355, 2017.
- [28] H. Fuhrmann, S. Brenner, P. Arndt, and R. Kempe, "Octahedral group 4 metal complexes that contain amine, amido, and aminopyridinato ligands: synthesis, structure, and application in α -olefin oligo- and polymerization," *Inorg. Chem.*, vol. 35, pp. 6742-6745, 1996.
- [29] M. Hemamalini, and H. K. Fun, "2-Amino-5-chloropyridinium 3-carboxy-4-hydroxybenzenesulfonate," *Acta Cryst.*, vol. E66, pp. o2323–o2324, 2010.
- [30] 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.
- [31] Z. A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, G. Revial, and K. Güven, "Synthesis and antimicrobial activity of some thiazolyl-pyrazoline derivatives," *Phosp., Sulfur, Silicon Rel. Elem.*, vol. 182(4), pp. 749-764, 2007.
- [32] 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.



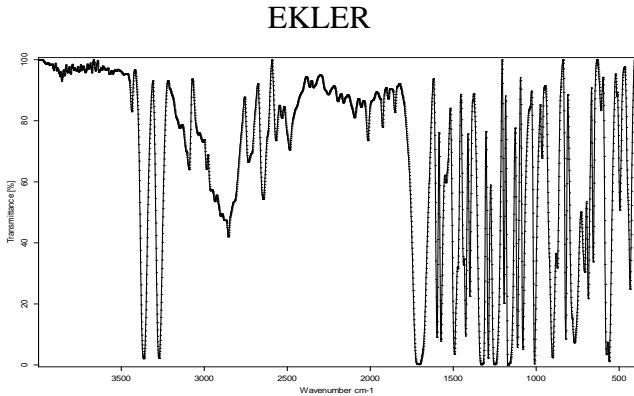
EK 2. sba2a5Clp tuzunun FT-IR spektrumu



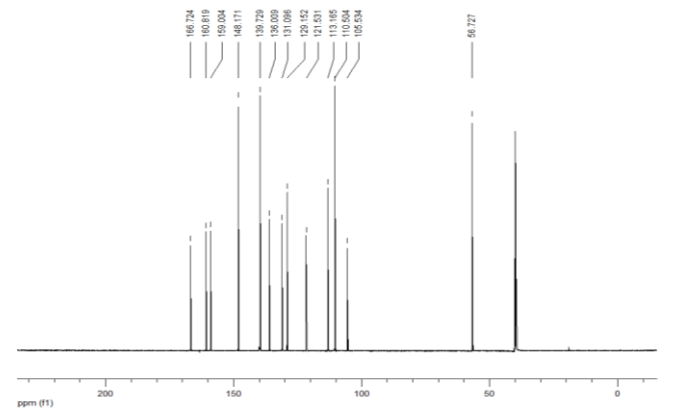
EK 3. sba2a5CNp tuzunun FT-IR spektrumu



EK 4. sba2a5Brp tuzunun ¹H-NMR spektrumu



EK 1. sba2a5Brp tuzunun FT-IR spektrumu



EK 5. sba2a5Brp tuzunun ¹³C-NMR spektrumu

