

Bazı N-Süstitüe Ftalimid Türevlerinin Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi

Sefa ISIK¹ , Ayse TAN^{*2} 

^{*1,2}Vocational School of Technical Sciences, Mus Alparslan University, Muş, TÜRKİYE

(Alınış / Received: 31.07.2024, Kabul / Accepted: 07.10.2024, Online Yayınlanma / Published Online: 27.10.2024)

Anahtar Kelimeler

Fthalimid,
Antimikrobiyal,
Antibakteriyel,
Antifungal,
Dietilamin

ÖZ

Bu çalışmada, bazı N-süstitüe fthalimid türevlerinin (2, 3, 4a-c) antimikrobiyal etkileri Gram-negatif (jenerik *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* Typhimurium, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, şığa toksin üreten *E. coli* O157:H7 (STEC O157:H7)) ve Gram-pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*) üzerinde incelenmiştir. N-süstitüe fthalimid türevlerinin antifungal etkileri ise maya (*Candida albicans*) ve küf (*Aspergillus brasiliensis*) üzerinde test edilmiştir. Antimikrobiyal analizlerde bakterilere karşı vankomisin-30 µg (VA-30), rifampisin-5 µg (RA-5) ve tetrasiklin-30 µg (TE-30), funguslara karşı ise karşı flukonazol-25 µg (FZ-25) pozitif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Genel olarak, N-süstitüe fthalimid türevlerinin (2, 3, 4a-c) Gram-negatif, Gram-pozitif bakteriler, maya ve küf üzerinde önemli antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yapısında dietilamin grubu ihtiva eden 4c bileşiği *C. freundii* ve *L. monocytogenes* üzerinde diğer fthalimid türevlerine ve kontrol bileşiklerine göre en iyi aktiviteyi göstermiştir. Diğer taraftan Br içeren 3 bileşiğinin, *C. freundii* hariç hem antibakteriyel hem de antifungal etkisi ile geniş spektrumlu antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, N-süstitüe fthalimid türevleri (2, 3, 4a-c) yeni ümit verici antimikrobiyal ajanlar olarak düşünülebilir.

Investigation of Antimicrobial Effects of Some N-Substituted Phthalimide Derivatives

Keywords

Phthalimide,
Antimicrobial,
Antibacterial,
Antifungal,
Diethylamine

ABSTRACT

In this study, antimicrobial effects of some N-substituted phthalimide derivatives (2, 3, 4a-c) were investigated on Gram-negative (generic *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* Typhimurium, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, shiga toxin producing *E. coli* O157:H7 (STEC O157:H7)) and Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*). The antifungal effects of N-substituted phthalimide derivatives were tested on yeast (*Candida albicans*) and mold (*Aspergillus brasiliensis*). In the antimicrobial analysis, vancomycin-30 µg (VA-30), rifampicin-5 µg (RA-5) and tetracycline-30 µg (TE-30) against bacteria and fluconazole-25 µg (FZ-25) against fungi were used as positive control groups. In general, N-substituted phthalimide derivatives (2, 3, 4a-c) have been observed to have important antimicrobial activities on Gram-negative, Gram-positive bacteria, yeast, and mold. Compound 4c, which contains a diethylamine group in its structure, showed the best activity on *C. freundii* and *L. monocytogenes* compared to other phthalimide derivatives and control compounds. On the other hand, compound 3 containing Br has been observed to have broad-spectrum antimicrobial properties with both antibacterial and antifungal effects, except for *C. freundii*. In conclusion, N-substituted phthalimide derivatives (2, 3, 4a-c) can be considered new promising antimicrobial agents.

Corresponding Author: a.tan@alparslan.edu.tr

Cilt / Volume: 1

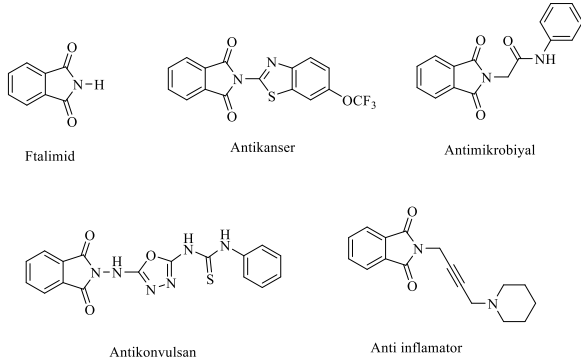
Sayı / Issue: 2

Atf Formatı / Cite as: Isık, S., Tan, A., "Bazı N-Süstitüe Fthalimid Türevlerinin Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi", Hendese, Vol. 1, Issue 2, Pages 57-61, 2024.

Doi: 10.5281/zenodo.13996463

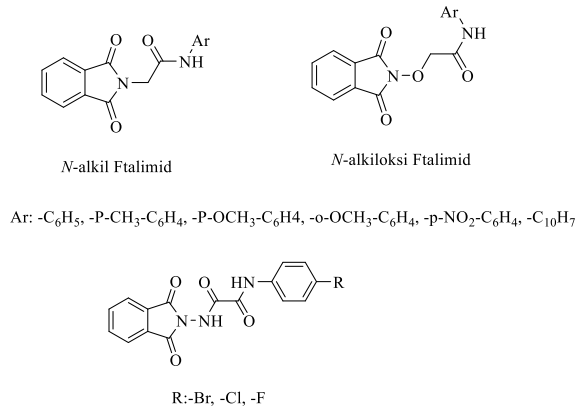
1. GİRİŞ

Ftalimid türevi bileşikler, biyolojik olarak aktif olmalarına yardımcı olan bir imid halkasına ($-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$) sahiptir, bu nedenle farmasötik açıdan oldukça faydalı bileşiklerdir [1]. İzindolin-1,3-dion olarak da bilinen ftalimid ve onun *N*-süstitüe türevleri, organik kimyada çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip önemli bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Ftalimid türevlerinin antikanser, antikolinesteraz, antimikrobiyal, antifungal, anti-inflamatuar, VEGFR-2 inhibitörü, antioksidan, antiviral ve antikonvülsan gibi etkilerle sahip olduğu bilinmektedir [2-15] (Şekil 1).



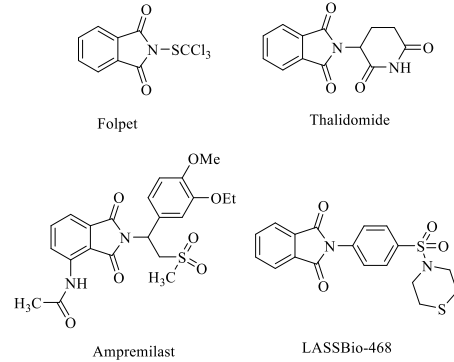
Şekil 1. Bazı biyoaktif ftalimid türevleri.

N-süstitüe ftalimid türevlerinin antibakteriyel etki gösterdiği pek çok çalışmada rapor edilmiştir. Pawar ve grubu ftalimitin çeşitli *N*-alkil ve *N*-alkiloksi türevlerini sentezlemiş ve oldukça güçlü antifungal etki gösterdiğini rapor etmiştir [3] (Şekil 2). Baluja ve grubunun yapmış olduğu bir çalışmada, 2-hidrazinil-2-okso-*N*-fenilasetamid ve ftalik anhidritin kondenzasyonu ile çeşitli *N*-süstitüe ftalimid türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin *N,N*-dimetil formamid ve dimetil sülfoksitte çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal etkileri *in vitro* çalışmalarla test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, bileşiklerin büyük bir kısmının orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve antimikrobiyal çalışmalarda *N,N*-dimetil formamitin, dimetil sülfoksitten daha iyi bir çözücü olduğu rapor edilmiştir [14] (Şekil 2).



Şekil 2. Bazı antimikrobiyal ftalimid türevleri [3,14].

Ayrıca ticari olarak satılan bazı ftalimid türevi ilaçlar da vardır. Folpet, mantar ilacı olarak kullanılan bir bileşiktir. Talidomid, antineoplastik ve antileprotik özellikleri ile bilinirken, amprenilast astım ve akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Lassbio-468 ise bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü olup, anti-inflamatuar etkileri sayesinde romatoid artrit ve şok septik sendromu tedavisinde kullanılmaktadır. [1] (Şekil 3).

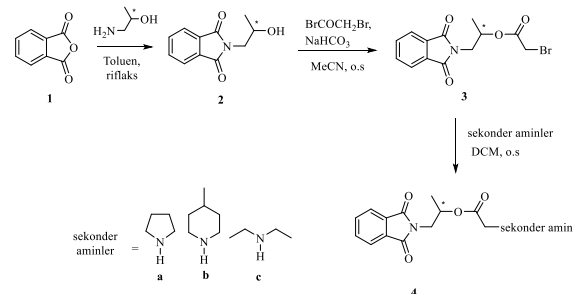


Şekil 3. Bazı ftalimid türevi ticari ilaçlar.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Sentez

Daha önce yaptığımız bir çalışmada, bazı *N*-süstitüe ftalimid türevlerinin (2, 3, 4a-c) sentezi, karakterizasyonu ve bunların antikolinesteraz inhibitör özellikleri rapor edilmiştir [5]. Sentezlenen tüm bileşiklerin oldukça güçlü kolinesteraz inhibitörü oldukları, özellikle de 4b bileşiminin en iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda, *in silico* çalışmalar ile, bileşiklerin enzim ile etkileşim mekanizması ve ADME çalışmaları ile ilaç benzerlikleri incelenmiştir. Buna göre ilgili bileşiklerin, enzimlerin aktif bölgeleri ile iyi etkileşim yaptıkları ve ADME çalışmalarına göre de düşük toksisite ve kabul edilebilir ilaç benzerlik skorlarına sahip oldukları bildirilmiştir. Mevcut çalışmamızda bu bileşikler literatürde belirtildiği şekilde yeniden sentezlendi [5]. Öncelikle, ftalik anhidritin (1) DL-1-amino-2-propanol ile toluen içerisinde reaksiyonundan ftalimid türevi 2 bileşiği sentezlendi. 2 bileşiminin asetonitril (MeCN) içerisinde NaHCO_3 varlığında bromoasetil bromür (BrCOCH_2Br) ile reaksiyonundan bileşik 3 elde edildi. 3 bileşiminin, diklorometan (DCM) içerisinde çeşitli ikincil aminler (sırasıyla piperidin, 4-metil piperidin ve dietilamin) ile oda sıcaklığında reaksiyonu gerçekleştirilerek hedef bileşikler (4a-c) sentezlendi (Şekil 4). Sentez basamakları Şekil 4'te özetlenmiştir [5].



Şekil 4. *N*-süstitüe ftalimid türevlerinin (2, 3, 4a-c) sentez basamakları.

2.2. Antimikrobiyal Aktivite

Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesinde test mikroorganizması olarak jenerik *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Stapylococcus aureus* (ATCC 25923), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *Salmonella enterica* Typhimurium (ATCC 14028), *Citrobacter freundii* (ATCC 43864), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) ve şiga toksin üreten *E. coli* O157:H7 (STEC O157:H7) (ATCC 35150) kullanılmıştır. Antifungal aktivitenin tespiti için ise *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) kullanılmıştır. Kültürler Muş Alparslan Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Bakterilerin gelişim ortamı olarak Tryptic Soy Agar (TSA, Biolife; İtalya), ve Tryptic Soy Broth (TSB, Merck KGaA, Almanya), *C. albicans* ve *A. brasiliensis* için ise Sabouraud Dextrose Agar (SDA; Oxoid, USA) ve Sabouraud Dextrose Broth (Difco Laboratories, USA) kullanılmıştır.

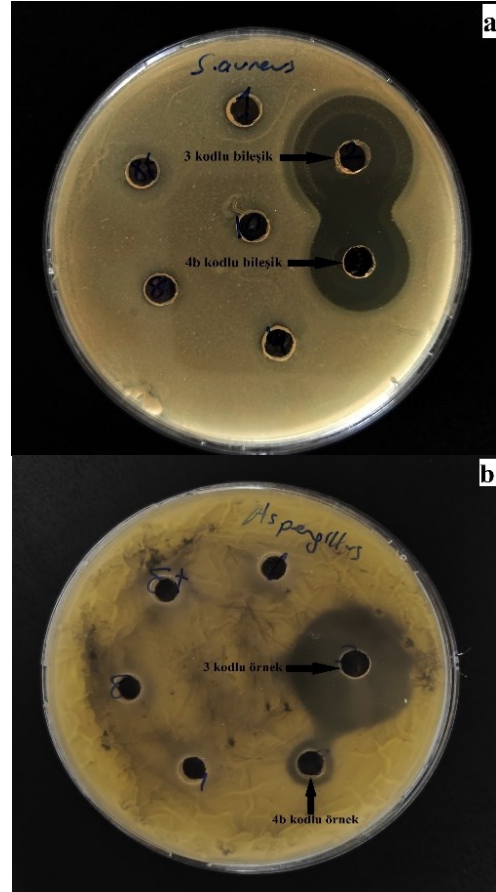
Ftalimid türevlerinin (2, 3 ve 4a-c) antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesi amacıyla, dimetilsülfoksit çözücüsü (Dimethylsulfoxide (DMSO), Anhydrous, 99.9%, Sigma Aldrich) kullanılarak 2048 ppm konsantrasyona sahip bileşiklerin çözeltileri hazırlanmıştır. Ardından çözeltiler 0.22 µm por çapına sahip steril filtreden geçirilerek steril tüplere aktarılmıştır. Steril fizyolojik tuzlu su kullanılarak McFarland 0.5 standardına ayarlanmış (10^8 kob/mL) süspansiyonlar hazırlanmıştır. Bakteri ve fungus süspansiyonlarından sırasıyla TSA ve SDA içeren petrilere 100 µL süspansiyondan inoküle edilerek steril drigalski ile yüzey kaplanmıştır. Antimikrobiyal aktivitenin tespiti agar kuyu difüzyon yöntemine göre gerçekleştirilmiştir [15, 16]. Etken maddelerin ilavesi için agar yüzeyinde 6 mm kuyucuklar açılmıştır. Kuyucuklara etken maddeden 100 µL ilave edilmiştir [17]. Bakteri inoküle edilmiş petri kapları 37 °C'de 24 saat, maya içeren petrilere 28 °C'de 48 saat ve küf içeren petrilere 28 °C'de 72-96 saat inkübasyona bırakılmıştır [18]. Bakteriler için vankomisin-30 µg (VA-30), rifampisin-5 µg (RA-5), tetrasiklin-30 µg (TE-30), funguslara karşı ise flukonazol-25 µg (FZ-25) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Dimetilsülfoksit ise negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda, ftalimid türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek için kuyucukların etrafında oluşan inhibisyon zonları dijital kumpas kullanılarak ölçülmüştür. Araştırma paralel olarak yürütülmüştür.

3. DENEYSEL BULGULAR

3.1. Antimikrobiyal aktivite

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri, bakteriler (Gram-negatif ve Gram-pozitif), maya ve küfe karşı incelenmiştir. Elde edilen veriler Çizelge 1 ve 2'de özetlenmiştir. Genel olarak, bileşiklerin Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere, maya ve küf üzerine değişen derecelerde antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bileşik 3'ün, *C. freundii* hariç hem antibakteriyel hem de antifungal etkisi ile geniş spektrumlu antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Bileşik 3, *S. aureus*'a (25.95 ± 0.34 mm) (Şekil 5a) ve *A. brasiliensis*'e (31.91 ± 0.39 mm) (Şekil 5b) karşı yüksek antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. 4a bileşiği, test edilen gruplar arasında ikinci en yüksek

antibakteriyel etkiye sahip olduğu bununla birlikte *C. albicans* üzerinde en yüksek antifungal etkiyi gösterdiği belirlenmiştir. 4c bileşiği, genel olarak *S. aureus* hariç düşük seviyelerde geniş spektrumlu bir aktivite göstermiştir.



Şekil 5. N-süstitüe ftalimid türevlerinin *S. aureus* (a) ve *A. brasiliensis*'e karşı antimikrobiyal aktivite görüntüleri.

Gram negatif bakteriler incelendiğinde jenerik *E. coli* üzerine 3, 4b ve 4c numaralı bileşiklerin antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu görülmüştür. En yüksek inhibisyon zonu 4b numaralı bileşikte (10.03 ± 0.04 mm) tespit edilmiştir. *S. Typhimurium* üzerine sadece 3, 4a ve 4c numaralı bileşikler antimikrobiyal aktivite sergilerken, diğer örneklerde zon oluşumu tespit edilmemiştir. En yüksek inhibisyon bileşik 3'te (13.95 ± 0.57 mm) tespit edilmiştir. *C. freundii*, etken maddelere karşı en dirençli bakteri olarak öne çıkmıştır. Bileşiklerden sadece 4c (8.83 ± 0.17 mm) antimikrobiyal aktivite göstermiştir. *K. pneumoniae*'ye karşı tüm bileşikler sınırlı da olsa 9.05-9.96 mm arasında değişen zon oluşturmuşlardır. *K. pneumoniae* ile benzer şekilde bileşiklerin hepsi STEC O157:H7 üzerinde de antimikrobiyal etki göstermiştir. En yüksek etki, bileşik 3 (14.23 ± 0.16 mm), en düşük etki ise bileşik 2 de (8.96 ± 1.96 mm) tespit edilmiştir. Gram pozitif bakterilerden *S. aureus* üzerinde en yüksek bakteriyel inhibisyon zonları, 3 ve 4a bileşikleri için sırasıyla 25.95 ± 0.34 mm ve 21.45 ± 0.62 mm olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 1. N-süstitüe ftalimid türevleri (**2, 3, 4a-c**) (2048 ppm) ve referans bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri.

Bileşikler	Antibakteriyel Aktivite (İnhibisyon zon bölgesi (mm))						
	Gram (-)					Gram (+)	
	Jenerik <i>E. coli</i>	<i>S. Typhimurium</i>	<i>C. freundii</i>	<i>K. pneumoniae</i>	STEC O157:H7	<i>S. aureus</i>	<i>L. monocytogenes</i>
2	-	-	-	9.48 ± 0.89	8.96 ± 1.96	-	-
3	9.42 ± 1.48	13.95 ± 0.57	-	9.41 ± 0.64	14.23 ± 0.16	25.95 ± 0.34	8.35 ± 1.43
4a	-	12.0 ± 0.96	-	9.05 ± 0.52	13.8 ± 0.71	21.45 ± 0.62	-
4b	10.03 ± 0.04	-	-	9.96 ± 0.51	11.23 ± 1.60	-	-
4c	9.34 ± 0.04	11.41 ± 1.98	8.83 ± 0.17	9.06 ± 0.48	9.31 ± 0.20	-	9.71 ± 1.10
VA-30	7.62 ± 0.79	-	-	-	9.99 ± 1.43	16.64 ± 1.14	-
RA-5	-	-	-	-	-	25.05 ± 1.26	-
TE-30	16.2 ± 1.72	15.39 ± 0.00	-	16.51 ± 1.16	16.51 ± 1.98	22.95 ± 0.96	-

Kısaltmalar: **VA-30:** Vankomisin-30 µg; **RA-5:** Rifampisin-5 µg; **TE-30:** Tetrasiklin-30 µg

3.2. Yapı-Aktivite İlişkisi

Antimikrobiyal aktivitesi incelenen N-süstitüe-ftalimid türevleri (**2, 3, 4a-c**) yapısal olarak bir benzen halkası ve buna kondanse 5 üyeli bir imit halkasına sahiptir. Bileşiklerdeki yapısal farklılık ise imit halkasındaki N atomuna bağlı gruplardır. Bu anlamda bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin değişkenliğine N atomuna bağlı grupların etki ettiğini söylemek mümkündür. **2** bileşiği yapısında OH grubu bulunduran, **3** bileşiği OCOCH₂Br grubunu içermektedir. Diğer taraftan **4a-c** bileşiklerindeki yapısal farklılığı ise OCOCH₂-sekonder amin şeklinde ifade edebiliriz. Buradaki sekonder amin grupları **4a, 4b,** ve **4c** bileşikleri için sırasıyla pirolidin, 4-metilpiperidin ve dietilamindir.

Jenerik *E. coli* üzerindeki antibakteriyel aktivitede, ftalimid türevleri arasında yapısında OH grubu bulunduran bileşik **2** ve OCOCH₂-pirolidin bulunduran **4a** hariç diğer bileşiklerin (**3, 4b** ve **4c**) antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. **4b** ve **4c** bileşikleri içinde 4-metilpiperidin halkası bulunduran **4b** bileşiğinin dietilamin içeren **4c** bileşiğine göre daha iyi aktivite

Çizelge 2. N-süstitüe ftalimid türevleri (**2, 3, 4a-c**) (2048 ppm) ve referans bileşiklerinin antifungal aktiviteleri

Bileşikler	Antifungal Aktivite (İnhibisyon zon bölgesi (mm))	
	Maya	Küf
	<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>
2	10.27 ± 0.18	-
3	10.47 ± 1.11	31.91 ± 0.39
4a	15.15 ± 0.12	9.42 ± 1.99
4b	7.82 ± 1.42	-
4c	10.22 ± 0.72	-
FZ-25	17.35 ± 2.25	15.04 ± 0.44

Kısaltmalar: FZ-25: Flukonazol-25 µg

sergilediği görülmektedir. 4-metilpiperidin halkasının jenerik *E. coli* üzerine antibakteriyel aktivitede etkili olduğu düşünülmektedir.

S. Typhimurium üzerinde **2** ve **4b** bileşiklerinin aktivite göstermediği, buna karşın **3, 4a** ve **4b** bileşiklerinin iyi bir antibakteriyel aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Bu

bileşiklerin yapısına bakıldığında, Br grubunu içeren **3** bileşiğinin en iyi aktiviteyi göstermesi, *S. Typhimurium* üzerinde Br grubunun etkili olabileceğini göstermektedir.

C. freundii üzerinde sadece dietilamin grubu içeren **4c** bileşiği aktivite gösterirken, diğer bileşiklerde anlamlı bir aktivite izlenmemiştir. Bu durum, *C. freundii* üzerinde dietilamin grubunun aktivitede etkin rol oynadığını göstermektedir. Referans bileşikleri VA-30, RA-5 ve TE-30'un *C. freundii* üzerinde etkili olmamasına karşın, **3** bileşiğinin antibakteriyel etki göstermesi önem taşımaktadır.

K. pneumoniae üzerine antibakteriyel aktivite incelendiğinde, referans bileşikler VA-30 ve RA-5 herhangi bir etki göstermezken, tüm ftalimid bileşikleri (**2, 3, 4a-c**) anlamlı ve benzer bir etki göstermiştir.

STEC O157:H7 üzerine antibakteriyel aktivitede, tüm ftalimid bileşiklerinin anlamlı bir etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Yapısında Br bulunan **3** bileşiği, en yüksek aktiviteyi sergilerken, pirolidin içeren **4a** bileşiği de ona göre biraz daha düşük olmakla birlikte yüksek bir aktivite göstermiştir. Bu bileşiklerin aktivitelerinin diğerlerine göre daha iyi olduğu dikkat çekmektedir. STEC O157:H7 üzerinde Br ve pirolidin gruplarının aktivitede önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

S. aureus üzerinde yapılan antibakteriyel çalışmada ise, **2, 4b,** ve **4c** bileşikleri herhangi bir etki göstermezken, yapısında Br olan **3** bileşiğinin aktivitesinin hem referans bileşiklerinden hemde diğer ftalimid türevlerinden daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda *S. aureus* üzerindeki aktivitede özellikle Br ve pirolidin gruplarının etkin rol oynadıkları düşünülmektedir.

L. monocytogenes üzerinde yapılan aktivite çalışmasında yine Br içeren **3** bileşiğinin ve dietilamin içeren **4c** bileşiğinin belirgin bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durumda *L. monocytogenes* üzerinde Br ve dietilamin gruplarının etkin rol oynadıkları düşünülmektedir.

Yapmış olduğumuz antifungal aktivite çalışmasında, *C. albicans* üzerinde bütün bileşiklerin bir aktivite gösterdiği

görülmüştür. *A. brasiliensis* üzerine yapısında Br bulunduran **3**, ve piroolidin bulunduran **4a** bileşikleri yüksek antifungal aktivite gösterirken, diğer ftalimid türevleri herhangi bir etki göstermemiştir. Bu durumda yine Br grubunun *A. brasiliensis* üzerine antifungal aktivitede etkili olduğu görülmektedir. Yapı-aktivite ilişkisinde, genel olarak, Br ve dietil amin gruplarının antimikrobiyal aktivitede etkin rol oynadığı düşünülmektedir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada, bazı N-süstitüe ftalimid türevlerinin (**2**, **3**, **4a-c**) sentezi ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Ftalimid türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriler üzerinde test edilmiştir. Antifungal etkileri ise maya ve küf üzerinde test edilmiştir. Antibakteriyel analizlerde VA-30, RA-5 ve TE-30, funguslara karşı ise FZ-25 pozitif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Genel olarak, N-süstitüe ftalimid türevlerinin (**2**, **3**, **4a-c**) önemli ölçüde antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle **4c** bileşiği, *C. freundii* ve *L. monocytogenes* üzerinde hem diğer ftalimid türevlerine hemde kontrol bileşiklerine göre en iyi aktiviteyi göstermiştir. Diğer taraftan, yapısında Br bulunduran **3** bileşiğinin, *C. freundii* hariç hem antibakteriyel hem de antifungal etkisi ile geniş spektrumlu antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, genel olarak ilgili ftalimid türevleri (özellikle **3** ve **4c**) umut vadeden aktiviteleri nedeniyle potansiyel olarak etkili yeni antimikrobiyal ajanlar olarak düşünülebilir.

TEŞEKKÜR

Yazarlar Muş Alparslan Üniversitesi'ne teşekkür eder.

KAYNAKLAR

- [1] Kushwaha, N., Kaushik, D., "Recent advances and future prospects of phthalimide derivatives", Journal of Applied Pharmaceutical Science, Vol. 6, Issue 3, Pages 159-171, 2016.
- [2] Khokra, S. L., Arora, K., Mehta, H., Aggarwal, A., Yadav, M., "Common methods to synthesize benzothiazole derivatives and their medicinal significance", International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, Vol. 2, Issue 6, Pages 1356-1378, 2011.
- [3] Pawar, N. S., Patil, J. U., Suryawanshi, K. C., Chaudhary, S. R., Patil, P.B., "An improved microwave irradiation method for synthesis of some new N-alkyl and N-alkyloxy phthalimides", Der Pharma Chemica, Vol. 4, Issue 1, Pages 15-22, 2012.
- [4] Bhat, M.A., Al-Omar, M.A., Siddiqui, N., "Synthesis, anticonvulsant and neurotoxicity of some novel 1, 3, 4-oxadiazole derivatives of phthalimide", Der Pharma Chemica, Vol. 2, Issue 2, Pages 1-10, 2010.
- [5] Tan, A., Almaz, Z., "Synthesis, investigation of the cholinesterase inhibitory activities and in silico studies of some novel N-substituted phthalimide derivatives", Journal of the Iranian Chemical Society, Vol. 19, Issue 7, Pages 2833-2844, 2022. (and therein)
- [6] Al-Qaisi, J.A., Alhussainy, T.M., Qinna, N.A., Matalka, K.Z., Al-Kaissi, E.N., Muhi-Eldeen, Z.A., "Synthesis and pharmacological evaluation of aminoacetylenic isoindoline-1,3-dione derivatives as anti-inflammatory agents", Arabian Journal of Chemistry, Vol. 7, Issue 6, Pages 1024-1030, 2014.
- [7] Othman, I.M., Gad-Elkareem, M.A., El-Naggar, M., Nossier, E. S., Amr, A.E.G.E., "Novel phthalimide based analogues: Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies", Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, Vol. 34, Issue 1, Pages 1259-1270, 2019.
- [8] Bansal, R., Karthikeyan, C., Moorthy, N., Trivedi, P., "QSAR analysis of some phthalimide analogues based inhibitors of HIV-1 integrase", Arkivoc, Vol. 15, Issue xv, Pages 66-81, 2007.
- [9] Patil, M., Rajput, S., "Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel diazo derivative of cyclic Imides using diazotization coupling reaction", Chemical science review and letters, Vol. 5, Issue 17, Pages 46-52, 2016.
- [10] Kumari, S., Gupta, V., Singh, S. Gupta, Y., "Synthesis, Characterization and antimicrobial activities of five and six member cyclic imides derivatives", Research Journal of Science and Technology, Vol. 11, Issue 1, Pages 82-86, 2019.
- [11] Stiz, D., Corrêa, R., Dauria, F., Simonetti, G., Cechinel-Filho, V., "Synthesis of cyclic imides (Methylphthalimides, carboxylic acid phthalimides and itaconimides) and evaluation of their antifungal potential", Medicinal Chemistry, Vol. 12, Issue 7, Pages 647-654, 2016.
- [12] Chaudhari, P., Rajput, S., "One pot synthesis and antimicrobial evaluation of some novel bis-chalcones and pyrazoles from cyclic imides under microwave irradiation", World Journal of Pharmaceutical Research, Vol. 5, Issue 8, Pages 1301-1313, 2016.
- [13] Ahmed, W.S., Mahmood, A.A.R., Al-Bayati, R.I., "Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of new imides and schiff bases derived from ethyl-4-amino benzoate", Oriental Journal of Chemistry, Vol. 34, Issue 5, 2018.
- [14] Baluja, S., Chanda, S., Chavda, K., "Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of cyclic imide: Isoindoline-1, 3-dione derivatives", GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, Vol. 10, Issue 1, Pages 046-058, 2020.
- [15] Fekambaram, D., Santhy, K., "Phytochemical characterization and assessment of hygrophila auriculata (buch.-ham) leaves for antioxidant and antimicrobial activity", Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 85, Issue 2, Pages 501-510, 2023.
- [16] Yusuf, A., Abdullahi, M., Haruna, A., Musa, A., Abdullahi, M., Ibrahim, Z., Halilu, M., Odiba, O., "Phytochemical and antimicrobial evaluations of the methanol stem bark extract of Neocarya macropylla", Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, Vol. 7, Issue 1, Pages 477-481, 2015.
- [17] Hassan, L. G., Umar, K. J., Yusuf, A. J., Rabah, A. B., Umar, A.U., "Comparative Antimicrobial Activity of Securidaca longipedunculata (Fresen) Extracts on Selected Human Pathogens", Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences, Vol. 10, Issue 1, Pages 26-31, 2024.
- [18] Chandrasekaran, M., Venkatesalu, V., "Antibacterial and antifungal activity of syzygium jambolanum seeds," Journal of ethnopharmacology, Vol. 91, Issue 1, Pages 105-108, 2004.