

(E)-4-okso-4-(3-sülfamoyilfenil)amino)but-2-enoik Asitin Metal Kompleklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

Halil İLKİMEN^{*1}, Cengiz YENİKAYA¹, Aysel GÜLBANDILAR²

¹Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kütahya, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Eskişehir, Türkiye

Anahtar Kelimeler:

(E)-4-okso-4-(4-sülfamoyilanilino)but-2-enoik asit,
2-Aminobenzotiyazol,
5-Sülfosalisilik asit,
Proton Transfer Tuzu

Özet

Bu çalışmada, (E)-4-okso-4-(4-sülfamoyilanilino)but-2-enoik asitin (1) Fe(II) (2) {[Fe(1)₂]}, Co(II) (3) {[Co(1)₂].3H₂O}, Ni(II) (4) {[Ni(1)₂].3H₂O}, Cu(II) (5) {[Cu(1)₂] ve Zn(II) (6) {[Zn(1)₂].3H₂O} kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları AAS, IR, UV-vis, manyetik moment ve molar iletkenlik ölçümleri ile önerilmiştir. Ayrıca, 1-6 bileşiklerinin *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (NRRL-B 767) (Gram pozitif), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ve *Escherichia coli* (ATCC 25922) (Gram negatif) bakterilerine ve *Candida Albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon metodu kullanılarak test edilmiştir. Antifungal aktivite sonuçları kontrol bileşiği Flukonazol ile karşılaştırılırken, antibakteriyel sonuçlar ise Levofloksasin, Sefepim ve Vankomisin ile karşılaştırılmıştır. Aktivite çalışmaları sonucunda yeni sentezlenen bileşiklerin bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin aktivite sonuçlarında en iyi aktiviteyi *B. subtilis* bakterisinde 1-6, *E. faecalis* bakterisinde 2-6, *S. aureus* bakterisinde 1-6, *E. coli* bakterisinde 4 ve 5, *L. monocytogenes* bakterisinde 1, 3, 5 ve 6, *P. aeruginosa* bakterisinde 1, 3 ve 5 ve *C. albicans* mayasında 2-4 gözlenmiştir.

*e-posta: halil.ilkimen@dpu.edu.tr

Bu makaleye atıf yapmak için:

Halil İLKİMEN; Cengiz YENİKAYA; Aysel GÜLBANDILAR, "(E)-4-okso-4-(3-sülfamoyilfenil)amino)but-2-enoik Asitin Metal Kompleklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi", Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, C. 6, s 1, ss. 11-18

How to cite this article:

Halil İLKİMEN; Cengiz YENİKAYA; Aysel GÜLBANDILAR, "Synthesis, Characterization and Investigation of Antimicrobial Activities of Metal Complexes of (E)-4-oxo-4-(3-sulfamoylphenyl)amino)but-2-enoic Acid", Bayburt University Journal of Science, vol. 6, no 1, pp. 11-18

Synthesis, Characterization and Investigation of Antimicrobial Activities of Metal Complexes of (E)-4-oxo-4-(3-sulfamoylphenyl)amino)but-2-enoic Acid

Keywords:

(E)-4-oxo-4-(4-sulfamoylanilino)but-2-enoic acid,
2-Aminobenzothiazole,
5-Sulfosalicylic acid,
Proton Transfer Salt

Abstract

In this study, Fe(II) (2) {[Fe(1)₂]}, Co(II) (3) {[Co(1)₂].3H₂O}, Ni(II) (4) {[Ni(1)₂].3H₂O}, Cu(II) (5) {[Cu(1)₂] } and Zn(II) (6) {[Zn(1)₂].3H₂O} complexes of (E)-4-oxo-4-(4-sulfamoylanilino)but-2-enoic acid (1) were synthesized and their structures were suggested by AAS, IR, UV-vis, magnetic moment and molar conductivity measurements. In addition, compounds 1-6 of antimicrobial activities against *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (NRRL-B 767) (Gram positive), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) and *Escherichia coli* (ATCC 25922) (Gram negative) (bacteria) and *Candida Albicans* (ATCC 14053) (yeast) were tested using the microdilution method. Antifungal activity results were compared with the control compound Fluconazole, while antibacterial results were compared with Levofloxacin, Cefepime and Vancomycin. As a result of the activity studies, it was observed that the newly synthesized compounds had antimicrobial activity against bacteria and yeasts. In the activity results of the compounds, 1-6 in *B. subtilis* bacteria, 2-6 in *E. faecalis* bacteria, 1-6 in *S. aureus* bacteria, 4 and 5 in *E. coli* bacteria, 1, 3, 5 and 6 in *L. monocytogenes* bacteria, 1, 3 and 5 in *P. aeruginosa* bacteria and 2-4 in *C. albicans* yeast were observed.

1 GİRİŞ

3-(4-Sülfamoilfenilkarbamoil)akrilik asit (1) ve türevlerinin antimikrobiyal [1], antiinflamatuvar [2], antiglokom [3-7], virüs tip 1 (HIV-1) [8] ve dielektrik özellikleri [9] gibi özellikleri bilinmektedir. Literatürde 3-(4-sülfamoilfenilkarbamoil)akrilik asit ile 2-aminopiridin [6], 2-amino-3/4/5/6-metilpiridin [7], 2-aminobenzotiyazol ve 2-amino-6-etoksibenzotiyazol'un [10] proton transfer tuzları sentezlenmiştir. Ayrıca, 2-aminopiridin tuzunun Co(II) ve Cu(II), 2-amino-3-metilpiridin tuzu ve 2-amino-5-metilpiridin tuzlarının Cu(II) kompleksleri literatürde sentezlenmiş ve bileşiklerin antiglokom etkileri incelenmiştir [6,7].

Günümüzde hastalıklara neden olan bakterilerin, hastalıkların tedavisinde kullanılan kimyasal maddelere karşı direnç kazanmasından dolayı işe yaramaz hale gelmektedir. Bu nedenle insan sağlığına zararlı mikroorganizmaların ortadan kaldırılması için etkili ve ucuz yoldan elde edilen yeni kimyasallara ihtiyaç vardır [11-15]. Bu çalışmada elde edilen bileşiklerin bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunması, daha ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır. Antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahip 3-(4-sülfamoilfenilkarbamoil)akrilik asit ve türevleri ile diğer organik ligantlardan elde edilecek proton transfer tuzları, co-kristal ve karışık ligandlı metal komplekslerinde benzer özellik göstereceği aşikardır [1-9].

Bu çalışmada, 3-(4-sülfamoilfenilkarbamoil)akrilik asitin (1) Fe(II) (2) {[Fe(1)₂]}, Co(II) (3) {[Co(1)₂].3H₂O}, Ni(II) (4) {[Ni(1)₂].3H₂O}, Cu(II) (5) {[Cu(1)₂] } ve Zn(II) (6) {[Zn(1)₂].3H₂O} kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi (AAS), İnfrared spektroskopisi (IR), Ultraviyole ve görünür ışık absorpsiyon spektroskopisi (UV-Vis), manyetik moment ve molar iletkenlik ölçümleri ile önerilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre metal komplekslerinde metal ve asidin birleşme oranları 1:2 olarak bulunmuştur. Ayrıca, başlangıç maddesi (1) ve metal komplekslerinin (2-6) *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (NRRL-B 767) (Gram pozitif), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ve *Escherichia coli* (ATCC 25922) (Gram negatif) bakterilerine ve *Candida Albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon metodu kullanılarak test edilmiştir. Antifungal aktivite sonuçları kontrol bileşiği Flukonazol ile karşılaştırılırken, antibakteriyel sonuçlar ise Levofloksasin, Sefepim ve Vankomisin ile karşılaştırılmıştır. Aktivite çalışmaları sonucunda yeni sentezlenen bileşiklerin bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin aktivite sonuçlarında en iyi aktiviteyi *B. subtilis* bakterisinde 1-6 bileşikleri, *E. faecalis* bakterisinde 2-6 bileşikleri, *S. aureus* bakterisinde 1-6 bileşikleri, *E. coli* bakterisinde 4 ve 5 bileşikleri, *L. monocytogenes* bakterisinde 1, 3, 5 ve 6 bileşikleri, *P. aeruginosa* bakterisinde 1, 3 ve 5 bileşikleri ve *C. albicans* mayasında 2-4 bileşikleri göstermiştir.

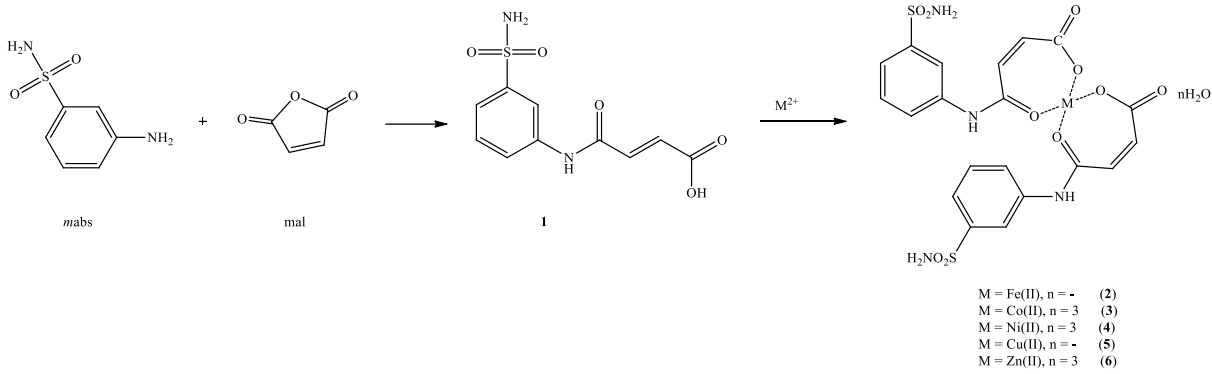
2 MATERYAL VE METOD

2.1 Materyal

Bu çalışmada, kimyasal maddeler Acros firmasından alınmıştır. FT-IR çalışmaları için, KBr ile BRUKER OPTICS VERTEX 70, UV-Vis çalışmaları için SHIMADZU UV-2550, manyetik moment ölçümleri için Sherwood Scientific Magway MSB MK1 ve molar iletkenlik ölçümleri için WTW Cond 315i/SET cihazları kullanıldı.

2.2 Metal komplekslerinin sentezi

1 Bileşiği Jan ve ark. tarafından önerilen yöntemle sentezlenmiştir (Şekil 1) [2]. 5 mmol **1** (1,35 g) ve 2,5 mmol metal(II) tuzu {0,695 g FeSO₄.7H₂O, 0,623 g Co(CH₃COO)₂.4H₂O, 0,620 g Ni(CH₃COO)₂.4H₂O, 0,500 g Cu(CH₃COO)₂.H₂O ve 0,550 g Zn(CH₃COO)₂.H₂O} balonda 50 mL etanol:su (1:1) karışımında çözüldü. Bir haftalık oda koşullarında karıştırma işleminden sonra çöken metal kompleksleri süzülüp, saf etanol:su (1:1) ile yıkandı (Şekil 1). Elde edilen metal komplekslerinin bazı fiziksel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.



Şekil 1. 1-6 Bileşiklerinin sentezi ve yapıları*

*Yapıların önerilmesinde, tartışılan deneysel sonuçlar, yük dengeliği ve daha önce yapılmış benzer çalışmalar dikkate alınmıştır.

2.3 Antimikrobiyal aktivite

Mikroorganizmalar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden temin edilmiştir. Bileşiklerin antimikrobiyal değerlendirilmesi için Mikrodilüsyon duyarlılık testi kullanılmıştır. Çalışmada sentezlenen maddeler ve kontrol bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesinde, mikroorganizmanın gelişmesine engel olan en düşük antimikrobiyal madde konsantrasyonu olan MİK değerlerinden yararlanıldı. Bu amaçla mikrodilüsyon yönteminde U şeklinde 96 kuyucuklu mikropiplaklar kullanıldı. Antimikrobiyal çalışma literatürde bulunan yöntemler ile yapıldı [16-18].

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	Renk	Mol Kütle*	Verim (%)	AAS %Deneysel (Teorik)
1	Beyaz	270,26	75	-
2	Turuncu	594.35	60	9,40 (9,40)
3	Pembe	651.49	65	9,00 (9,05)
4	Yeşil	651.25	75	9,00 (9,01)
5	Mavi	602.05	70	10,50 (10,55)
6	Beyaz	657.93	70	9,90 (9,94)

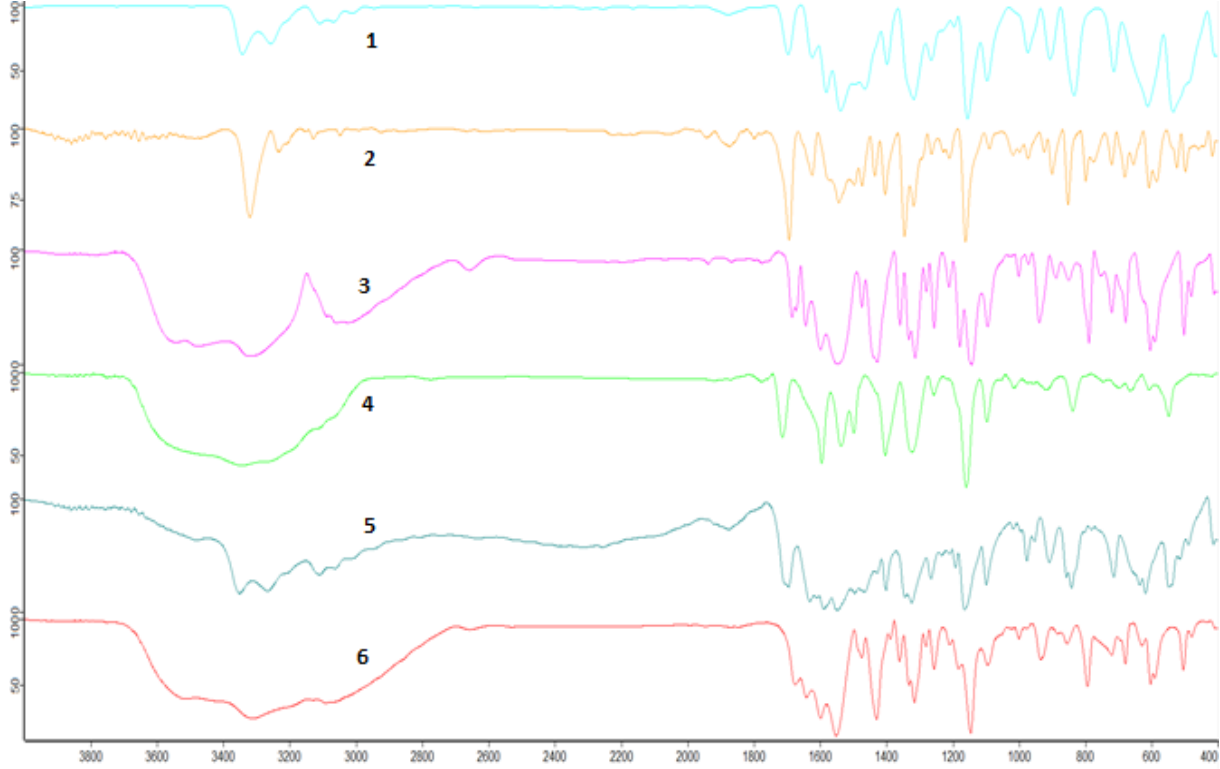
*Tahmini molekül ağırlığı (g/mol)

3 BULGULAR

3.1 FT-IR sonuçları

Başlangıç maddesi (**1**) ve metal komplekslerinin (**2-6**) FT-IR değerleri Tablo 2’de ve spektrumları Şekil 2’de verilmiştir. Şekil 1’de önerilen yapıları destekleyen titreşim bantları mevcuttur. Sentezlenen maddelerin FT-IR spektrumunda; $\nu(\text{O-H})$ gerilmeleri **1**, **3**, **4** ve **6**’da sırasıyla 2900 cm⁻¹, 3542 cm⁻¹, 3557 cm⁻¹ ve 3510 cm⁻¹’de gözlenirken, **2** ve **5** komplekslerinde gözükmemektedir. $\nu(\text{N-H})$ gerilmelerinden kaynaklanan titreşim bantları **1**’de

3315, 3229 ve 3205 cm^{-1} , **2**'de 3319, 3233 ve 3208 cm^{-1} , **3**'te 3475 ve 3322 cm^{-1} , **4**'te 3435, 3342 ve 3276 cm^{-1} , **5**'de 3331, 3294 ve 3262 cm^{-1} ve **6**'da 3427, 3309 ve 3205 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Komplekslerin yapılarında bulunan alken ve aromatik $\nu(\text{C-H})$ gerilmelerinden kaynaklanan zayıf titreşim bantlar 3040-2772 cm^{-1} aralığında ortaya çıkmıştır. $\nu(\text{C=O})_{\text{asit}}$ ve $\nu(\text{C=O})_{\text{asit}}$ gerilmelerinin titreşim bantları **1**'de 1620 ve 1688 cm^{-1} , **2**'de 1624 ve 1692 cm^{-1} , **3**'te 1643 ve 1684 cm^{-1} , **4**'de 1615 ve 1712 cm^{-1} , **5**'de 1600 ve 1666 cm^{-1} ve **6**'da 1640 ve 1675 cm^{-1} 'de görülmüştür. 1-6 Bileşiklerinde $\nu(\text{C=N/C})$, $\nu(\text{C-O})$, $\nu(\text{S=O})$ ve M-O (**1** hariç) gruplarının bantları sırasıyla 1598-1403 cm^{-1} , 1359-1085 cm^{-1} , 1256-1141 cm^{-1} ve 604-583 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.



Şekil 2. 1-6 Bileşiklerinin IR spektrumu

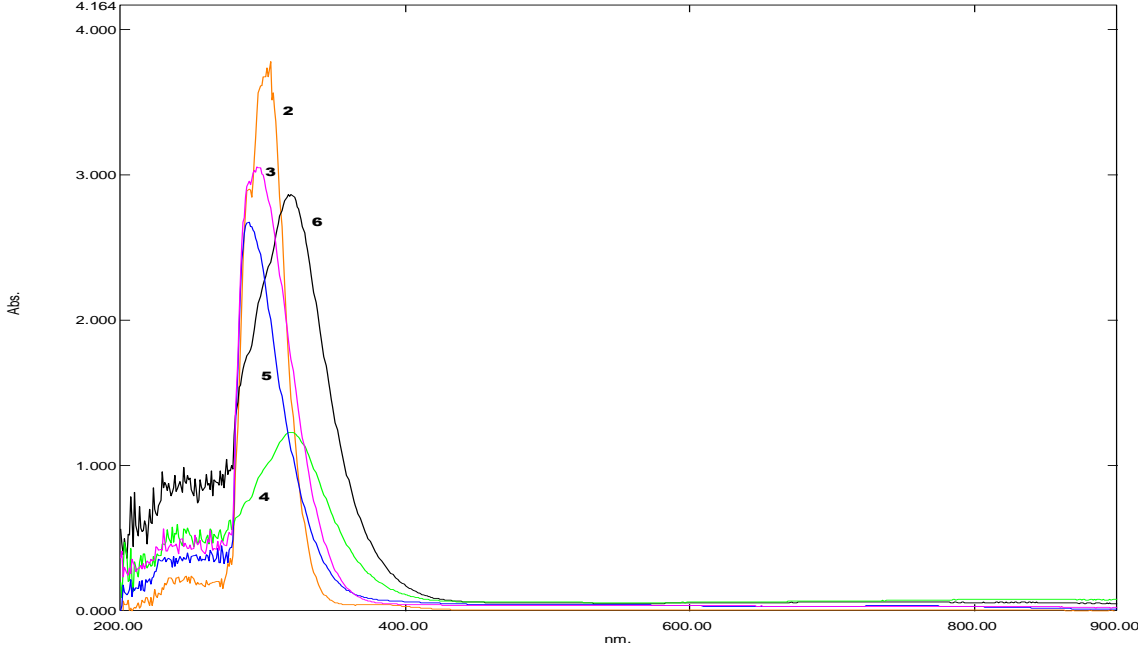
Tablo 2. Bileşiklerin FT-IR bantları (cm^{-1})

	1	2	3	4	5	6
$\nu(\text{OH})$	2900(br)	-	3542(br)	3557(br)	-	3510(br)
$\nu(\text{NH}_2)$	3315(m)	3319(m)	3475(m)	3435(m)	3331(m)	3427(m)
	3229(m)	3233(m)	3322(m)	3342(m)	3294(m)	3309(m)
	3205(m)	3208(m)		3276(m)	3262(m)	3205(m)
$\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$	3095(w)	3048(w)	3087(w)	3062(w)	3073(w)	3090(w)
$\nu(\text{C-H})_{\text{Alf}}$	3040(w)	2990(w)	3059(w)	2935(w)	2999(w)	3063(w)
	2934(w)	2923(w)	3024(w)	2871(w)	2953(w)	2959(w)
	2984(w)	2857(w)	2908(w)	2772(w)	2871(w)	2871(w)
$\nu(\text{C=O})_{\text{amit}}$	1620(s)	1624(s)	1643(s)	1615(s)	1600(s)	1640(s)
$\nu(\text{C=O})_{\text{asit}}$	1688(s)	1692(s)	1684(s)	1712(s)	1666(s)	1675(s)
$\nu(\text{C=N})$	1578(s)	1542(s)	1598(s)	1594(s)	1596(s)	1597(s)
$\nu(\text{C=C})$	1541(s)	1497(s)	1473(s)	1536(s)	1541(s)	1551(s)
	1492(s)	1472(s)	1439(s)	1497(s)	1477(s)	1473(s)
	1472(s)	1434(s)	1427(s)	1403(s)	1440(s)	1429(s)
	1435(s)	1403(s)				
$\nu(\text{C-O})$	1343(s)	1344(s)	1357(s)	1322(s)	1341(s)	1359(s)
	1211(s)	1228(s)	1279(s)	1256(s)	1278(s)	1280(s)
	1090(s)	1088(s)	1094(s)	1095(s)	1085(s)	1094(s)
$\nu(\text{S=O})$	1211(s)	1209(s)	1255(s)	1256(s)	1247(s)	1255(s)
	1162(s)	1160(s)	1141(s)	1158(s)	1142(s)	1144(s)
$\nu(\text{M-O})$	-	583(w)	604(w)	547(w)	550(s)(w)	602(w)

(br; yayvan, s; şiddetli, m; orta şiddetli, w; zayıf)

3.2 UV-Vis sonuçları

Başlangıç maddesi (1) ve metal komplekslerinin (2-6) DMSO çözücüsü içinde alınan UV spektrumlarında (Şekil 3), $\pi \rightarrow \pi^*$ ve/veya $n \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerinin dalga boyu ve ϵ_0 değerleri $\{\lambda(\epsilon_0)\}$ 1 için 299(39720) ve 290(32740) nm; 2 için 288 (13100) nm; 3 için 296 (27750) ve 290 (23350) nm; 4 için 289 (14630) ve 321 (8230) nm; 5 için 290 (26710) nm ve 6 için 303 (39140) nm olarak gözlenmiştir. 2-5 Bileşiklerinin metal iyonlarından kaynaklanan d→d elektronik geçişleri ise, 2 için 760 (200) nm; 3 için 542 (130) nm; 4 için 762 (120) nm ve 5 için 756 (360) nm'de gözlenmiştir. 7 Kompleksinde, Zn(II) iyonu d¹⁰ yapılı olduğu için d→d geçişi gözlenmemiştir [19].



Şekil 3. 2-6 Bileşiğinin UV spektrumları

3.3 Manyetik duyarlılık sonuçları

Sentezlenen 2-6 metal komplekslerinin deneysel manyetik duyarlılık sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Tablodaki değerler komplekslerde sırasıyla 4, 3, 2, 1 ve 0 eşleşmemiş elektron sayılarını işaret etmektedir. Buradan, kompleksleşme reaksiyonları sonucunda metal iyonlarının 2 kompleksinde Fe(II) (d⁶), 3 kompleksinde Co(II) (d⁷), 4 kompleksinde Ni(II) (d⁸), 5 kompleksinde Cu(II) (d⁹) ve 6 kompleksinde Zn(II) (d¹⁰) şeklinde kaldığı görülmektedir.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	Manyetik Duyarlılık Sonuçları (BM)	İletkenlik sonuçları (μS/cm)
2	4,80	2,5
3	3,72	3,0
4	2,81	3,7
5	1,68	4,5
6	0	5,1

3.4 Molar iletkenlik sonuçları

2-6 Metal komplekslerinin DMSO çözücüsü (0 μS/cm) içinde (10⁻³ M) alınan iletkenlik ölçümleri sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Tabloda verilen değerler kompleks yapılarının iyonik olmadığını göstermektedir [20].

3.5 Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bu çalışmada sentezlenen bütün kimyasal bileşiklerin (1-6) mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite sonuçları test edilmiştir. Bileşiklerin MİK değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Antibakteriyel sonuçlar Vankomisin, Levoflaksın ve Sefepim kontrol antibiyotikleri ile antifungal sonuçlar ise Flukonazol antibiyotiği ile kıyaslanmıştır.

B. subtilis bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Levoflaksin ve Sefepim ile kıyaslandığında; tüm bileşiklerin aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, Vankomisin (250,00 µg/mL) ile kıyaslandığında ise hepsinin daha iyi aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

E. faecalis bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Levoflaksin ve Vankomisin ile kıyaslandığında; **2-5** maddelerinin aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, **1** maddesinin ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin Sefepim (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında ise; tüm maddelerin daha az etkili (62,50-125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

S. aureus bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Sefepim ile kıyaslandığında; tüm maddelerin aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, Levoflaksin ve Vankomisin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında ise daha az etkili (62,50 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

E. coli bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin ve Levofloxacin ile kıyaslandığında; **4** ve **5** maddelerinin aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, diğer maddelerin ise daha az etkili olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin Sefepim ile kıyaslandığında ise; **4** ve **5** maddelerinin daha iyi etkili (31,25 µg/mL) olduğu, **1** ve **3** maddelerinin aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu ve diğer maddelerin ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

L. monocytogens bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vancomycin ile kıyaslandığında; **2** ve **4** maddelerinin aynı derecede (125,00 µg/mL) etkili olduğu, diğer maddelerin ise daha etkili olduğu gözlenmiştir (62,50 µg/mL). Bileşiklerin Levofloxacin ve Cefepime ile kıyaslandığında ise; tüm maddelerin daha az etkili olduğu gözlenmiştir {**1, 3, 5, 6** (62,50 µg/mL) > **2, 4** (125,00 µg/mL)}.

P. aeruginosa bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vancomycin ile kıyaslandığında; **1, 3** ve **5** maddelerinin aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, diğer maddelerin (**2, 4** ve **6**) ise daha etkili olduğu gözlenmiştir (125,00 µg/mL). Bileşiklerin Levofloxacin ve Cefepime ile kıyaslandığında ise; tüm maddelerin daha az etkili olduğu gözlenmiştir {**1, 3, 5** (62,50 µg/mL) > **2, 4, 6** (125,00 µg/mL)}.

Candida Albican mayasına karşı bileşiklerin MİK değerleri Flukonazol ile kıyaslandığında; **2-4** bileşiklerinde daha iyi aktivite (31,25 µg/mL) gözlenirken, **1** ve **6** bileşiklerinde aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, **5** bileşiğinde ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir. Bu bakteriye karşı diğer bileşiklerin daha az etkili olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. Bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri (µg/mL).

Bileşik	<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
1	62,50	125,00	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50
2	62,50	62,50	62,50	125,00	125,00	125,00	31,25
3	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	31,25
4	62,50	62,50	62,50	31,25	125,00	125,00	31,25
5	62,50	62,50	62,50	31,25	62,50	62,50	125,00
6	62,50	62,50	62,50	125,00	62,50	125,00	62,50

4 SONUÇLAR

Bu çalışmada, önce (E)-4-okso-4-(3-sülfamoyilfenil)amino)büt-2-enoik asit (**1**), 3-aminobenzensulfonamid ile maleik anhidrit'in tepkimesinden elde edilmiştir. Daha sonra **1** bileşiğinin Fe(II) (**2**), Co(II) (**3**), Ni(II) (**4**), Cu(II) (**5**) ve Zn(II) (**6**) kompleksleri sentezlenmiştir. Elde edilen komplekslerin yapıları AAS, IR, UV-vis, manyetik moment ve molar iletkenlik ölçümleri ile önerilmiştir. Ayrıca elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

AAS sonuçlarında metal atomlarının deneysel ve teorik metal miktarları ile uyum içerisindedir. Sentezlenen başlangıç maddesi bileşiği ve komplekslerinin IR spektrumları incelendiğinde, önerilen yapılarıdaki fonksiyonel grupların titreşim bandının gözlenmiştir. **2-6** Bileşiklerinin DMSO içerisinde alınan UV spektrumları ile $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $d \rightarrow d$ elektronik geçişlerinin dalga boyları ve ϵ_0 değerleri belirlenmiştir. Manyetik duyarlılık çalışmalarında komplekslerin (**2-6**) elde edilmesinde kullanılan metal iyonlarının kompleksleşme sonrasında aynı kaldığı

gözlenmiştir. İletkenlik ölçümleri sonucunda komplekslerin iyonik olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerinin yapıları Şekil 2’de verilmiştir.

Aktivite çalışmaları sonucunda yeni sentezlenen bileşiklerin bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin aktivite sonuçlarında en iyi aktiviteleri, *B. subtilis* bakterisinde **1-6** bileşikleri, *E. faecalis* bakterisinde **2-6** bileşikleri, *S. aureus* bakterisinde **1-6** bileşikleri, *E. coli* bakterisinde **4** ve **5** bileşikleri, *L. monocytogens* bakterisinde **1, 3, 5** ve **6** bileşikleri, *P. aeruginosa* bakterisinde **1, 3** ve **5** bileşikleri ve *C. albicans* mayasında **2-4** bileşikleri göstermiştir. Bu bileşiklerin bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunması bunlardan elde edilecek proton transfer tuzları, co-kristal ve karışık ligandlı metal komplekslerinde benzer özellik göstereceği aşikardır.

Teşekkür

Bu çalışma, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon’unca, 2019/12 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Katkılarından dolayı Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu’na teşekkür ederiz.

Yazar Katkıları

Halil İLKİMEN: Kavramlaştırma, Metodoloji, Veri analizi, Araştırma, Materyaller / Kaynaklar, Yazım - Özgün Taslak, Yazım - Değerlendirme & Düzenleme

Cengiz YENİKAYA: Kavramlaştırma, Metodoloji, Veri analizi, Araştırma, Materyaller / Kaynaklar, Yazım - Özgün Taslak, Yazım - Değerlendirme & Düzenleme

Aysel GÜLBANDILAR: Kavramlaştırma, Metodoloji, Veri analizi, Araştırma, Materyaller / Kaynaklar, Yazım - Özgün Taslak, Yazım - Değerlendirme & Düzenleme

Yazarlar makalenin son halini okuyup onaylamışlardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynakça

- [1] S. Bapna, B.L. Hiran, and S. Jain, “Antimicrobial evaluation of maleimide monomers, homopolymers and copolymers containing azo, sulfonamide and thiazole groups,” *J. Adv. Chem.*, vol. 11(1), 3404-3415, 2015.
- [2] M.S. Jan, S. Ahmad, F. Hussain, A. Ahmad, F. Mahmood, U. Rashid, O.R. Abid, F. Ullah, M. Ayaz, and A. Sadiq, “Design, synthesis, in-vitro, in-vivo and in-silico studies of pyrrolidine-2,5-dione derivatives as multitarget anti-inflammatory agents,” *European J. Med. Chem.*, vol. 186, 111863, 2020.
- [3] K. Oktay, L.P. Kose, K. Sendil, M.S. Gultekin, I. Gulcin, and C.T. Supuran, “The synthesis of (Z)-4-oxo-4-(arylamino)but-2-enoic acids derivatives and determination of their inhibition properties against human carbonic anhydrase I and II isoenzymes,” *J. Enzy. Inh. Med. Chem.*, vol. 31(6), pp. 939-945, 2016.
- [4] C. Yenikaya, H. İlkimen, M.M. Demirel, B. Ceyhan, M. Bulbul, and E. Tunca, “Preparation of two maleic acid sulfonamide salts and their copper(II) complexes and antiglaucoma activity studies,” *J. Brazilian Chem. Soc.*, vol. 27(10), pp. 1706-1714, 2016.
- [5] G.J. Martin, C.P. Balant, S. Avakian, and J.M. Beiler, “Inhibition of carbonic anhydrase,” *Archives Inter. Pharm. Ther.*, vol. 98, pp. 284-287, 1954.
- [6] H. İlkimen, C. Yenikaya, M. Bülbül, and G. İmdat, “Sülfonamit içeren maleamik asit türevi ile 2-aminopiridin proton transfer tuzu ve Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve karbonik anhidraz izoenzimleri üzerindeki inhibisyon özelliklerinin incelenmesi,” *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, vol. 13(1), pp. 211-225, 2017.
- [7] H. İlkimen, C. Yenikaya, G. İmdat, E. Tunca, and M. Bülbül, “2-Aminopiridin türevleri ile sülfonamit içeren maleamik asit türevinin proton transfer tuzları ve Cu(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve insan eritrosit karbonik anhidraz izoenzimleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi,” *Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, vol 21(2), pp. 480-494, 2017.
- [8] M.C. Nicklaus, N. Neamati, H. Hong, A. Mazumder, S. Sunder, J. Chen, G.W.A. Milne, and Y. Pommier, “HIV-1 integrase pharmacophore: discovery of inhibitors through three-dimensional database searching,” *J. Med. Chem.*, vol. 40(6), pp. 920-929, 1997.

- [9] I. Erol, "Synthesis and characterization of novel sulfonamide functionalized maleimide polymers: Conventional kinetic analysis, antimicrobial activity and dielectric properties," *J. Mol. Struct.*, vol. 1255, 132362, 2022.
- [10] H. İlkimen, and C. Yenikaya, "2-Aminobenzotiyazol türevlerinin proton transfer tuzlarının sentezi ve karakterizasyonu," *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, vol. 5(1), pp. 52-68, 2022.
- [11] J. Parekh, and S. Chanda, "Antibacterial and phytochemical studies on twelvw species of Indian medicinal plants," *African J. Biomed. Res.*, vol. 10, pp. 175-181, 2007.
- [12] K. Palaniappan, and R.A. Holley, "Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria," *Inter. J. Food Microbio.*, vol. 140, pp. 164-168, 2010.
- [13] A. Saravanakumar, K. Venkateshwaran, J. Vanitha, V.S. Saravanan, M. Ganesh, M. Vasudevan, and T. Sıvakumar, "Synergistic activity of methanolic extract of Thespesia populnea (Malvaceae) flowers with oxytetracycline," *Bangladesh J. Pharmacol.*, vol. 4, pp. 13-16.
- [14] B. Uymaz, "Probiyotikler ve kullanım alanları," *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, vol. 16(1), pp. 95-104, 2010.
- [15] M. Topal, G. U. Şenel, E. I. A. Topal, and E. Öbek, "Antibiyotikler ve kullanım alanları," *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, vol. 3(3), pp. 121-127, 2015.
- [16] Z.A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, and K. Güven, "Synthesis and study of antibacterial and antifungal activitiesof novel 2-[[benzoxazole/benzimidazole-yl)sulfanyl] acetylamino]thiazoles," *Archiv. Pharm. Res.*, vol. 27(11), pp. 1081-1085, 2004.
- [17] Z.A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, G. Revial, and K. Güven, "Synthesis and antimicrobial activity of some thiazolyl-pyrazoline derivatives," *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 182(4), pp. 749-764, 2007.
- [18] 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.
- [19] A. Kręzel, and W. Maret, "The biological inorganic chemistry of zinc ions," *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 611, pp. 3-19, 2016.
- [20] W.J. Geary, "The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 7(1), pp. 81-122, 1971.