

2-Amino-5-bromopiridin ile Dipikolinik Asit İçeren Tuz ve Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması

Beyza YILMAZ^{1*} , Halil İLKİMEN¹ , Elif YURT¹ , Ayşe POLAT¹ ,
Aysel GÜLBANDILAR² 

¹Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kütahya, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Eskişehir, Türkiye

Anahtar Kelimeler:

Dipikolinik asit,
2-Amino-5-
bromopiridin,
Tuz,
Metal kompleksi,
Antimikrobiyal
aktivite

Özet

2-Amino-5-bromopiridin (ap) ile dipikolinik asitin (H₂pka) tuzu {(Hap)(Hpka), **1**} ve tuzun metal kompleksleri {(Hap)[Fe(pka)₂].2H₂O (**2**), (Hap)₂[Co(pka)₂].4H₂O (**3**), (Hap)₂[Ni(pka)₂].3H₂O (**4**), (Hap)₂[Cu(pka)₂].2H₂O (**5**)} sentezlenmiştir. 1-5'in yapıları elementel analiz, NMR, AAS, IR, UV, molar iletkenlik ve manyetik duyarlılık yöntemleri ile önerilmiştir. Spektroskopik analiz sonucunda tüm metal komplekslerinin iyonik ve oktahedral yapıya sahip olduğu görülmüştür. Çalışmada kullanılan ve sentezlenen bileşiklerin *Candida albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antifungal, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644) ve *Staphylococcus aureus* (NRRL-B 767) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal aktivite sonuçları Ketokonazol ve Flukonazol ile karşılaştırılırken, antibakteriyel aktiviteler Levofloksasin, Vankomisin, Kloramfenikol ve Sefepim ile karşılaştırılmıştır. Aktivite sonuçlarında en iyi değerler *C. albicans* mayasında **3**, *E. coli* bakterisinde tüm bileşikler, *S. aureus* bakterisinde **1** ve **2**, *L. monocytogenes* bakterisinde **2**, *B. subtilis* bakterisinde **1**, ap, *P. aeruginosa* bakterisinde **1** ve **2** ve *E. faecalis* bakterisinde ise tüm bileşiklerde (**4** ve **5** hariç) gözlenmiştir.

*e-posta: beyzaylmz20.2001@gmail.com

Bu makaleye atıf yapmak için:

Beyza Yılmaz; Halil İlkimen; Elif Yurt; Ayşe Polat; Aysel Gülbandır, "2-Amino-5-bromopiridin ile Dipikolinik Asit İçeren Tuz ve Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması", Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, C. 8, s 1, ss. 1-12

How to cite this article:

Beyza Yılmaz; Halil İlkimen; Elif Yurt; Ayşe Polat; Aysel Gülbandır, "Synthesis, Characterization and Investigation of Antimicrobial Activities of Salts and Complexes Containing 2-Amino-5-Bromopyridine and Dipicolinic Acid", Bayburt University Journal of Science, vol. 8, no 1, pp. 1-12

Synthesis, Characterization and Investigation of Antimicrobial Activities of Salts and Complexes Containing 2-Amino-5-Bromopyridine and Dipicolinic Acid

Keywords:

Dipicolinic acid,
2-Amino-5-
bromopyridine,
Salt,
Metal complex,
Antimicrobial
activity

Abstract

The salt {(Hap)(Hpka), **1**} of 2-amino-5-bromopyridine (ap) with dipicolinic acid (H₂pka) and metal complexes of salt {(Hap)[Fe(pka)₂].2H₂O (**2**), (Hap)₂[Co(pka)₂].4H₂O (**3**), (Hap)₂[Ni(pka)₂].3H₂O (**4**), (Hap)₂[Cu(pka)₂].2H₂O (**5**)} were synthesized. Elements analysis, NMR, AAS, IR, UV, molar conductivity magnetic, and susceptibility procedures all showed the structures of **1–5**. Spectroscopic investigation showed that every metal compound had an octahedral and ionic structure. The compounds used and synthesized in the study were investigated for their antifungal activities against *Candida albicans* (ATCC 14053) yeast and antibacterial activities against *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644) and *Staphylococcus aureus* (NRRL-B 767) bacteria. Antifungal activity results were compared with Ketoconazole and Fluconazole, while antibacterial activities were compared with Levofloxacin, Vancomycin, Chloramphenicol and Cefepime. The findings of the activity indicated that the highest values were found **3** in *C. albicans* yeast, all compounds in *E. coli* bacteria, **1** and **2** in *S. aureus* bacteria, **2** in *L. monocytogenes* bacteria, **1** in *B. subtilis* bacteria, ap, **1** and **2** in *P. aeruginosa* bacteria and all compounds (except **4** and **5**) in *E. faecalis* bacteria.

1 GİRİŞ

Piridin türevi bileşikler, çeşitli biyolojik özellikler sergileyen çok sayıda farmasötik formülasyonda bulunmaları nedeniyle yaygın olarak tanınmaktadır. Bunlar arasında, 2-aminopiridin türevleri, farklı heterosiklik bileşiklerin üretilmesi için önemli öncüller olarak kabul edilmektedir. 2-Aminopiridin türevleri, antifungal, antiviral, anti-inflamatuar, antihistaminik, antibakteriyel, antiparaziter, antikonvülsan, anti-alzheimer, antidiyabetik ve analjezik özellikler gibi geniş bir farmakolojik etki yelpazesi sergilemektedir [1]. Amino grubundaki piridin halkası ve nitrojen atomunu kullanarak tek dişli veya iki dişli ligand olarak metal iyonlarıyla etkileşime girme kabiliyetleri dikkate değerdir [2,3].

Son araştırmalar, dipikolinik asit (H₂pka) ve türevleriyle ligandlar olarak koordine edildiğinde d- ve f- blok elementlerinin ilgi çekici niteliklerine ve bunların inorganik farmasötikler olarak uygulanmasına odaklanmıştır [4]. Doğal sistemlerde vitaminlerin, koenzimlerin ve alkaloidlerin oksidatif parçalanmasında bulunan dipikolinik asit üzerindeki farmakolojik araştırmalar, minimal toksisitesi ve amfifilik yapısı nedeniyle vurgulanmaktadır [5,6]. Çok yönlü, güçlü, azot-oksijen, multimodal donör ligandı olarak hizmet eder ve bazen alışılmadık oksidasyon durumlarında farklı metal iyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturabilmektedir [7].

Çağdaş bağlamda, mikrobiyal direncin ortaya çıkması, artan mortalite ve morbidite oranlarına yol açan küresel bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Dirençli mikroorganizmalarla geniş bir aralıkta mücadele edebilen yeni bileşiklerin spektrum etkinliğini geliştirmek gerekmektedir. Buradan yola çıkılarak dipikolinik asit ile 2-aminopiridin [2,8-16], 2-amino-3-(metil/hidroksi)piridin [17,18], 2-amino-4-metilpiridin [3,19-25], 2-amino-5-(metil/kloro)piridin [26,27], 2-amino-6-metilpiridin [28-30] gibi proton transfer tuzları ve metal kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları çeşitli yöntemlerle karakterize edilmiştir.

Bu çalışmada, 2-amino-5-bromopiridin (ap) ile dipikolinik asitin (H₂pka) tuzu (**1**) ve tuzun metal kompleksleri (**2-5**) sentezlenmiştir ve yapıları elementel analiz, NMR, AAS, IR, UV, molar iletkenlik ve manyetik duyarlılık yöntemleri ile önerilmiştir. Tüm maddelerin maya ve bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Antimikrobiyal aktiviteleri Flukonazol, Ketokonazol (antifungal aktivite), Kloramfenikol, Levofloksasin, Vankomisin ve Sefepim (antibakteriyel aktivite) antibiyotikleri ile kıyaslanmıştır.

2 MATERYAL VE METOT

2.1 Materyal

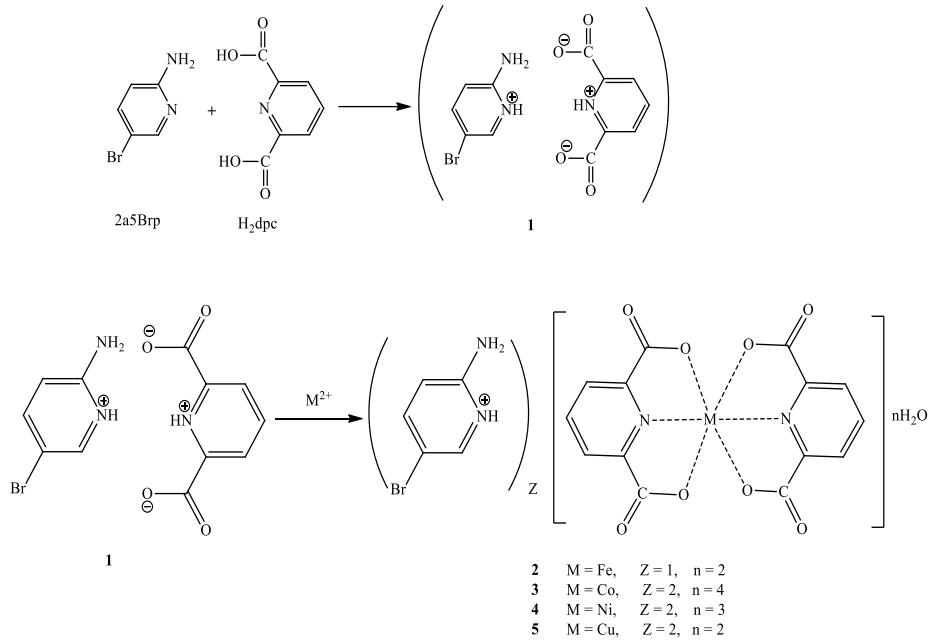
Kimyasal maddeler Merck firmasından alınmıştır. Elementel analiz için Elementar Vario III EL, NMR için Agilent Premium Compact NMR (600 MHz) Spektrometrisi, AAS analizi için Perkin Elmer PinAAcle 900T; FT-IR için BRUKER OPTICS VERTEX 70; UV-Vis analizi için SHIMADZU UV-2550; manyetik duyarlılık için Sherwood Scientific Magway MSB MK1 ve ve molar iletkenlik için WTW Cond 315i/SET cihazları kullanılmıştır.

2.2 Tuzun sentezi

0,010 mol (1,7301 g) ap 25 mL saf etanolde çözüldü. Üzerine 25 mL saf etanolde çözülmüş 0,010 mol (1,6712 g) H₂pka damla damla ilave edildi. Reaksiyon ortamında çöken beyaz katı toz (**1**, 3,0612 g, 90% verim) süzüldü ve kurutuldu (Şekil 1).

2.3 2-5 Komplekslerinin sentezi

1 mmol (**1**) tuz 20 mL teknik etanolde (%50) balon içerisinde çözüldü. Üzerine 15 mL suda çözülmüş 1 mmol metal (II) tuzu çözeltisi {**2** için FeSO₄; **3** için Co(OAc)₂; **4** için Ni(OAc)₂ ve **5** için Cu(OAc)₂} ilave edildi. Üç gün oda koşullarında karıştırma işleminden sonra kristallenmeye bırakıldı. Çözelti ortamlarında çöken sarı katı toz (**2**, 0,1798 g, %60 verim), pembe katı toz (**3**, 0,2225 g, %55 verim), yeşil katı toz (**4**, 0,2373 g, %60 verim) ve turkuaz katı toz (**5**, 0,2333 g, %60 verim) süzüldü ve kurutuldu (Şekil 1).



Şekil 1. Sentezlenen bileşiklerin (1-5) eldesi

2.4 Antimikrobiyal çalışmaları

Çalışmada kullanılan bakteri örnekleri nutrient agar üzerinde ve maya türü ise saboured dekstroz agar üzerinde tek koloni düşürme yöntemi ile canlandırılmıştır. 37 °C’de, 20-24 saat inkübasyon sonrası tek koloni oluşumu ve saflık kontrolünden geçen kültürler sonraki aşamalarda kullanılmak üzere +4°C’de saklanmıştır. MİK yönteminde de ilgili literatürlere göre aşağıdaki protokol takip edilmiştir [31,32].

MHB besiyeri tek ve çift kuvvet olacak şekilde hazırlandı. Analiz edilecek kimyasallar ve antibiyotikler 4 mg tartılarak, 2 mL DMSO çözeltisinde çözüldü. Çalışmada kullanılacak bakteri ve mantar türleri tek kuvvetli MHB besiyerinde bir gece inkübe edilerek taze kültürleri hazırlandı. Kültürlerin steril tüp içerisindeki çift kuvvetli MHB besiyeri bulunan tüplerde süspansiyonları hazırlanarak, hücre yoğunlukları 0.5 Mc Farland tüp bulanıklığına (1×10⁸ (kob) /mL) ayarlandı. Her bir kimyasal ve antibiyotik için 11’er adet ependorf tüp temin edildi ve her birine 1000 µL distile su konuldu. İlk ependorfa aynı miktarda yani 1000 µL DMSO çözeltisinde

çözülen maddeden ilave edildi. Sırasıyla dilüsyonlar hazırlandı. 1.tüp 1000 µL distile su+1000 µL DMSO çözeltisinde çözülen maddeden alınarak, 1'den 12. ependorfa kadar her seferinde iyice karıştırılıp, pipet uçları değiştirilerek, en son 11. ependorf 2000 µL olacak şekilde dilüsyon işlemi tamamlandı. Mikrodilüsyon deneyi için U şeklinde 96 kuyucukları olan mikro plaklar kullanıldı. Mikro plakların 1'den 12'ye kadar olan yatay kuyucuklarının 12. sırasına yukarıdan aşağıya doğru olacak şekilde steril 100'er µL distile su aktarıldı. Yine yukarıdan aşağıya doğru olacak şekilde; daha önceden hazırlanan dilüsyonlardan sırasıyla 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ve 1 nolu kuyucuklara 100'er µL aktarıldı. Yatay harf sıralarına göre bakteri ve mantarlar adlandırılarak, her birinin tek kuvvetli MHB besiyerinde geliştirilen taze kültürlerinden 100'er µL alınarak kuyucuklara aktarıldı. Yatay sıranın en son sırasındaki kuyucuklara da tek kuvvetli MHB besiyerinden 100'er µL alınarak aktarıldı. Tüm ekim yapılan plaklar 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Test edilen maddelerin yanı sıra çözücü kontrolü için distile su ve standart antibiyotik olan Vankomisin, Levoflaksasin, Sefepim ile antifungal madde olan Flukonazol pozitif kontrol olarak test edilmiştir. Sonuçlar siyah zemin üzerinde, üremenin olmadığı ilk çukur dikkate alınarak değerlendirildi [17,26].

3 BULGULAR VE TARTIŞMA

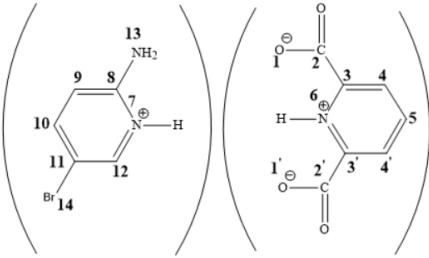
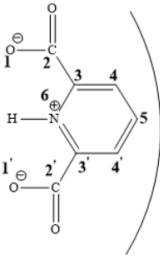
3.1 Element analizi ve AAS sonuçları

1-5 Bileşikleri için element analizi ve 2-5 bileşikleri için yapılan AAS sonuçlarına göre, **1** tuzu için ap:H₂pka oranı 1:1 iken ve 2-5 kompleksleri için metal:ap:H₂pka oranları 2 kompleksi için 1:1:2 ve 3-5 kompleksleri için ise 1:2:2 olarak gözlemlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Elementel analiz ve AAS sonuçları

Bileşik	Kapalı Formülü	%Deneyisel (Teorik)			
		C	H	N	M
1	C ₁₂ H ₁₀ BrN ₃ O ₄	42,35(42,37)	3,00(2,96)	12,30(12,35)	-
2	C ₁₉ H ₁₆ BrFeN ₄ O ₁₀	38,30(38,28)	2,75(2,71)	9,40(9,40)	9,40(9,37)
3	C ₂₄ H ₂₆ Br ₂ CoN ₆ O ₁₂	35,60(35,62)	3,25(3,24)	10,45(10,39)	7,30(7,28)
4	C ₂₄ H ₂₄ Br ₂ NiN ₆ O ₁₁	36,40(36,44)	3,00(3,06)	10,65(10,62)	7,40(7,42)
5	C ₂₄ H ₂₂ Br ₂ CuN ₆ O ₁₀	33,30(37,29)	2,90(2,87)	10,90(10,87)	7,50(7,59)

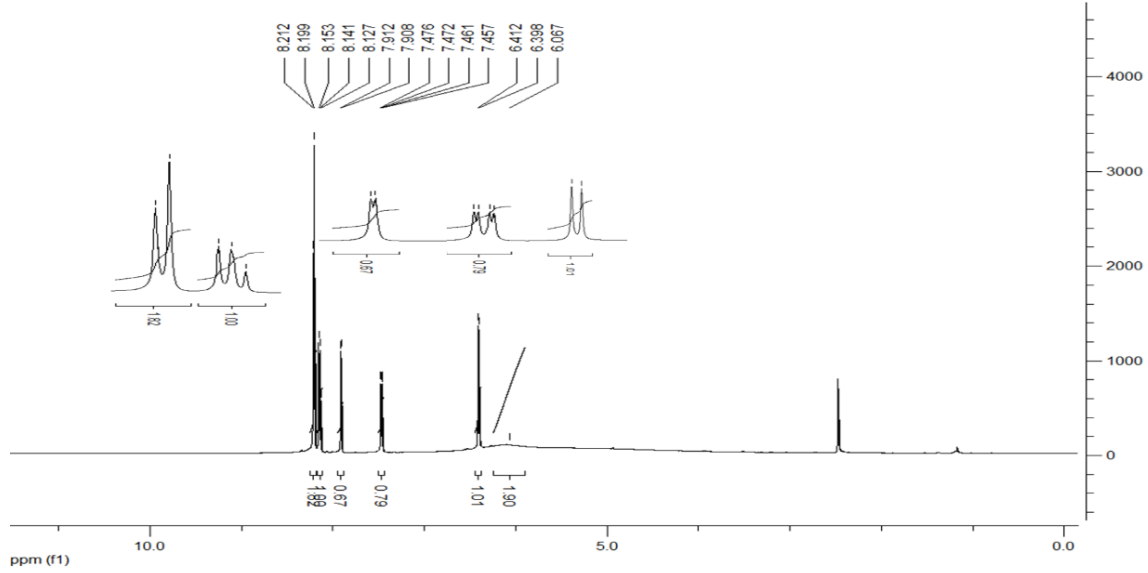
Tablo 2. 1 tuzunun NMR değerleri

			
¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
H ⁴ , H ^{4'}	8,20 ppm (2H, d) [³ J _{H4/H4'-H5} = 7,80 Hz]	C ² , C ^{2'}	165,892 ppm
H ⁵	8,15 ppm (1H, t) [³ J _{H5-H4,H4'} = 7,80 Hz]	C ³ , C ^{3'}	148,519 ppm
H ⁶	-	C ⁴ , C ^{4'}	127,902 ppm
H ⁷	-	C ⁵	110,580 ppm
H ⁹	6,40 ppm (1H, d) [³ J _{H9-H10} = 8,40 Hz]	C ⁸	158,901 ppm
H ¹⁰	7,45 ppm (1H, dxd) [³ J _{H10/H9} = 9,00 Hz, ⁴ J _{H10-H12} = 2,40 Hz]	C ⁹	147,944 ppm
H ¹²	7,91 ppm (1H, d) [⁴ J _{H12-H10} = 2,40 Hz]	C ¹⁰	105,473 ppm
H ¹³	6,07 ppm (2H, s)	C ¹¹	139,657 ppm
		C ¹²	139,809 ppm

3.2 1 tuzunun NMR sonuçları

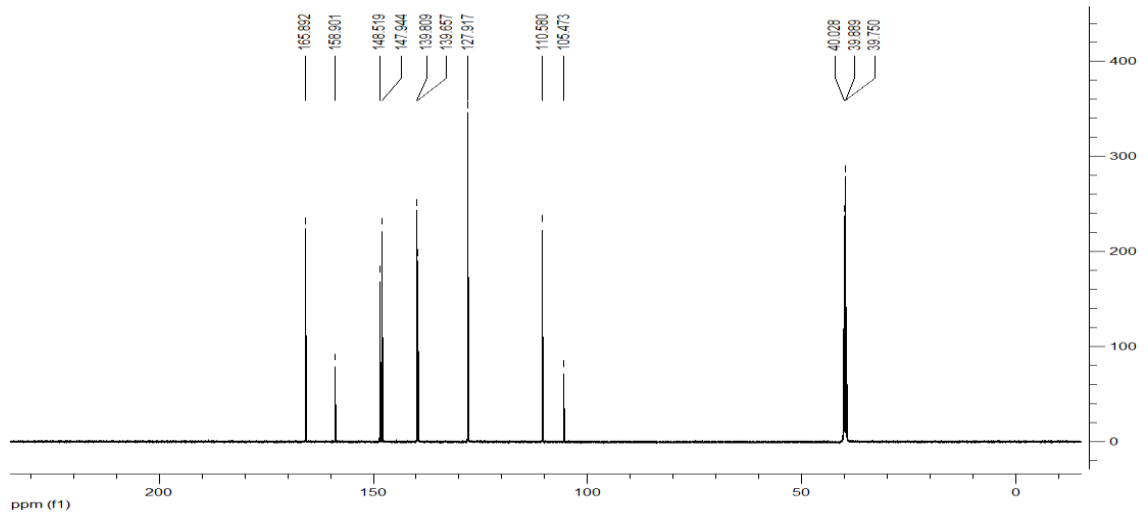
Sentezlenen **1** tuzunun d₆-DMSO çözücüsünde ¹H-NMR spektrumu Şekil 2'de, ¹³C-NMR spektrumu Şekil 3'de ve değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

1 Tuzunun ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 2, Tablo 2); 6,40 ppm'de 1H 'lık dublet (H^9 , $^3J_{\text{H}9-\text{H}10} = 8,40$ Hz), 7,45 ppm'de 1H 'lık dublet-dublet (H^{10} , $^4J_{\text{H}10-\text{H}12} = 2,40$ Hz, $^3J_{\text{H}10/\text{H}9} = 9,00$ Hz), 7,91 ppm'de 1H 'lık dublet (H^{12} , $^4J_{\text{H}12-\text{H}10} = 2,40$ Hz) pikler yapıda bulunan ap grubu protonlarından, 8,15 ppm'de 1H 'lık triplet (H^5 , $^3J_{\text{H}5-\text{H}4,\text{H}3} = 7,80$ Hz) pik, 8,20 ppm'de 2H 'lık dublet (H^4 ve H^4 , $^3J_{\text{H}4/\text{H}4'-\text{H}5} = 7,8$ Hz) ve 6,06 ppm'de 2H 'lık (H^{13}) singlet pikler yapıda bulunan pka grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. H_2pka 'e ait $-\text{COOH}$ hidrojenleri (H^1 ve $\text{H}^{1'}$) tuz bileşiğinde gözlenmemiştir. Bunların pka veya ap'teki N^6 veya N^7 'e tersinir tepkimesine uğrayarak transfer olduğu düşünülmektedir (H^6 ve H^7). Tuzun IR spektrumunda H^6 ve H^7 protonların varlığı gözlenmiştir (Şekil 5).



Şekil 2. 1 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

1 Tuzunun ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 3, Tablo 2) 158,901 ppm'de (C^8), 1457,944 ppm'de (C^9), 105,473 ppm'de (C^{10}), 139,657 ppm'de (C^{11}) ve 139,809 ppm'de (C^{12}) gözlenen pikler yapıda bulunan ap karbonlarından kaynaklanmaktadır. 165,892 ppm'de (C^2 , $\text{C}^{2'}$), 148,519 ppm'de (C^3 , $\text{C}^{3'}$), 127,902 ppm'de (C^4 , $\text{C}^{4'}$) ve 110,580 ppm'de (C^5) gözlenen pikler yapıda bulunan pka karbonlarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 3. 1 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

3. 3 IR sonuçları

Sentezlenen tuz (Şekil 4a) ve komplekslerin (2-5) (Şekil 4b-4e) FT-IR değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Sentezlenen maddelerin FT-IR spektrumunda; yapılarıdaki $\nu(\text{O-H})$ titreşimleri $3407\text{-}3578\text{ cm}^{-1}$ aralığında, $\nu(\text{N-H})$ grubu pikleri **1** için 3434 ve 3358 cm^{-1} de, **2** için 3208 ve 3136 cm^{-1} de, **3** için 3354 ve 3235 cm^{-1} de, **4** için 3349 ve 3234 cm^{-1} de ve **5** için 3292 ve 3211 cm^{-1} de ve $\nu(\text{N}^+-\text{H})$ grubu pikleri ise $2506\text{-}2765\text{ cm}^{-1}$ aralığında (1-5) gözlenmiştir. $\nu(\text{N}^+-\text{H})$ grubu pikleri gözlenmesi ap grubunun metal iyonuna bağlanmadığı ve yapıda iyon

şeklinde olduğunu göstermektedir [33]. Bu verileri iletkenlik sonuçları da desteklemektedir. Asimetrik ve simetrik $\nu(\text{C}=\text{O})$ gerilmesinin titreşim bantları **1** için 1762 ve 1470 cm^{-1} de, **2** için 1657 ve 1466 cm^{-1} de, **3** için 1665 ve 1496 cm^{-1} de, **4** için 1665 ve 1498 cm^{-1} de ve **5** için 1679 ve 1497 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bu sonuçlar pka ligandının metal iyonlarına tek dişli olarak bağlandığını göstermektedir [34]. Tüm bileşiklerde; aromatik $\nu(\text{C}-\text{H})$ gerilmeleri 3073-3107 cm^{-1} aralığında, aromatik $\nu(\text{C}=\text{C})$ ve $\nu(\text{C}=\text{N})$ gerilmeleri 1417-1713 cm^{-1} aralığında, $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilmeleri 1073-1394 cm^{-1} aralığında, $\nu(\text{py})$ gerilmeleri 748-769 cm^{-1} aralığında, M-O gerilmeleri 587-602 cm^{-1} aralığında ve M-N gerilmeleri 436-488 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

Tablo 3. Tuz ve metal komplekslerinin bazı FT-IR bantları (cm^{-1})

	1	2	3	4	5
$\nu(\text{O}-\text{H})$	-	3407(y)	3570(y)	3469(y)	3378(y)
$\nu(\text{N}-\text{H})$	3434(oş)	3208(oş)	3354(oş)	3349(oş)	3292(oş)
$\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{Ar}}$	3358(oş)	3136(oş)	3235(oş)	3234(oş)	3211(oş)
$\nu(\text{N}^+-\text{H})$	3083(z)	3106(z)	3073(z)	3086(z)	3092(z)
$\nu(\text{N}^+-\text{H})$	2765(z)	2625(z)	2725(z)	2726(z)	2708(z)
$\nu(\text{N}^+-\text{H})$	2506(z)	2506(z)	2517(z)	2517(z)	2520(z)
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1762(ş)	1657(ş)	1665(ş)	1665(ş)	1679(ş)
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1470(ş)	1466(ş)	1496(ş)	1498(ş)	1497(ş)
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1713(ş)	1622(ş)	1602(ş)	1637(ş)	1650(ş)
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1665(ş)	1578(ş)	1588(ş)	1605(ş)	1604(ş)
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1615(ş)	1437(ş)	1555(ş)	1558(ş)	1553(ş)
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1563(ş)		1436(ş)	1437(ş)	1417(ş)
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1423(ş)				
$\nu(\text{C}=\text{C})$	1383(ş)	1383(ş)	1392(ş)	1394(ş)	1370(ş)
$\nu(\text{C}-\text{O})$	1244(ş)	1278(ş)	1280(ş)	1283(ş)	1265(ş)
$\nu(\text{C}-\text{O})$	1075(ş)	1073(ş)	1073(ş)	1078(ş)	1077(ş)
$\nu(\text{py})$	748(ş)	769(ş)	766(ş)	766(ş)	769(ş)
$\nu(\text{M}-\text{O})$	-	596(z)	587(z)	594(z)	602(z)
$\nu(\text{M}-\text{N})$	-	436(z)	464(z)	457(z)	488(z)

3. 4 UV sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin UV-Visible absorpsiyon spektrumları Şekil 5'te verilmiştir. Bileşiklerde gözlenen $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişleri **1** için 290 nm (30180 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), H_2pka için 304 nm (26620 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), **1** için 330 nm (27790 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ve 318 nm (27910 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), **2** için 290 nm (28300 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ve 270 nm (05640 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), **3** için 290 nm (31740 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), **4** için 330 nm (27950 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), 320 nm (28170 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ve 296 nm (27340 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), **5** için 304 nm (25220 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ve 296 nm (24880 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)'de görülmektedir. Metal iyonlarındaki $d \rightarrow d$ geçişleri **3** için 702 nm (200 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), **4** için 734 nm (320 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ve **5** için 776 nm (500 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) olarak gözlenmiştir [17,26,27].

3. 5 Molar iletkenlik sonuçları

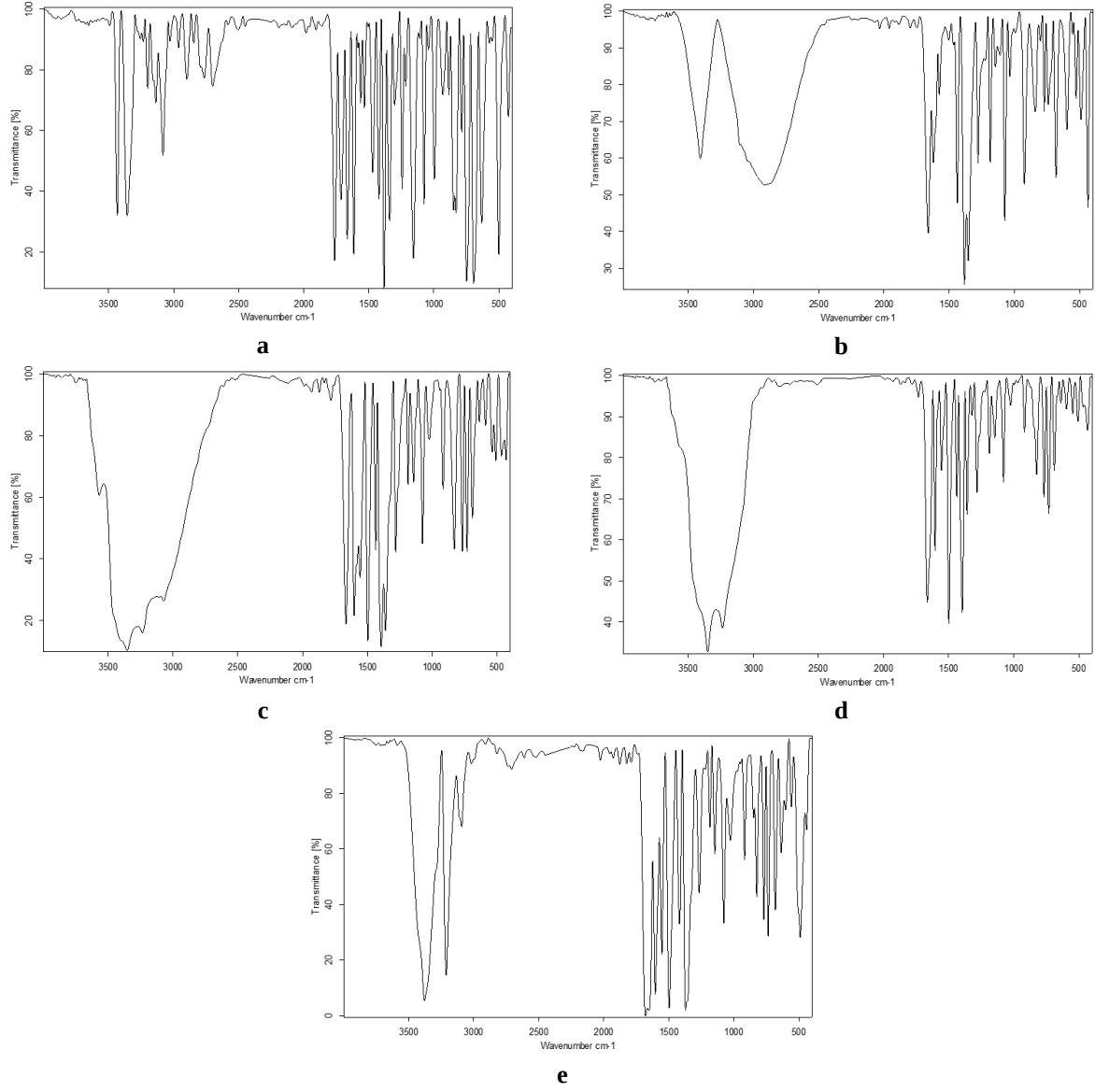
Metal komplekslerin (**2-5**) DMSO'da (10^{-3} M) yapılan iletkenlik ölçüm sonuçları sırasıyla 67,50, 50,30, 49,60 ve 49,10 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olarak gözlenmiştir. Bu değerler **2** kompleksinin 1:1 ve **3-5** komplekslerinin 2:1 iyonik olduğu bulunmuştur [35].

3. 6 Manyetik duyarlılık sonuçları

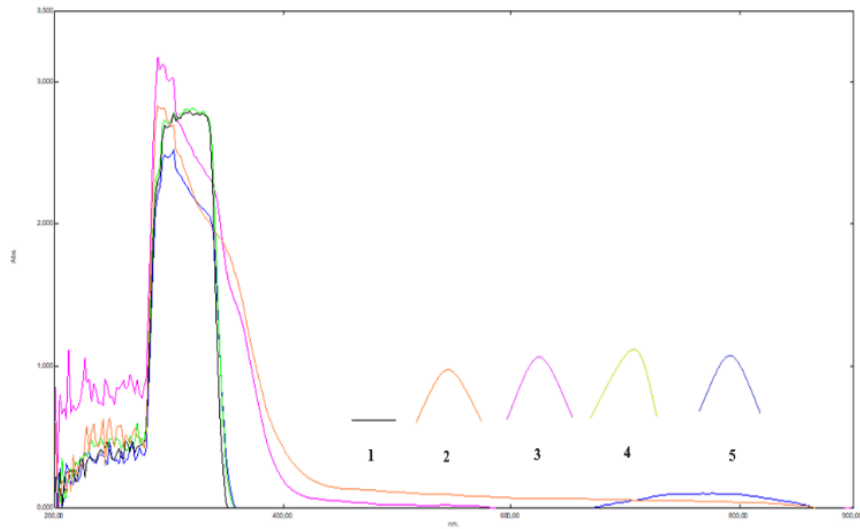
2-5 Komplekslerin manyetik duyarlılık sonuçları **2** için 5,85, **3** için 3,75, **4** için 2,73 ve **5** için 1,65 BM olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlarda metal iyonlarının **2** için 5 {Fe(II)}, **3** için 3 {Co(II)}, **4** için 2 {Ni(II)} ve **5** için 1 {Cu(II)} eşleşmemiş elektron taşıdığı söylenebilir [17,26,27].

3. 7 Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bu çalışmada kullanılan ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite MİK değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Bu sonuçlar literatürde 2-aminopiridin türevi içeren çalışmalara benzerdir [17,26,27,36,37].



Şekil 4. Bileşiklerin FT-IR spektrumu (1 için a, 2 için b, 3 için c, 4 için d, ve 5 için e)



Şekil 5. UV-Vis 1-5 bileşiklerinin DMSO'da alınan spektrumları

Tablo 4. Antimikrobiyal aktivite değerleri (µg/mL)

	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>
Vankomisin	-	31,25	31,25	62,50	125,00	125,00	31,25
Levofloksasin	-	62,50	31,25	31,25	62,50	31,25	31,25
Sefepim	-	31,25	62,50	31,25	62,50	31,25	62,50
Kloromfenikol	-	62,50	62,50	125,00	62,50	62,50	62,50
Flukonazol	62,50	-	-	-	-	-	-
Ketokonazol	62,50	-	-	-	-	-	-
ap	125,00	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50
H ₂ pka	125,00	31,25	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50
1	62,50	31,25	15,62	31,25	62,50	62,50	62,50
2	62,50	31,25	31,25	31,25	31,25	62,50	62,50
3	31,25	62,50	62,50	62,50	15,62	62,50	62,50
4	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	125,00
5	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	125,00

Vankomisin adı verilen bir glikopeptid antibiyotik, bakteri hücre duvarlarındaki peptidoglikanların polimerizasyonunu önleyerek bakterileri öldürmek için çalışır. Bu inhibisyonla ortaya çıkan bakteri hücre duvarlarının zayıflamasıyla, hücre içi bileşenler sonunda dışarı sızar ve bakterilerin ölümüne yol açar. Metisiline dirençli *S. aureus* gibi gram pozitif bakterilerin neden olduğu çeşitli bakteriyel hastalıklar, Vankomisin kullanımıyla tedavi edilir ve önlenir [38]. Bileşiklerin Vankomisin kontrol bileşiğiyle karşılaştırıldığında; *S. aureus* için H₂pka, **1**, **2** ve Vankomisin > ap ve **3-5**; *B. subtilis* için **1** > **2** ve Vankomisin > ap, H₂pka ve **3-5**; *P. aeruginosa* için **1** ve **2** > ap, H₂pka, **3-5** ve Vankomisin; *L. monocytogenes* için **3** > **2** > ap, H₂pka ve **3-5** > Vankomisin; *E. coli* için ap, H₂pka ve **1-5** > Vankomisin ve *E. faecalis* için Vankomisin > ap, H₂pka ve **1-3** > **4** ve **5**.

Florokinolon ilaç sınıfının bir üyesi olan Levofloksasin, bakterilerin DNA sentezlemesini engelleyen bir bakterisidal antibiyotiktir. Levofloksasin, kendisine karşı hassas olan organizmalarda DNA girazını inhibe ederek DNA iplik kopmalarını teşvik eder ve bu da süper sarmal DNA'nın gevşemesini önler [39]. Bileşiklerin Levofloksasin kontrol bileşiğiyle kıyaslanmasında; *S. aureus* için H₂pka, **1** ve **2** > **3-5** ve Levofloksasin; *B. subtilis* için **1** > **2** ve Levofloksasin > ap, H₂pka ve **3-5**; *P. aeruginosa* için **1**, **2** ve Levofloksasin > H₂pka ve **3-5**; *L. monocytogenes* için **3** > **2** > ap, H₂pka, **1**, **4**, **5** ve Levofloksasin; *E. coli* için Levofloksasin > ap, H₂pka ve **1-5** ve *E. faecalis* için Levofloksasin > ap, H₂pka ve **1-3** > **4** ve **5**.

Sefepim, peptidoglikan duvarlarının üretimi sırasında transpeptidasyonun son aşaması için gerekli enzimlerle kovalent olarak etkileşime girerek bakteriyel hücre duvarlarının üretimini engeller. Bu bağlanmanın neden olduğu hücre duvarındaki kusurlar nedeniyle organizma otoliz sonucu ölür [40,41]. Bileşiklerin Sefepim kontrol bileşiğiyle karşılaştırıldığında; *S. aureus* H₂pka, **1**, **2** ve Sefepim > ap ve **3-5**; *B. subtilis* için **1** > **2** > ap, H₂pka, **3-5** ve Sefepim; *P. aeruginosa* için **1**, **2** ve Sefepim > ap, H₂pka ve **3-5**; *L. monocytogenes* için **3** > **2** > ap, H₂pka, **1**, **4**, **5** ve Sefepim; *E. coli* için Sefepim > ap, H₂pka ve **1-5** ve *E. faecalis* için ap, H₂pka, **1-3** ve Sefepim > **4** ve **5**.

Kloramfenikolün yapısında bir dikloroasetamid yan zincirine sahip bir propandiol grubuna bağlı bir paranitrobenzen halkası vardır. Kloramfenikol, bakteriyel 70S ribozomunun 50S alt ünitesinin peptidil transferaz boşluğuna geri dönüşümlü olarak bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bu, aminoasil-tRNA'nın ribozoma bağlanmasını önleyerek polipeptit zincir sentezini sonlandırır [42,43]. Kloramfenikol çıkarıldıktan sonra, ilaç maruziyeti yeterince kısa sürdüyse protein sentezi yeniden başlayabilir [44]. Bu mekanizma çoğu organizmaya karşı bakteriyostatik aktivite ile sonuçlanır. Bileşiklerin Kloramfenikol kontrol bileşiğiyle kıyaslanmasında; *S. aureus* için H₂pka, **1** ve **2** > **3-5** ve Kloramfenikol; *B. subtilis* için **1** > **2** > ap, H₂pka, **3-5** ve Kloramfenikol; *P. aeruginosa* için **1** ve **2** > ap, H₂pka, **3-5** > Kloramfenikol; *L. monocytogenes* **3** > **2** > ap, H₂pka, **1**, **4**, **5** ve Kloramfenikol; *E. coli* için ap, H₂pka, **1-5** ve Kloramfenikol ve *E. faecalis* için için ap, H₂pka, **1-3** ve Kloramfenikol > **4** ve **5**.

Bir dizi mantar enfeksiyonu antifungal ilaç Flukonazol kullanılarak tedavi edilir. Lanosterolün ergosterole dönüşümünü katalize eden sitokrom P-450 enzimi 14-demetilaz, Flukonazol ile etkileşime girer. Ergosterol, mantar hücre zarının temel bir bileşenidir ve flukonazol, hücreleri daha geçirgen hale getirmek için oluşumunu

önler. İlaç ayrıca endojen solunumu ve maya büyümesini engeller [45]. Bileşiklerin Flukonazol kontrol bileşiğiyle kıyaslanmasında; *C. albicans* için **3** > **1, 2, 4, 5** ve Flukonazol > ap ve H₂pka.

Ketokonazol, lanosterolün ergosterole dönüştürülmesi için gerekli olan bir sitokrom P-450 enzimi olan 14- α -sterol demetilaz ile etkileşime girer. Bu, fungal hücre zarında bulunan ergosterol miktarının azalması nedeniyle ergosterol sentezinin inhibisyonuna ve fungal hücre geçirgenliğinin artmasına neden olur. Bu metabolik inhibisyon ayrıca toksik bir metabolit olan 14 α -metil-3,6-diolün birikmesine de neden olur. Membran akışkanlığındaki artışın, bileşenler daha az sıkı bir şekilde paketlenmiş olduğundan, membrana bağlı enzim sistemlerinin bozulmasına da neden olduğu düşünülmektedir [46,47]. Bileşiklerin Ketokonazol kontrol bileşiğiyle kıyaslanmasında; *C. albicans* için **3** > **1, 2, 4, 5** ve Ketokonazol > ap ve H₂pka.

Proton transfer tuzunun (**1**) ve serbest ligandların (ap ve H₂pka) antifungal ve antibakteriyel özellikleri karşılaştırıldığında, *C. albicans* mayası, *B. subtilis* ve *P. aeruginosa* bakterilerinde daha iyi aktivite gözlenirken diğer bakterilerde benzer aktivite gözlenmiştir. Komplekslerin tuz ve serbest ligandların antifungal ve antibakteriyel özellikleri karşılaştırıldığında, **1** kompleksinde *B. subtilis* ve *P. aeruginosa*, **2** kompleksinde *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. Aeruginosa* ve *L. monocytogenes*, **3** kompleksinde *C. albicans* mayası ve *L. monocytogenes* bakterilerinde daha iyi aktivite gözlenmiştir. Metal komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri, metalin yükü ve metal sayısı, tamamlayıcı iyonun varlığı, ligandların şelatlayıcı etkisi, ligandların özellikleri ve içerdikleri donör atom sayısı gibi faktörlere bağlı olabilir. Analiz edilen bileşiklerin yapıları ve aktiviteleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi, metal iyonu ve şelatlayıcı ligand sayısının bileşiklerin aktivitelerine muhtemelen katkıda bulunduğunu göstermektedir. Komplekslerin bakterilere karşı aktiviteleri arasındaki fark, hücre duvarlarını veya membran yapısını geçme yeteneklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [48-51].

4 SONUÇLAR

2-Amino-5-bromopiridin ile dipikolinik asit içeren tuz ve dört metal kompleksi toz halde elde edilmiştir. **1-5**'in yapıları elementel analiz, AAS, NMR, IR, UV, iletkenlik ve manyetik sonuçları ile önerilmiştir. Spektroskopik analiz sonucunda tüm metal komplekslerinin iyonik ve oktahedral yapıya sahip olduğu görülmüştür.

Tuzun elementel analiz ve NMR sonuçları incelendiğinde ap:H₂pka oranı 1:1 olarak gözlenmiştir. Komplekslerin elementel analiz, AAS ve diğer analiz yöntemlerine göre metal:ap:H₂pka oranları **2** kompleksi için 1:1:2 ve **3-5** kompleksleri için ise 1:2:2 olarak gözlemlenmiştir.

FT-IR spektrumları incelendiğinde piridin halkasının iki pozisyonundaki NH₂ ve halka N'un protonlanması sonucu ortaya çıkan $\nu(N^+-H)$ kaynaklanan piklerin gözlenmesi piridin moleküllerinin N2 pozisyonundan protonlandığını ve tamamlayıcı iyon şeklinde olduğunu göstermektedir.

Tüm bileşiklerin DMSO'da alınan UV-Vis spektrumları ile elektronik geçişlerin dalga boyları belirlenmiştir.

Komplekslerin manyetik duyarlılık çalışmaları sonucunda; 3-5 komplekslerinin metal iyonlarının yükseltgenme basamağı aynı iken **2** kompleksinde Fe²⁺ iyonunun reaksiyon ortamında Fe³⁺'e yükseltgendiği gözlenmiştir.

İletkenlik ölçümleri sonucunda komplekslerinin iyonik şeklinde bulunduğu tespit edilmiştir.

Aktivite sonuçlarında en iyi değerler *C. albicans* mayasında **3**, *B. subtilis* bakterisinde **1**, ap, *S. aureus* bakterisinde **1** ve **2**, *P. aeruginosa* bakterisinde **1** ve **2**, *L. monocytogenes* bakterisinde **2**, *E. coli* bakterisinde tüm bileşikler ve *E. faecalis* bakterisinde ise tüm bileşiklerde (**4** ve **5** hariç) gözlenmiştir.

Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında 1919B012107941 başvuru numarası ile desteklenmiştir.

Yazar Katkıları

Beyza YILMAZ: Kavramlaştırma, Metodoloji, Yazılım, Doğrulama, Veri analizi, Araştırma, Materyaller / Kaynaklar, Yazım - Özgün Taslak, Yazım - Değerlendirme & Düzenleme, Proje yönetimi, Finansman temini
Halil İLKİMEN: Yazılım, Veri analizi, Araştırma, Materyaller / Kaynaklar, Yazım - Özgün Taslak, Yazım - Değerlendirme & Düzenleme

Elif YURT: Veri analizi, Araştırma, Materyaller / Kaynaklar, Yazım - Özgün Taslak, Yazım - Değerlendirme & Düzenleme

Ayşe POLAT: Veri analizi, Araştırma, Materyaller / Kaynaklar, Yazım - Özgün Taslak, Yazım - Değerlendirme & Düzenleme

Aysel GÜLBANDILAR: Veri analizi, Araştırma, 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] M. Marinescu, “2-Aminopyridine – a classic and trendy pharmacophore”. *Inter. J. Pharm. Bio Sci.*, vol. 8, no. 2, pp. 338-335, 2017.
- [2] C. Yenikaya, M. Poyraz, M. Sarı, F. Demirci, H. İlkinen and O. Büyükgüngör, “Synthesis, characterization and biological evaluation of a novel Cu(II) complex with the mixed ligands 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-aminopyridine”. *Polyhedron*, vol. 28, no. 16, pp. 3526-3532, 2009.
- [3] C. Yenikaya et al. “Synthesis, characterization and biological evaluation of novel Cu(II) complexes with proton transfer salt of dipicolinic acid and 2-amino-4-methylpyridine” *J. Coord. Chem.*, vol. 64, no. 19, pp. 3353-3365, 2011.
- [4] S. Xiang, D.X. Bao, J. Wang, Y.C. Li and X.Q. Zhao, “Luminescent lanthanide coordination compounds with pyridine-2,6-dicarboxylic acid”. *J. Lumin.*, vol. 186, pp. 273-282, 2017.
- [5] M.J. Celestine, J.L. Bullock, S. Boodram, V.H. Rambaran and A.A. Holder, “Interesting properties of p-, d-, and f-block elements when coordinated with dipicolinic acid and its derivatives as ligands: their use as inorganic pharmaceuticals”. *Rev. Inorg. Chem.*, vol. 35, no. 2, pp. 57-67, 2015.
- [6] A.M. Kirillov and G.B. Shul’pin, “Pyrazinecarboxylic acid and analogs: highly efficient co-catalysts in the metal-complex-catalyzed oxidation of organic compounds”. *Coord. Chem. Rev.*, vol. 257, 732-754, 2013.
- [7] M.V. Kirillova, M.F.C. Guedes da Silva, A.M. Kirillov, J.J.R. Frausto da Silva and A.J.L. Pombeiro, “3D hydrogen bonded heteronuclear CoII, NiII, CuII and ZnII aqua complexes derived from dipicolinic acid”. *Inorg. Chim. Acta*, vol. 360, 506-512, 2007.
- [8] M. Hakimi, E. Motieian, F. Bertolotti, D. Marabello, R. Nunes and H. Vitor, “Three new bismuth(III) pyridine-2,6-dicarboxylate compounds: Synthesis, characterization and crystal structures”. *J. Mol. Struct.*, vol. 1099, pp. 523-533, 2015.
- [9] G. Sharma and A.K. Narula, “Synthesis and optoelectronic properties of three Eu(III)-dipicolinate complexes based on a-picolinic acid, 2-aminopyridine and 2-hydroxypyridine as secondary ligands”. *J. Mat. Sci.: Mat. Elect.*, vol. 26, no. 2, pp. 1009-1017, 2015.
- [10] M. Mirzaei, et al. “Crystal engineering with coordination compounds of NiII, CoII, and CrIII bearing dipicolinic acid driven by the nature of the noncovalent interactions”. *CrystEngComm*, vol. 16, no. 24, pp. 5352-5363, 2014.
- [11] S. Sheshmani, M. Ghadermazi, E. Motieian, A. Shokrollahi, Z. Malek Hosseini and M.A. Fashapoyeh, “Potentiometric and structural studies of MIIA(Ca, Sr, Ba)-pyridine-2,6-dicarboxylic acid-2-aminopyridine adduct”. *J. Coord. Chem.*, vol. 66, no. 22, pp. 3949-3969, 2013.
- [12] S. Mistri, E. Zangrando and S.C. Manna, “Cu(II) complexes of pyridine-2,6-dicarboxylate and N-donor neutral ligands: Synthesis, crystal structure, thermal behavior, DFT calculation and effect of aromatic compounds on their fluorescence”. *Inorg. Chim. Acta*, vol. 405, pp. 331-338, 2013.
- [13] M. Mirzaei, H. Eshtiagh-Hosseini and J.T. Mague, “2-Aminopyridinium bis(pyridine-2,6-dicarboxylato)ferrate(III)”. *Acta Cryst.*, vol. E68, no. 2, pp. m174-m174, 2012.
- [14] M. Trivedi, R. Nagarajan, A. Kumar and N.P. Rath, “A new single pot synthesis of m-bis(oxido)bis{oxido vanadium(V)} dipicolinato complex with 2-aminopyridinium as counter cation: Spectroscopic, structural, catalytic and theoretical studies”. *J. Organomet. Chem.*, vol. 695, no. 12-13, pp. 1722-1728, 2010.

- [15] S. Pramanik, et al. "Investigation of electrical conductance properties, non-covalent interactions and TDDFT calculation of a newly synthesized copper(II) metal complex". *J. Mol. Struct.*, vol. 1206, 127663, 2020.
- [16] M. Zohrevandi, et al. "Synthesis, characterization, crystallographic structure, theoretical studies, and in vitro cytotoxicity assessment of two Gd(III) and Ce(IV) complexes containing pyridine-2,6-dicarboxylate". *Polyhedron*, vol. 211, 115561, 2022.
- [17] H. İlkimen, S.G. Salün, A. Gulbandilar and M. Sari, "The new salt of 2-amino-3-methylpyridine with dipicolinic acid and its metal complexes: Synthesis, characterization and antimicrobial activity studies". *J. Mol. Struct.*, vol. 1270, 133961, 2022.
- [18] A. Hejrani-Dalir, M. Tabatabaee and A. Sheibani, "Synthesis and crystal structure of 2-amino-3-hydroxypyridinium dioxido(pyridine-2,6-dicarboxylato- $\kappa^3\text{O}_2\text{N},\text{O}_6$)vanadate(V) and its conversion to nanostructured V_2O_5 ". *Acta Cryst.*, vol. C71, no. 2, pp. 89-92, 2015.
- [19] M.A. Sharif, M. Tabatabaee, M. Adinehloo and H. Aghabozorg, "2-Amino-4-methylpyridinium 6-carboxypyridine-2-carboxylate sesquihydrate". *Acta Cryst.*, vol. 66, no. 12, pp. o3232-o3232, 2010.
- [20] H. Aghabozorg, A.M. Rouchi, M. Mirzaei and B. Notash, "2-Amino-4-methylpyridinium 6-carboxypyridine-2-carboxylate methanol monosolvate". *Acta Cryst.*, vol. E67, no. 1, pp. o54-o54, 2011.
- [21] M. Cai and J. Chen, "A new ultrasonic synthetic method for proton transfer compound of dipicolinic acid and 2,6-pyridinediamine". *Youji Huaxue*, vol. 30, no. 7, pp. 1076-1079, 2010.
- [22] H. Aghabozorg, M.A. Rouchi, B. Notash and M. Mirzaei, "Bis(2-amino-4-methylpyridinium) bis(pyridine-2,6-dicarboxylato)cuprate(II)". *Acta Cryst.*, vol. E67, no. 2, pp. m189-m189, 2011.
- [23] M. Mirzaei et al. "Syntheses, crystal, molecular structures, and solution studies of Cu(II), Co(II) and Zn(II) coordination compounds containing pyridine-2,6-dicarboxylic acid and 1,4-pyrazine-2,3-dicarboxylic acid: comparative computational studies of Cu(II) and Zn(II) complexes". *Structural Chemistry*, vol. 22, no. 6, pp. 1365-1377, 2011.
- [24] H. Eshtiagh-Hosseini et al. "Diversity in coordination behavior of dipicolinic acid with lead(II), calcium(II) and nickel(II) in the presence of pyrazine and 2-amino-4-methylpyridine spacers in construction of three supramolecular architectures". *J. Mol. Struct.*, vol. 973, no. 1-3, pp. 180-189, 2010.
- [25] E. Movahedi et al., "A novel Cu(II)-based DNA-intercalating agent: Structural and biological insights using biophysical and in silico techniques". *Spectrochim. Acta, Part A: Mol. Biomol. Spec.*, vol. 293, 122438, 2023.
- [26] H. İlkimen, S.G. Salün, A. Gülbandılar and M. Sarı, "Synthesis, characterization, antimicrobial activity studies of a novel salt of dipicolinic acid with 2-amino-5-methylpyridine and their metal complexes". *Pharm. Chem. J.*, (2024) (in press).
- [27] A. Polat, H. İlkimen, B. Yılmaz, E. Yurt and A. Gülbandılar "Synthesis, characterization, and investigation of antibacterial and antifungal properties of salt and metal complexes of 2-amino-5-chloropyridine and dipicolinic acid". *J. Sci. Rep. A*, vol. 057, pp. 110-120, 2024.
- [28] M. Mirzaei et al., "Synthesis, structure and DFT study of a chelidamic acid based Cu coordination polymer: On the importance of π - π interactions and hexameric water clusters". *J. Mol. Struct.*, vol. 1080, pp. 30-36, 2015.
- [29] H. Pasdardar, A. Ebdam, H. Aghabozorg and B. Notash, "Bis(2-amino-6-methylpyridinium) tris(pyridine-2,6-dicarboxylato)zirconate(IV) dihydrate". *Acta Cryst.*, vol. 67, no. 3, pp. m294, Sm294/1-Sm294/11, 2011.
- [30] H. Eshtiagh-Hosseini, Z. Yousefi, M. Shafiee and M. Mirzaei, "Fe(III) and cobalt(II) coordination compounds of 5-bromo-6-methyl-2-morpholinepyrimidinium-4-amine pyridine-2,6-dicarboxylate", *J. Coord. Chem.*, vol. 63, no. 18, pp. 3187-3197, 2010.
- [31] Z.A. Kaplancikli, G. Turan-Zitouni, G. Revial and K. Guven, "Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 2-[(benzoxazole/benzimidazole-2-yl) sulfanyl] acetylamino] thiazoles". *Arch. Pharm. Res.*, vol. 27, pp. 1081-1085, 2004.
- [32] Z.A. Kaplancikli, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, G. Revial and K. Guven, "Synthesis and antimicrobial activity of some thiazolyl-pyrazoline derivatives". *Phos. Sulf. Sil. Relat. Elem.*, vol. 182, no. 4, pp. 749-764, 2007.

- [33] D. Cook, "Vibrational spectra of pyridinium salts" *Canadian J. Chem.*, vol. 39, no. 10, pp. 2009-2024, 1961.
- [34] K. Nakamoto, "Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds" 5th ed NewYork: Wiley-Interscience, pp 232, 1997.
- [35] W.J. Geary, "The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds", *Coord. Chem. Rev.*, vol. 7, no. 1, pp. 81-122, 1971.
- [36] H. İlkimen and A. Gülbandır, "Synthesis, characterization, anti-microbial activity studies of 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic acid and 2-aminopyridine derivatives salts and their Cu(II) complexes". *Pamukkale Univ. J. Eng. Sci.*, 2024, doi. 10.5505/pajes.2024.48196.
- [37] H. İlkimen and A. Gülbandır, "Synthesis, characterization, anti-microbial activity studies of salicylic acid and 2-aminopyridine derivatives salts and their Cu(II) complexes". *J. Sci. Rep. A*, vol. 56, pp. 94-104, 2024.
- [38] N. Koyama, J. Inokoshi, H. Tomoda, "Anti-infectious agents against MRSA". *Molecules*, vol. 18, no. 1, pp. 204-224, 2012.
- [39] V.R. Anderson, C.M. Perry, "Levofloxacin. A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection". *Drugs*, vol. 68, no. 4, pp. 535-565, 2008.
- [40] T.M. Chapman, C.M. Perry, "Cefepime. A review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia". *Am. J. Respir. Med.*, vol. 2, no. 1, pp. 75-107, 2003.
- [41] C.G. Rivera, P.P. Narayanan, R. Patel, L.L. Estes, "Impact of cefepime susceptible-dose-dependent MIC for enterobacteriaceae on reporting and prescribing". *Antimicrob. Agents Chemother.* vol. 60, no. 6, pp. 3854-3855, 2016.
- [42] R. Vince, R.G. Almquist, C.L. Ritter, S. Daluge, "Chloramphenicol binding site with analogues of chloramphenicol and puromycin". *Antimicrob. Agents Chemother.* vol. 8, pp. 439-443, 1975.
- [43] S. Pestka, "Inhibitors of ribosome functions". *Annu. Rev. Microbiol.*, vol. 25, pp. 487-562, 1971.
- [44] C.E. Green, H.J. Cameron, G.R. Julian, "Recovery of polysome function of T4-infected *Escherichia coli* after brief treatment with chloramphenicol and rifampin". *Antimicrob. Agents Chemother.* vol. 7, pp. 549-554, 1975.
- [45] C. Spampinato, D. Leonardi, "Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents". *Biomed. Res. Int.* vol. 2013, no. 1 pp. 204237, 2013.
- [46] L.L. Brunton, R. Hilal-Dandan, B.C. Knollmann, eds. Goodman & Gilman's: "The pharmacological basis of therapeutics" (13th ed.). McGraw-Hill Education, 2018.
- [47] J.H. Van Tyle, "Ketoconazole. Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use". *Pharmacotherapy*, vol. 4, no. 6, pp. 343-73, 1984.
- [48] C. Spampinato, D. Leonardi, "Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents". *Biomed. Res. Int.*, vol. 2013, no. 1, pp. 204237, 2013.
- [49] B.G. Tweedy, "Synthesis and assessment of antibacterial activities of ruthenium(III) mixed ligand complexes containing 1,10-phenanthroline and guanide". *Phytopath.*, vol. 55, pp. 910-914, 1964.
- [50] Z.H. Chohan, M. Arif, M.A. Akhtar, C. Supuran, "Metal-based antibacterial and antifungal agents: synthesis, characterization, and in vitro biological evaluation of Co(II), Cu(II), Ni(II), and Zn(II) complexes with amino acid-derived compounds". *Bioinorg. Chem. Appl.*, vol. 2006, pp. 83131, 2006.
- [51] N. Raman, S.J. Raja, A. Sakthivel, "Transition metal complexes with Schiff-base ligands: 4-aminoantipyrine based derivatives—a review". *J. Coord. Chem.*, vol. 62, no. 5, pp. 691-709, 2009.